

**UNIVERSIDADE FEDERAL DO RIO GRANDE DO SUL
FACULDADE DE MEDICINA
PROGRAMA DE PÓS-GRADUAÇÃO EM CIÊNCIAS PNEUMOLÓGICAS**

**EFEITO DO USO DE AZITROMICINA PROFILÁTICA POR UM ANO NAS
EXACERBAÇÕES DA DOENÇA PULMONAR OBSTRUTIVA CRÔNICA**

Pedro Olivo Neto

Porto Alegre
2023

UNIVERSIDADE FEDERAL DO RIO GRANDE DO SUL
FACULDADE DE MEDICINA
PROGRAMA DE PÓS-GRADUAÇÃO EM CIÊNCIAS PNEUMOLÓGICAS

**EFEITO DO USO DE AZITROMICINA PROFILÁTICA POR UM ANO NAS
EXACERBAÇÕES DA DOENÇA PULMONAR OBSTRUTIVA CRÔNICA**

Pedro Olivo Neto

Dissertação apresentada ao Programa de Pós-Graduação em Ciências Pneumológicas, Universidade Federal do Rio Grande do Sul, como requisito parcial para obtenção do título de Mestre.

Orientadora: Prof^a Dr^a Marli Maria Knorst

Porto Alegre

2023

CIP - Catalogação na Publicação

Neto, Pedro Olivo
EFEITO DO USO DE AZITROMICINA PROFILÁTICA POR UM
ANO NAS EXACERBAÇÕES DA DOENÇA PULMONAR OBSTRUTIVA
CRÔNICA / Pedro Olivo Neto. -- 2023.
70 f.
Orientador: Marli Maria Knorst.

Dissertação (Mestrado) -- Universidade Federal do
Rio Grande do Sul, Faculdade de Medicina, Programa de
Pós-Graduação em Ciências Pneumológicas, Porto Alegre,
BR-RS, 2023.

1. Doença Pulmonar Obstrutiva Crônica. 2.
Exacerbação da DPOC. 3. Azitromicina. I. Knorst, Marli
Maria, orient. II. Título.

SUMÁRIO

Lista de abreviaturas.....	5
Lista de tabelas.....	6
Lista de figuras.....	7
Resumo.....	8
Abstract.....	10
1. INTRODUÇÃO.....	11
2. REFERENCIAL TEÓRICO.....	14
Definição da Doença Pulmonar Obstrutiva Crônica (DPOC).....	14
Epidemiologia da DPOC.....	15
Fisiopatologia da DPOC.....	17
Sintomas, diagnóstico e classificação da DPOC.....	19
Exacerbações agudas da DPOC (EA-DPOC) e sua importância.....	22
Tratamento da DPOC.....	23
Estratégias para redução as EA-DPOC.....	24
Uso profilático de Azitromicina na prevenção de EA-DPOC.....	25
3. JUSTIFICATIVA.....	28
4. OBJETIVOS.....	29
- Objetivo Geral.....	29
- Objetivos Específicos.....	29
5. REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS DO RACIONAL TEÓRICO.....	30
6. ARTIGO.....	40
7. CONCLUSÕES.....	65
8. CONSIDERAÇÕES FINAIS.....	66
9. ANEXO	67

LISTA DE ABREVIATURAS

BODE - Body-Mass Index, Airflow Obstruction, Dyspnea, and Exercise Capacity Index

BOLD - *Burden of Obstructive Lung Diseases*

CAT - *COPD Assessment Test*

COPD - *Chronic Obstructive Lung Disease*

CVF - Capacidade Vital Forçada

DPOC - Doença Pulmonar Obstrutiva Crônica

EA-DPOC - Exacerbação Aguda da Doença Pulmonar Obstrutiva Crônica

FEV₁- *Forced Expiratory Volume on first second*

GOLD - *Global Initiative for Chronic Obstructive Lung Disease*

HCPA - Hospital de Clínicas de Porto Alegre

LABA - *Long-acting beta-agonist*

LAMA - *Long-acting muscarinic antagonist*

mMRC - *modified Medical Research Council*

SUS - Sistema Único de Saúde

VEF₁ - Volume Expiratório Forçado no primeiro segundo

LISTA DE TABELAS

Tabela 1. Características basais da amostra.....	60
Tabela 2. Comparação das exacerbações no período basal e após 12 meses de seguimento no grupo com e sem azitromicina.....	61
Tabela 3. Correlações entre a variação do número de exacerbações no seguimento de 12 meses e as variáveis clínicas e funcionais.....	62

LISTA DE FIGURAS

Figura 1. Fluxograma do estudo	63
Figura 2. Comparações da variação no número de exacerbações totais, moderadas, graves, idas à emergência, internação no andar e centro de terapia intensiva (CTI) em 12 meses com azitromicina (em vermelho) e sem azitromicina (em azul).....	64

RESUMO

Introdução: A doença pulmonar obstrutiva crônica (DPOC) se caracteriza por obstrução persistente do fluxo aéreo, cursa com exacerbações e está associada com alta morbimortalidade. As exacerbações têm impacto negativo na história natural da DPOC. **Objetivos:** Primário: Avaliar o efeito da azitromicina profilática por um ano, sobre a frequência de exacerbações estratificadas pela gravidade. Secundários: a) estudar o impacto da azitromicina nas buscas à emergência e internação hospitalar; e b) avaliar a segurança do uso da azitromicina no “mundo real”. **Material e métodos:** Estudo retrospectivo de “mundo real” com 166 pacientes com DPOC (volume expiratório forçado no primeiro segundo (VEF₁) / capacidade vital forçada < 0,70), com no mínimo duas exacerbações tratadas ambulatorialmente ou uma internação hospitalar nos últimos 12 meses, tratados com azitromicina por um ano ou cuidados usuais. Do prontuário eletrônico foram recuperadas informações sobre exacerbações moderadas e graves, buscas à emergência e internações hospitalares no ano anterior e durante o uso da azitromicina. Os efeitos adversos da azitromicina foram avaliados clinicamente. Indivíduos com bronquiectasias foram excluídos. **Resultados:** A média de idade foi de 67 ± 9 anos, 60% eram mulheres e o VEF₁ foi de 0,93 ± 0,39 litros, 38 ± 16 % do previsto; 81 % tinham DPOC grave ou muito grave. A azitromicina reduziu significativamente as exacerbações totais em relação ao grupo controle (de 3,8 ± 2,1 para 1,8 ± 1,9 versus de 2,0 ± 0,9 para 1,5 ± 1,8; p<0,0001). Houve redução das exacerbações moderadas, graves e nas idas à emergência no grupo da azitromicina em relação ao controle (p<0,01). Não foram observados efeitos adversos pelo uso da azitromicina. **Conclusões:** O uso de azitromicina intermitente por um ano reduziu as exacerbações moderadas e graves da DPOC, assim como o número de buscas à

emergência. Não foram identificados eventos adversos com o uso de azitromicina neste estudo de “mundo real”.

Key words: DPOC, exacerbações, macrolídeos, prevenção.

ABSTRACT

Introduction: Chronic obstructive pulmonary disease (COPD) is characterized by persistent airflow obstruction, may progress with exacerbations and is associated with high morbidity and mortality. Exacerbations have a negative impact on the natural history of COPD. **Objectives:** Primary: To evaluate the effect of prophylactic azithromycin for one year on the frequency of exacerbations stratified by severity. Secondary: a) to study the impact of azithromycin on emergency room visits and hospitalization; and b) to evaluate the safety of the use of azithromycin in the “real world”. **Material and methods:** Retrospective “real world” study of 166 patients with COPD (forced expiratory volume in one second (FEV₁) / forced vital capacity < 0.70), with at least two outpatient-treated exacerbations or one hospitalization in the last 12 months, treated with azithromycin for one year or usual care. Information on moderate and severe exacerbations, emergency room visits and hospitalizations in the previous year and during the use of azithromycin were retrieved from the electronic medical record. Adverse effects of azithromycin have been evaluated clinically. Individuals with bronchiectasis were excluded. **Results:** Mean age was 67 ± 9 years, 60% were women and FEV₁ was 0.93 ± 0.39 liters, 38 ± 16% of predicted; 81% had severe or very severe COPD. Azithromycin significantly reduced total exacerbations compared to the control group (from 3.8 ± 2.1 to 1.8 ± 1.9 versus from 2.0 ± 0.9 to 1.5 ± 1.8; p<0,0001). There was a reduction in moderate and severe exacerbations and in emergency room visits in the azithromycin group compared to the control group (p<0.01). No adverse effects were observed with the use of azithromycin. **Conclusions:** The use of intermittent azithromycin for one year reduced moderate and severe COPD exacerbations, as well as the number of emergency room visits. No adverse events were identified with the use of azithromycin in this “real world” study.

Key words: COPD, exacerbations, macrolides, prevention.

1. INTRODUÇÃO

A doença pulmonar obstrutiva crônica (DPOC) constitui uma enfermidade comum, heterogênea, prevenível e tratável associada a grande morbimortalidade. A doença caracteriza-se por sintomas (tosse, dispneia, expectoração) secundários a anormalidades da via aérea (bronquite e bronquiolite) e/ou alveolares (enfisema), que causam obstrução persistente e, muitas vezes, progressiva ao fluxo aéreo. (GOLD 2023)

Atualmente, a DPOC representa uma das três principais causas de morte em países em desenvolvimento. (Halpin *et al.* 2019; Meghji *et al.* 2013) Trata-se de uma enfermidade com prevalência elevada, estimada entre 7,8% - 19,7%, no estudo Platino, que foi realizado em 5 grandes capitais latino-americanas (Menezes *et al.* 2005), e em torno de 10,3% no estudo BOLD. (Buist *et al.* 2007) No último estudo, foram avaliados 9.425 participantes por meio de questionários e espirometria com prova broncodilatadora, em 12 centros espalhados pelo mundo, excluindo-se centro latino-americanos. Ambos os estudos de base populacional avaliaram adultos com mais de 40 anos.

Além disso, a doença está associada a grande impacto socioeconômico, uma vez que reduz a capacidade funcional dos indivíduos por ela acometidos e gera custos elevados relacionados ao seu tratamento.

Os fatores de risco mais comuns associados ao desenvolvimento da DPOC são o tabagismo, inalação de partículas tóxicas domésticas e ocupacionais e poluição atmosférica. Além disso, fatores do indivíduo ligados ao desenvolvimento pulmonar incompleto e envelhecimento precoce podem aumentar o risco de desenvolvimento

da doença. Sendo assim, a última versão da diretriz GOLD, propõe sinalizar a causa da DPOC do paciente por meio de uma letra ao final (DPOC-C, no caso de pacientes que desenvolveram a doença decorrente de exposição ao tabaco; DPOC-P quando relacionado a exposição a queima de biomassa; DPOC-G quando secundário a alterações genéticas como a deficiência de Alfa-1-Antitripsina, e assim por diante).

A fisiopatologia de doença envolve inflamação crônica, que acomete as pequenas e grandes vias aéreas, o parênquima e a vascularização pulmonar, além da musculatura respiratória. (MacNee 2006) Os portadores da doença podem apresentar modificações estruturais incluindo espessamento da parede das vias aéreas, aprisionamento aéreo, enfisema pulmonar e disfunção vascular. (Benlala *et al.* 2021)

O diagnóstico da DPOC compreende uma história clínica compatível de sintomas e fator de risco identificável associado a avaliação de prova de função pulmonar (espirometria). Segundo a diretriz GOLD 2023, para confirmar o diagnóstico da doença, deve-se observar uma relação entre $VEF1/CVF < 0,7$ não totalmente reversível após prova broncodilatadora. (GOLD 2023)

O tratamento da DPOC leva em conta fatores como gravidade da doença, comorbidades e efeitos colaterais, tendo como principais objetivos reduzir sintomas, melhorar tolerância ao exercício, aumentar a qualidade de vida e reduzir exacerbações. (Bollmeier *et al* 2020; Singh 2021)

As exacerbações agudas da DPOC (EA-DPOC) podem ocorrer durante a evolução da doença, sendo caracterizadas por piora aguda dos sintomas respiratórios, demandando tratamento adicional. (Seemungal *et al* 1998; Wedzicha *et al* 2007) Esses eventos estão associados à progressão da doença e à perda da

função pulmonar. (GOLD 2023) Sendo assim, estratégias terapêuticas com capacidade de reduzir esses eventos são de grande importância durante o tratamento dos pacientes com a doença.

Cessação do tabagismo, vacina o contra gripe, reabilita o pulmonar, uso de broncodilatadores de a o prolongada, corticosteroides inalatórios associados   broncodilatadores e inibidores da fosfodiesterase-4 mostraram-se úteis para reduzir as exacerba es da DPOC. A azitromicina de uso contínuo   um dos fármacos usados para reduzir a prevalência de exacerba es na DPOC. Trata-se de um antibiótico pertencente   classe dos macrolídeos, os quais possuem, além do efeito antibacteriano, efeito anti-viral, imunomodulador e anti-inflamatório. (Albert *et al*/2011) Esta classe de antimicrobianos possui excelente biodisponibilidade e atividade antibacteriana de largo espectro, inibindo a síntese das proteínas bacterianas e reduzindo a forma o de biofilme, porém os efeitos a longo prazo são desconhecidos. (Han *et al*/2014) Entretanto, os estudos que utilizaram a azitromicina com o intuito de reduzir as exacerba es da DPOC têm resultados diversos. Ainda, dados a respeito do uso profilático da azitromicina com o intuito de reduzir as EA-DPOC na popula o brasileira são escassos.

2. REFERENCIAL TEÓRICO

Definição da DPOC

A DPOC acomete cerca de 10% dos adultos com mais de 40 anos e se caracteriza por sintomas respiratórios e limitação do fluxo aéreo persistente, decorrente de anormalidades das vias aéreas e alveolares. (GOLD 2023) Geralmente, a DPOC é causada por exposição a partículas ou gases nocivos que são inalados, principalmente o tabagismo. Além disso, a doença também guarda relação com fatores associados ao hospedeiro, tais como desenvolvimento anormal da anatomia pulmonar. (Kim *et al* 2015)

A limitação do fluxo aéreo que os pacientes com DPOC apresentam é causada pela combinação da destruição do parênquima pulmonar, conhecida como enfisema, e comprometimento de pequenas vias aéreas. A prevalência de um desses fatores sobre o outro varia de pessoa para pessoa. (GOLD 2023) A inflamação crônica provoca alterações estruturais, como o estreitamento das pequenas vias aéreas e destruição do parênquima pulmonar, que leva à perda de inserções alveolares nessas vias aéreas e diminui a retração elástica pulmonar, reduzindo sua capacidade de permanecerem abertas durante a expiração. (Lange *et al* 2021; Martin *et al* 2013)

Denomina-se enfisema a destruição das superfícies de troca gasosa do pulmão, especificamente os alvéolos. O termo é rotineiramente usado clinicamente, apesar de descrever apenas uma das várias anormalidades estruturais dos pacientes com DPOC. (Hogg *et al* 2009) A presença de tosse com expectoração, com duração de pelo menos três meses dentro de dois anos caracteriza o paciente portador de bronquite crônica, dentro do espectro da DPOC, acometendo, no entanto, uma

pequena parte desses pacientes. (Kim *et al* 2015) Na hipótese diagnóstica de bronquite crônica é importante considerar a exposição prolongada a um fator de risco e também a ausência de outra doença respiratória que possa estar causando os sintomas. Vale destacar que sintomas respiratórios crônicos podem preceder o desenvolvimento da limitação ao fluxo aéreo identificado no exame de espirometria. (Regan *et al* 2015; Woodruff *et al* 2016) Por outro lado, nos casos que cursam com enfisema os sintomas podem estar ausentes nas fases iniciais da doença, uma vez que o aparecimento da dispneia pode ser mais tardio. Entretanto, alterações de função pulmonar como redução da capacidade de difusão pulmonar e obstrução do fluxo aéreo podem ser identificadas mais precocemente.

Epidemiologia da DPOC

Atualmente, a DPOC representa uma das três principais causas de morte em países em desenvolvimento. (Halpin *et al.* 2019; Meghji *et al.* 2013) Além disso, a doença está associada a grande impacto socioeconômico, uma vez que reduz a capacidade funcional dos indivíduos por ela acometidos e gera custos elevados relacionados ao seu tratamento, havendo relação linear entre a gravidade da doença e os custos. (Halpin *et al* 2019; WHO 2023) Desta forma, a DPOC representa um importante desafio de saúde pública, uma vez que é uma doença prevenível e tratável. (GOLD 2023) O impacto da doença tende a aumentar nas próximas décadas, na medida que a população envelhece e, ao mesmo tempo, aumenta sua exposição aos seus fatores de risco. (Mathers *et al* 2006)

Dados sobre a prevalência da DPOC variam muito de acordo com os métodos utilizados nas pesquisas, critério diagnóstico e métodos de análise. (Mathers *et al* 2006) A grande maioria dos estudos de prevalência da doença a definiram

exclusivamente no critério espirométrico ($VEF_1/CVF < 0,7$), sem levar em consideração os sintomas, provavelmente causando um subdiagnóstico dos casos. (Quach *et al* 2015) O estudo PLATINO (Menezes *et al* 2005), realizado em 5 grandes cidades latino-americanas, avaliou a prevalência de sinais de obstrução ao fluxo aéreo pós-broncodilatador em pessoas > 40 anos. A prevalência de tal alteração espirométrica variou de 7,8% na Cidade do México até 19,7% em Montevideo. A prevalência no sexo masculino predominou em relação ao feminino, dados que corroboram os achados de outros estudos, como o projeto conhecido como BOLD (*Burden of Obstructive Lung Diseases*). O referido estudo avaliou a prevalência e os fatores de risco para DPOC em pessoas com 40 anos ou mais, em todo o mundo, e encontrou um percentual geral de 10,1% de DPOC grau 2 ou superior, sendo 11,8% para homens e 8,5% para mulheres, quando separados por sexo. (Lamprecht *et al* 2011)

Dados de estudos que levaram em conta apenas o diagnóstico médico relatado indicam uma prevalência por volta de 6% na população adulta, podendo indicar o não reconhecimento e o subdiagnóstico da DPOC. Revisões sistemáticas e meta-análises sobre o assunto demonstraram também que a prevalência de DPOC é significativamente maior em tabagistas e ex-tabagistas do que em pessoas que nunca fumaram, e em pessoas acima dos 40 anos do que nos mais novos. (Adeloye *et al* 2015; Ntritsos *et al* 2018; Varmaghani *et al* 2019)

Os pacientes portadores de DPOC comumente possuem comorbidades, que podem se manifestar mais precocemente. (GOLD 2023) Condições crônicas concomitantes, como o caso de doenças cardiovasculares e o diabetes mellitus, também afetam a morbidade do paciente com DPOC, uma vez que comumente prejudicam o estado de saúde e, em alguns casos, acabam interferindo no manejo da

DPOC. (Mannino *et al* 2015) Apesar do registro de mortes relacionadas à DPOC ser subestimado, por esta ser listada como uma causa contributiva - embora seja frequentemente a sua causa primária - ou por ser omitida completamente do atestado de óbito, está claro que a DPOC é um dos motivos mais importantes de mortalidade em muitos países. (Jensen *et al* 2006; Stein *et al* 2012)

Fisiopatologia da DPOC

A doença é causada por inalação de fumaça e outras partículas nocivas, que causam inflamação nas vias aéreas e anormalidades secundárias a esse processo em pacientes geneticamente predispostos. (GOLD 2023). Nos pacientes com DPOC, a resposta inflamatória secundária a esses insultos é modificada. (Barnes 2016) A doença se caracteriza por aumento de macrófagos nas vias aéreas periféricas, parênquima e vasos pulmonares, associado a um aumento de neutrófilos ativados e linfócitos. Essas células inflamatórias, junto a células epiteliais, liberam mediadores pró-inflamatórios, que atraem mais células inflamatórias da circulação sanguínea (fatores quimiotáticos), amplificando o processo inflamatório (via citocinas pró inflamatórias) e gerando alterações estruturais (via fatores de crescimento). (Barnes 2014) O desequilíbrio entre mecanismos normais de reparo e defesa, resultam em danos nas pequenas vias aéreas. (Lee *et al* 2007) As alterações patológicas que ocorrem nas vias aéreas, no parênquima pulmonar e na vasculatura pulmonar, contribuem para a limitação progressiva do fluxo aéreo e aprisionamento de gás. (Hogg *et al* 2009) Todas essas mudanças aumentam com a gravidade da doença e persistem mesmo após a interrupção da exposição ao agente causador, como na cessação do tabagismo. (MacNee *et al* 2006)

Os mecanismos relacionados a esta resposta inflamatória aumentada ainda não são totalmente compreendidos, mas podem, pelo menos em parte, ser determinados geneticamente. Junto a isso, o estresse oxidativo, pode ser um importante causador da amplificação da DPOC, uma vez que biomarcadores de estresse oxidativo, como peróxido de hidrogênio (H₂O₂), aparecem aumentados na respiração, escarro e circulação sistêmica dos pacientes. (Barnes 2016; Malhotra *et al* 2009) Durante os períodos de exacerbação, o estresse oxidativo aumenta ainda mais, pois agentes oxidantes são gerados pelas partículas inaladas e liberados por células inflamatórias, como macrófagos e neutrófilos. Paralelamente pode haver uma redução nos antioxidantes endógenos inerentes à DPOC, resultado da diminuição de fatores de transcrição, agravando ainda mais o desbalanço que causa o estresse oxidativo. (Barnes 2014; Stockley 1999)

Um dos mecanismos responsáveis pela inflamação crônica da DPOC é o desequilíbrio pulmonar na relação entre as proteases que quebram componentes do tecido conjuntivo e antiproteases que contrabalançam essa ação. Os portadores da doença apresentam níveis aumentados de várias dessas proteases, advindas de células inflamatórias e células epiteliais. Cogita-se que a destruição da elastina - componente do tecido conjuntivo do parênquima pulmonar - seja mediada pelas proteases, representando uma característica importante do enfisema. (Johnson 2016) Especificamente, indivíduos que apresentam mutações específicas no gene SERPINA desenvolvem deficiência da Alfa-1-Antitripsina, que representa um inibidor de proteases. Nesses pacientes, a atividade proteolítica se torna mais intensa e favorece o desenvolvimento de enfisema pulmonar. (GOLD 2023; Stoller *et al* 2005)

A inflamação e o estreitamento das vias aéreas periféricas e a destruição do parênquima devido ao enfisema, contribuem para a limitação do fluxo aéreo,

diminuição do volume expiratório, e leva à diminuição da capacidade de transferência de gases através da membrana alveolocapilar. (GOLD 2023)

Sintomas, diagnóstico e classificação da DPOC

O principal sintoma da DPOC é a dispneia crônica, que tende a ser progressiva com o passar do tempo, causando incapacidade e ansiedade relacionadas à doença. (Miravittles *et al* 2014) Essa queixa pode ser descrita de diferentes formas como: uma sensação de aumento do esforço para respirar, peso no peito, falta de ar com ou sem respiração ofegante. (Elliott *et al* 1991) A dispneia piora durante o esforço físico e sua gravidade medida por escores tem relação direta com os custos de saúde. (Cherian *et al* 2021; Verberkt *et al* 2020)

A tosse crônica também constitui um sintoma frequente da doença, podendo, inclusive, preceder a dispneia em alguns casos. Ocorre que, em parte dos portadores da DPOC, a tosse tende a ser ignorada ou negligenciada pelo paciente, sendo tida como uma consequência normal do tabagismo e/ou exposições ambientais. A tosse pode ter caráter intermitente inicialmente, mas tende a ser cada vez mais frequente conforme a doença progride. (Cho *et al* 2016) A tosse crônica pode, ainda, ser improdutiva ou produtiva, sendo que a produção de escarro está presente em até 30% dos pacientes. (MRC 1965) A avaliação da presença de expectoração pode ser dificultada, uma vez que parte dos pacientes podem engolir a secreção respiratória ao invés de expectorar. Além disso, a tosse pode se acompanhar de expectoração em momentos de exacerbação da doença, intercalando com períodos de remissão. (Allinson *et al* 2017)

A presença de chiado e aperto no peito são sintomas que podem aparecer episodicamente. A ausência desses sintomas não pode excluir o diagnóstico da

DPOC. A fadiga configura também um sintoma frequente e angustiante experimentado por pessoas com DPOC. Esse sintoma impacta diretamente na capacidade do paciente de realizar as atividades da vida diária e assim também na sua qualidade de vida. (Goërtz *et al* 2018; Szymanska-Chabowska *et al* 2021)

Distúrbios do humor como ansiedade e depressão são muito comuns em pacientes com DPOC, sendo associados a pior estado de saúde, aumento do risco de exacerbações e internação hospitalar de emergência.

Perda de peso, perda de massa muscular e anorexia são problemas comuns em pacientes com DPOC grave e muito grave, os quais possuem importância prognóstica. (McDonald *et al* 2019; Spelta *et al* 2018)

Cabe lembrar que, embora a DPOC seja caracterizada com base na limitação do fluxo aéreo e pelos sintomas associados ao comprometimento respiratório, na prática a decisão do paciente de procurar ajuda médica é determinada pelo impacto dos sintomas no estado funcional de sua vida, na maioria das vezes.

O exame físico raramente contribui para o diagnóstico da DPOC, uma vez que as alterações decorrentes do aprisionamento aéreo e da hiperinsuflação são alterações tardias na evolução da doença. Portanto, as alterações fisiopatológicas associadas à doença geralmente precedem as alterações clinicamente detectáveis, até que haja deterioração significativa da função pulmonar. (Kesten *et al* 1993) Sendo assim, o principal exame para o diagnóstico da DPOC de maneira direta e reprodutível é a espirometria. (Colak *et al* 2019) Ela mede o volume de ar expirado forçadamente, a partir do ponto de inspiração máxima, chamada de capacidade vital forçada (CVF), e o volume de ar expirado durante o primeiro segundo desta manobra, que é o volume expiratório forçado em um segundo (VEF_1) e com ambos é possível fazer a razão

entre estas duas medidas (VEF₁/CVF). As medidas de espirometria são avaliadas por comparação com valores de referência, baseados em idade, estatura, sexo e raça. (Pellegrino *et al* 2005) O critério espirométrico mais utilizado para estabelecer que há a limitação do fluxo aéreo é uma relação fixa pós-broncodilatador de VEF₁/CVF < 0,70, o qual é necessário para o diagnóstico de DPOC segundo a diretriz vigente. (GOLD 2023) A diretriz ainda classifica os portadores da DPOC em classes de acordo com sua função pulmonar estimada pelo VEF₁ em DPOC leve (VEF₁ ≥ 80% do previsto); DPOC moderada (≥ 50 % VEF₁ e < 80% do previsto); DPOC grave (≥ 30 VEF₁ e <50% do previsto) e DPOC muito grave (VEF₁ < 30% do previsto). (GOLD 2023)

Do ponto de vista clínico, também estratifica os pacientes de acordo com a presença e a intensidade de sintomas respiratórios avaliados através das escalas CAT (*COPD Assessment Test*TM) e mMRC (*modified Medical Research Council*) e a presença de exacerbações da doença. Os pacientes são considerados pouco sintomáticos se apresentam um escore CAT < 10 ou mMRC 0 ou 1. Caso tenham escore CAT > 10 ou mMRC >1, são considerados sintomáticos. Em relação às exacerbações, considera-se que o paciente tem fenótipo exacerbador se apresentou, nos últimos 12 meses, uma exacerbação que demandou tratamento hospitalar (>12 horas de permanência) ou 2 exacerbações tratadas em ambulatório, com antibiótico e/ou corticosteroide. A caracterização do paciente em relação às exacerbações é importante uma vez que tem implicações diretas na estratégia de tratamento. (GOLD 2023)

Exacerbações agudas da DPOC (EA-DPOC) e sua importância

A exacerbação da DPOC caracteriza-se por piora da dispneia e/ou tosse e escarro iniciado nos últimos 14 dias, podendo estes sintomas estar associados à taquipneia e taquicardia, podendo decorrer do aumento da inflamação sistêmica causada por infecção, poluição ou outro insulto às vias aéreas. (Celli *et al*, 2021)

Do ponto de vista fisiopatológico, as EA-DPOC caracterizam-se por eventos complexos, com aumento da inflamação nas vias aéreas, aumento na produção de muco e aprisionamento aéreo. Esses eventos estão associados à piora da dispneia, que é o sintoma chave nas exacerbações da doença. Além disso, aumento do volume e da purulência do escarro, piora da tosse e sibilância comumente estão presentes nas EA-DPOC. (Anthonisen *et al*, 1987)

Mesmo com o tratamento otimizado para DPOC, os pacientes portadores da doença podem ter, em média, 1,4 exacerbações ao ano. (Albert *et al* 2011) Alguns pacientes podem ser mais suscetíveis às mesmas. (Miravittles *et al* 2016) Conforme estudo ECLIPSE, que analisou 2.138 pacientes com exacerbações, o melhor preditor para exacerbações frequentes era a ocorrência de pelo menos um episódio de exacerbação no ano anterior. Outro fator sabidamente relacionado à maior chance de exacerbação da doença é o VEF₁. (GOLD 2023)

Esses eventos agudos podem ser classificados, segundo o documento GOLD, em: 1) leves: tratadas com broncodilatadores de ação curta; 2) moderadas: tratadas com broncodilatadores de ação curta, antibióticos e/ou corticosteroide sistêmico. 3) graves: requerem hospitalização ou visitas à emergência para seu tratamento, podendo estar associadas a insuficiência respiratória aguda. É considerado

exacerbador o portador de DPOC que apresenta duas ou mais exacerbações moderadas ou uma exacerbação grave nos últimos 12 meses. (GOLD 2023)

As EA-DPOC têm relevância no curso da doença, uma vez que estão associadas a piora no estado de saúde, declínio da função pulmonar, maiores taxas de hospitalização, readmissão e aumento da mortalidade. (Herath *et al* 2018; Taylor *et al* 2015) Além disso, estima-se que o tratamento das EA-DPOC são responsáveis por 50-75% dos custos relacionados ao tratamento da doença. (Albert *et al* 2011; Herath *et al* 2018)

Ainda, as EA-DPOC que demandam internação hospitalar estão associadas a um risco de 6% de mortalidade intra hospitalar. Trinta e cinco por cento dos pacientes que sobrevivem costumam ser readmitidos dentro dos 3 primeiros meses após a alta hospitalar (com 80% das readmissões estando diretamente relacionadas a recorrência), os quais têm um risco de 12% de mortalidade por todas as causas. (Hartl *et al* 2016; Hoogendoorn *et al* 2011)

Tratamento da DPOC

Em relação ao tratamento da DPOC, a cessação do tabagismo tem o maior impacto na capacidade de influenciar a história natural da doença. Entretanto, uma proporção significativa de pacientes - até 40% - continua fumando, apesar de saber que tem a doença e esse comportamento tem um impacto negativo no prognóstico e progressão da mesma. (Montes de Oca *et al* 2020) A terapia farmacológica por sua vez é utilizada para reduzir os sintomas, reduzir a frequência e gravidade das exacerbações, melhorar a tolerância ao exercício e o estado de saúde. A escolha da classe de medicamento vai depender de fatores como disponibilidade, custo, resposta clínica e efeitos colaterais, precisando o tratamento ser individualizado de acordo com

a gravidade dos sintomas, grau de comprometimento do fluxo aéreo e intensidade das exacerbações. Os mais utilizados são broncodilatadores beta-adrenérgicos, anticolinérgicos e suas associações. (Feldman 2013; Montuschi *et al* 2006; Singh 2021)

Em pacientes com hipoxemia grave em repouso utiliza-se a oxigenoterapia. (Cranston *et al* 2005) Ainda, a reabilitação pulmonar com treinamento físico, associado à educação específica para doença, faz parte do tratamento do paciente em todos os graus de severidade da doença, uma vez que melhora a capacidade de exercício, os sintomas e a qualidade de vida. (McCarthy *et al* 2015; Vogiatzis *et al* 2016)

Estratégias para redução das EA-DPOC

Diversas estratégias terapêuticas já se provaram capazes de reduzir as EA-DPOC, que representam eventos de grande importância durante o tratamento dos indivíduos com a doença, uma vez que estão associadas à perda de função pulmonar e aumento da morbimortalidade associada à doença. (GOLD 2023) Cessação do tabagismo (Au *et al* 2009), vacinação contra gripe (Garrastazu *et al* 2016), reabilitação pulmonar (Sahin *et al* 2018; Van Ranst *et al* 2014), broncodilatadores de ação prolongada (B2 agonistas e antimuscarínicos) (Geake *et al* 2015; Karner *et al* 2014; Kew *et al* 2013), corticóides inalatórios associados a broncodilatadores (Calverley *et al* 2018) e inibidores da fosfodiesterase-4, reduzem o número de exacerbações e hospitalizações. (Chong *et al* 2013) O uso profilático de antibióticos no intuito de reduzir as EA-DPOC tem sido estudado há muitos anos. (Albert *et al* 2011; Brill *et al* 2015; Simpson *et al* 2014; Seemungal *et al* 2008; Uzun *et al* 2014) Nesses estudos foram testados antibióticos da classe dos macrolídeos, tetraciclina e quinolonas. A

maior parte dos estudos e os resultados mais promissores parecem estar associados à classe dos macrolídeos, sobretudo a azitromicina.

Uso profilático de Azitromicina na prevenção de EA-DPOC

O uso profilático de azitromicina em longo prazo tem sido associado com redução da frequência de exacerbações na DPOC (Albert *et al* 2011; Uzun *et al* 2014), embora os estudos apresentem resultados conflitantes. (Herath *et al* 2018; Simpson *et al* 2014)

Existe preocupação em relação aos possíveis efeitos colaterais indesejáveis relacionados ao uso prolongado da azitromicina nos pacientes com DPOC (Li *et al* 2014), como a resistência aos antibióticos (Serisier 2013), cardiotoxicidade (FDA 2013) e ototoxicidade. (Wallace *et al* 1994) Sendo assim, deve-se, por exemplo, avaliar o intervalo QT no eletrocardiograma do paciente antes da prescrição dessas medicações, uma vez que podem estar associadas ao aumento desse intervalo, com risco teórico de arritmias. Além disso, deve-se também ter cautela ao usar em conjunto com outras medicações que podem alterar o intervalo QT. Do mesmo modo, recomenda-se avaliação auditiva objetiva antes do início do uso dessas medicações.

Estudos prévios evidenciaram redução significativa das exacerbações da DPOC com o uso de macrolídeos, porém os esquemas antibióticos utilizados são bem heterogêneos. (Albert *et al* 2011; Han *et al* 2014; Vermeersch *et al* 2016)

Em um ensaio clínico randomizado, 1142 pacientes foram randomizados para receber azitromicina 250 mg diariamente vs placebo durante 1 ano. O tempo médio para a primeira exacerbação foi de 266 dias no grupo azitromicina vs 174 dias no grupo placebo ($p < 0,001$). A frequência das exacerbações foi de 1,48 por paciente ao

ano no grupo azitromicina e 1,83 no grupo placebo ($p=0,01$). A taxa de risco para exacerbação aguda por paciente-ano no grupo azitromicina foi de 0,73 (IC 95%, 0,63-0,84, $P<0,001$). Foi observada piora auditiva no grupo azitromicina em relação ao grupo placebo (25% vs 20%; $p=0,04$). (Albert *et al* 2011)

Outra meta-análise mostrou redução de 37% no risco relativo de exacerbações em pacientes que tomaram macrolídeos em comparação com os que usaram placebo (RR=0,63; IC 95% 0,45-0,87; $p=0,005$). Houve também redução de 21% no risco de hospitalizações (RR=0,79; 95%, IC 0,69-0,90, $p=0,01$), de 68% no risco de ter pelo menos uma exacerbação (RR=0,34; IC 95% 0,21-0,54; $p=0,001$), uma tendência à redução da mortalidade e um aumento dos efeitos adversos nos pacientes que usaram macrolídeo. (Donath *et al* 2013)

Wang e colaboradores realizaram uma revisão sistemática e meta-análise a respeito do uso de antibióticos profiláticos para pacientes com DPOC estável. O uso desses fármacos com esse intuito foi ligado a uma melhora na qualidade de vida e redução de exacerbações da DPOC em pacientes com doença moderada a grave. (Wang *et al* 2018)

A literatura médica atual carece de dados a respeito do uso de azitromicina profilática para prevenção de exacerbações da DPOC na população brasileira. Da mesma forma, dados a respeito do uso de azitromicina com esse intuito por período superior a um ano são escassos na literatura. (Pomares *et al* 2011)

Em 2021, Janjua e colaboradores publicaram uma meta-análise sobre o assunto. Foram comparadas diferentes classes de antibióticos entre si e ao placebo, para avaliar o potencial benefício na redução das exacerbações da DPOC e melhora da qualidade de vida. Os macrolídeos apresentaram o melhor perfil de redução das

exacerbações da doença, eventos adversos e melhora na qualidade de vida. Ainda, os autores concluíram que os macrolídeos reduziram significativamente as exacerbações da DPOC em relação ao placebo e também melhoraram a qualidade de vida, ainda que a diferença observada não tenha sido clinicamente significativa. (Janjua *et al*, 2021)

No entanto, alguns trabalhos não demonstraram diferença estatisticamente significativa quanto ao número de exacerbações em pacientes que iniciaram tratamento profilático com azitromicina. (Simpson *et al* 2014) Um estudo também identificou tendência de menor benefício no uso da Azitromicina em pacientes tabagistas ativos, mais jovens e em estágios mais avançados da classificação GOLD para DPOC. (Han *et al* 2014)

3. JUSTIFICATIVA

A DPOC representa uma das doenças mais prevalentes atualmente, sendo associada com grande morbimortalidade, com impacto social e econômico relevante associados. As exacerbações da doença são responsáveis por grande parte dos custos associados ao tratamento desses pacientes e também estão ligados à chance de desfecho desfavorável, como piora da função pulmonar, da qualidade da vida, necessidade de internação hospitalar e óbito. (GOLD 2023)

Sendo assim, é de grande importância estudar o efeito das estratégias terapêuticas capazes de reduzir esses eventos tão importantes no curso da DPOC, com o intuito de melhorar o prognóstico da doença. Cabe lembrar, que, atualmente, há resultados conflitantes na literatura (Albert *et al* 2011; Simpson *et al* 2014; Uzun *et al* 2014; Yamaya *et al* 2008) a respeito do uso profilático da azitromicina com o intuito de reduzir exacerbações da DPOC e escassez de dados a esse respeito na população brasileira.

4.OBJETIVOS

Objetivo geral

- Estudar o impacto do uso profilático da azitromicina por um ano, nas exacerbações da DPOC estratificadas por gravidade, num estudo de “mundo real”.

Objetivos específicos

- Avaliar os efeitos do uso de azitromicina por um ano, sobre o número de visitas à emergência e internações hospitalares.
- Analisar a segurança do uso de azitromicina por um ano, através da monitorização clínica de efeitos adversos.

5. REFERÊNCIAS DO REFERENCIAL TEÓRICO

1. Adeloye D, Chua S, Lee C, Basquill C, Papana A, et al. Global and regional estimates of COPD prevalence: Systematic review and metaanalysis. *J Glob Health* 2015; 5(2): 020415.
2. Albert RK, Connett J, Bailey WC, Casaburi R, Cooper JADJ, et al. Azithromycin for Prevention of Exacerbations of COPD. *N Engl J Med* 2011; 365(8):689-98.
3. Allinson JP, Hardy R, Donaldson GC, Shaheen SO, Kuh D, Wedzicha JA. The Presence of Chronic Mucus Hypersecretion across Adult Life in Relation to Chronic Obstructive Pulmonary Disease Development. *Am J Respir Crit Care Med* 2016; 193(6):662-72.
4. Anthonisen NR, Manfreda J, Warren CP, Hershfield ES, Harding GK, Nelson NA. Antibiotic therapy in exacerbations of chronic obstructive pulmonary disease. *Ann Intern Med* 1987;106(2):196-204.
5. Au DH, Bryson CL, Chien JW, Sun H, Udris EM et al. The effects of smoking cessation on the risk of chronic obstructive pulmonary disease exacerbations. *J Gen Intern Med* 2009;24(4):457–63.
6. Barnes PJ. Cellular and molecular mechanisms of chronic obstructive pulmonary disease. *Clin Chest Med* 2014; 35(1):71-86.
7. Barnes PJ. Inflammatory mechanisms in patients with chronic obstructive pulmonary disease. *J Allergy Clin Immunol* 2016; 138(1):16-27.
8. Benlala I, Laurent F, Dournes G. Structural and functional changes in COPD: What we have learned from imaging. *Respirology* 2021;26(8):731-741.
9. Bollmeier SG, Hartmann AP. Management of chronic obstructive pulmonary disease: A review focusing on exacerbations. *Am J Health Syst Pharm* 2020;77(4):259-268.
10. Brill SE, Law M, El-Emir E, Allinson JP, James P, et al. Effects of different antibiotic classes on airway bacteria in stable COPD using culture and

molecular techniques: a randomised controlled trial. *Thorax*. 2015;70(10):930-8.

11. Buist AS, McBurnie MA, Vollmer WM, Gillespie S, Burney P, et al. International variation in the prevalence of COPD (the BOLD Study): a population-based prevalence study. *Lancet*. 2007;370(9589):741-50.
12. Calverley PMA, Anzueto AR, Carter K, Grönke L, Hallmann C, et al. Tiotropium and olodaterol in the prevention of chronic obstructive pulmonary disease exacerbations (DYNAGITO): a double-blind, randomised, parallel-group, active-controlled trial. *Lancet Respir Med* 2018;6(5):337-44.
13. Celli BR, Fabbri LM, Aaron SD, Agusti A, Brook R, et al. An Updated Definition and Severity Classification of Chronic Obstructive Pulmonary Disease Exacerbations: The Rome Proposal. *Am J Respir Crit Care Med* 2021;204(11):1251-8.
14. Cherian M, Jensen D, Tan WC, Mursleen S, Goodall EC, et al. Dyspnoea and symptom burden in mild-moderate COPD: the Canadian Cohort Obstructive Lung Disease Study. *ERJ Open Res* 2021; 7(2).
15. Cho SH, Lin HC, Ghoshal AG, Muttalif ARBA, Thanaviratananich S, et al. Respiratory disease in the Asia-Pacific region: Cough as a key symptom. *Allergy Asthma Proc* 2016; 37(2): 131-40.
16. Chong J, Leung B, Poole P. Phosphodiesterase 4 inhibitors for chronic obstructive pulmonary disease. *Cochrane Database Syst Rev* 2013; 11(11): CD002309
17. Colak Y, Nordestgaard BG, Vestbo J, Lange P, Afzal S. Prognostic significance of chronic respiratory symptoms in individuals with normal spirometry. *Eur Respir J* 2019; 54(3).
18. Cranston JM, Crockett AJ, Moss JR, Alpers JH. Domiciliary oxygen for chronic obstructive pulmonary disease. *Cochrane Database Syst Rev* 2005; (4): CD001744.

19. Donath E, Chaudhry A, Hernandez-Aya LF, Lit L. A meta-analysis on the prophylactic use of macrolide antibiotics for the prevention of disease exacerbations in patients with Chronic Obstructive Pulmonary Disease. *Respir Med.* 2013;107(9):1385-92.
20. Elliott MW, Adams L, Cockcroft A, MacRae KD, Murphy K, Guz A. The language of breathlessness. Use of verbal descriptors by patients with cardiopulmonary disease. *Am Rev Respir Dis* 1991; 144(4): 826-32.
21. FDA Drug Safety Communication: azithromycin (Zithromax or Zmax) and the risk of potentially fatal heart rhythms (safety announcement 02/14/2018) U.S. Food and Drug Administration. Disponible em: <https://www.fda.gov/drugs/drug-safety-and-availability/fda-drug-safety-communication-azithromycin-zithromax-or-zmax-and-risk-potentially-fatal-heart#tabs-1>
22. Feldman GJ. Improving the quality of life in patients with chronic obstructive pulmonary disease: focus on indacaterol. *Int J Chron Obstruct Pulmon Dis* 2013;8:89-96.
23. Garrastazu R, García-Rivero JL, Ruiz M, Helguera JM, Arenal S, et al. Prevalence of Influenza Vaccination in Chronic Obstructive Pulmonary Disease Patients and Impact on the Risk of Severe Exacerbations. *Arch Bronconeumol.* 2016;52(2):88-95.
24. Geake JB, Dabscheck EJ, Wood-Baker R, Gates CJ. Indacaterol, a once-daily beta2-agonist, versus twice-daily beta(2)-agonists or placebo for chronic obstructive pulmonary disease. *Cochrane Database Syst Rev* 2015; 1: CD 010139
25. Global strategy for the diagnosis, management, and prevention of chronic obstructive pulmonary disease. GOLD report 2023. Disponible em: <https://goldcopd.org/2023-gold-report-2/>
26. Goërtz YMJ, Looijmans M, Prins JB, Janssen DJA, Thong MSY, et al. Fatigue in patients with chronic obstructive pulmonary disease: protocol of the Dutch

- multicentre, longitudinal, observational *FAntasTIGUE* study. *BMJ Open*. 2018;8(4):e021745.
27. Halpin DMG, Celli BR, Criner GJ, Frith P, López Varela MV, et al. The GOLD Summit on chronic obstructive pulmonary disease in low- and middle-income countries. *Int J Tuberc Lung Dis*. 2019;23(11):1131-1141.
 28. Han MK, Tayob N, Murray S, Dransfield MT, Washko G, et al. Predictors of chronic obstructive pulmonary disease exacerbation reduction in response to daily azithromycin therapy. *Am J Respir Crit Care Med*;2014;189(12):1503–8.
 29. Hartl S, Lopez-Campos JL, Pozo-Rodriguez F, Castro-Acosta A, Studnicka M, et al. Risk of death and readmission of hospital-admitted COPD exacerbations: European COPD audit. *Eur Respir J* 2016;47:113–121.
 30. Herath SC, Normansell R, Maisey S, Poole P. Prophylactic antibiotic therapy for chronic obstructive pulmonary disease (COPD). *Cochrane Database Syst Rev*. 2018;10(10):CD009764.
 31. Hogg JC, Timens W. The pathology of chronic obstructive pulmonary disease. *Annu Rev Pathol* 2009; 4: 435-59.
 32. Hoogendoorn M, Hoogenveen RT, Rutten-van Mölken MP, Vestbo J, Feenstra TL. Case fatality of COPD exacerbations: a metaanalysis and statistical modelling approach. *Eur Respir J* 2011; 37:508–515.
 33. Janjua S, Mathioudakis AG, Fortescue R, Walker RAE, Sharif S, et al. Prophylactic antibiotics for adults with chronic obstructive pulmonary disease: a network meta-analysis. *Cochrane Database Syst Rev*. 2021 ;1(1):CD013198.
 34. Jensen HH, Godtfredsen NS, Lange P, Vestbo J. Potential misclassification of causes of death from COPD. *Eur Respir J* 2006; 28(4): 781-5.
 35. Johnson SR. Untangling the protease web in COPD: metalloproteinases in the silent zone. *Thorax* 2016; 71(2): 105-6.
 36. Karner C, Chong J, Poole P. Tiotropium versus placebo for chronic obstructive pulmonary disease. *Cochrane Database Syst Rev* 2014; 7(7): CD009285.

37. Kesten S, Chapman KR. Physician perceptions and management of COPD. *Chest* 1993; 104(1):254-8.
38. Kew KM, Mavergames C, Walter JA. Long-acting beta2-agonists for chronic obstructive pulmonary disease. *Chrane Database Syst Rev* 2013; 10(10): CD010177
39. Kim V, Crapo J, Zhao H, Jones PW, Silverman EK, et al. Comparison between an alternative and the classic definition of chronic bronchitis in COPD. *Gene. Ann Am Thorac Soc* 2015; 12(3): 332-9.
40. Lamprecht B, McBurnie MA, Vollmer WM, Gudmundsson G, Welte T, et al. COPD in never smokers: results from the population-based burden of obstructive lung disease study. *Chest* 2011; 139(4): 752-63.
41. Lange P, Ahmed E, Lahmar ZM, Martinez FJ, Bourdin A. Natural history and mechanisms of COPD. *Respirology* 2021;26(4):298-321
42. Lee SH, Goswami S, Grudo A, Song LZ, Bandi V, et al. Antielastin autoimmunity in tobacco smoking-induced emphysema. *Nat Med* 2007; 13(5):567-9.
43. Li H, Liu DH, Chen LL, Zhao Q, Yu YZ, et al. Meta-analysis of the adverse effects of long-term azithromycin use in patients with chronic lung diseases. *Antimicrob Agents Chemother.* 2014;58(1):511-7.
44. MacNee W. Pathology, pathogenesis, and pathophysiology. *BMJ* 2006; 332(7551):1202–04.
45. Malhotra D, Thimmulappa R, Vij N, Navas-Acien A, Sussan T, et al. Heightened endoplasmic reticulum stress in the lungs of patients with chronic obstructive pulmonary disease: the role of Nrf2-regulated proteasomal activity. *Am J Respir Crit Care Med* 2009; 180(12): 1196-207.
46. Mannino DM, Higuchi K, Yu TC, Zhou H, Li Y, et al. Economic Burden of COPD in the Presence of Comorbidities. *Chest* 2015; 148(1): 138-50.
47. Martin C, Frija J, Burgel PR. Dysfunctional lung anatomy and small airways degeneration in COPD. *Int J Chron Obstruct Pulmon Dis* 2013; 8:7–13.

48. Mathers CD, Loncar D. Projections of global mortality and burden of disease from 2002 to 2023. *PLoS Med* 2006; 3(11):e442.
49. McCarthy B, Casey D, Devane D, Murphy K, Murphy E, Lacasse Y. Pulmonary rehabilitation for chronic obstructive pulmonary disease. *Cochrane Database Syst Rev* 2015; 2(2): CD003793.
50. McDonald MLN, Wouters EFM, Rutten E, Casaburi R, Rennard SI, et al. It's more than low BMI: prevalence of cachexia and associated mortality in COPD. *Respir Res* 2019;20(1):100.
51. Medical Research Council Committee on the Aetiology of Chronic Bronchitis. Definition and classification of chronic bronchitis for clinical and epidemiological purposes. A report to the Medical Research Council by their Committee on the Aetiology of Chronic Bronchitis. *Lancet* 1965; 1(7389): 775-9.
52. Meghji J, Mortimer K, Agusti A, Allwood BW, Asher I, et al. Improving lung health in low-income and middle-income countries: from challenges to solutions. *Lancet*. 2021;397(10277):928-940.
53. Menezes AM, Perez-Padilla R, Jardim JR, Muiño A, Lopez MV, et al. Chronic obstructive pulmonary disease in five Latin American cities (the PLATINO study): a prevalence study. *Lancet*. 2005;366(9500):1875-81.
54. Miravittles M, D'Urzo A, Singh D, Koblizek V. Pharmacological strategies to reduce exacerbation risk in COPD: a narrative review. *Respir Res*. 2016 Sep 10;17(1):112.
55. Miravittles M, Worth H, Cataluna JJS, Price D, Benedetto F, et al. Observational study to characterise 24-hour COPD symptoms and their relationship with patient-reported outcomes: results from the ASSESS study. *Respir Res* 2014; 15: 122.
56. Montes de Oca M. Smoking Cessation/Vaccinations. *Clin Chest Med* 2020; 41(3): 495-512.

57. Montuschi P. Pharmacological treatment of chronic obstructive pulmonary disease. *Int J Chron Obstruct Pulmon Dis* 2006;1(4):409-23.
58. Ntritsos G, Franek J, Belbasis L, Christou MA, Markozannes G, et al. Gender-specific estimates of COPD prevalence: a systematic review and metaanalysis. *Int J Chron Obstruct Pulmon Dis* 2018; 13: 1507-14.
59. Pellegrino R, Viegi G, Brusasco V, Crapo RO, Burgos F, et al. Interpretative strategies for lung function tests. *Eur Respir J.* 2005;26(5):948-68.
60. Pomares X, Montón C, Espasa M, Casabon J, Monsó E, Gallego M. Long-term azithromycin therapy in patients with severe COPD and repeated exacerbations. *Int J Chron Obstruct Pulmon Dis* 2011;6:449e56.
61. Quach A, Giovannelli J, Cherot-Kornobis N, Ciuchete A, Clement G, et al. Prevalence and underdiagnosis of airway obstruction among middleaged adults in northern France: The ELISABET study 2011-2013. *Respir Med* 2015; 109(12): 1553-61.
62. Regan EA, Lynch DA, Curran-Everett D, Curtis JL, Austin JHM, et al. Clinical and Radiologic Disease in Smokers With Normal Spirometry. *JAMA Intern Med* 2015; 175(9): 1539-49.
63. Sahin H, Varol Y, Naz I, Aksel N, Tuksavul F, Ozsoz A. The effect of pulmonary rehabilitation on COPD exacerbation frequency per year. *Clin Respir J* 2018;12(1):165-174.
64. Serisier DJ. Risks of population antimicrobial resistance associated with chronic macrolide use for inflammatory airway diseases. *Lancet Respir Med* 2013;1:262–274.
65. Seemungal TA, Wilkinson TM, Hurst JR, Perera WR, Sapsford RJ, Wedzicha JA. Long-term erythromycin therapy is associated with decreased chronic obstructive pulmonary disease exacerbations. *Am J Respir Crit Care Med.* 2008;178(11):1139-47.

66. Simpson JL, Powell H, Baines KJ, Milne D, Coxson HO, et al. The effect of azithromycin in adults with stable neutrophilic COPD: a double blind randomised, placebo controlled trial. *PLoS One*. 2014; 9: e105609.
67. Singh D. Pharmacological treatment of stable chronic obstructive pulmonary disease. *Respirology* 2021;26(7):643-651.
68. Spelta F, Pasini AMF, Cazzoletti L, Ferrari M. Body weight and mortality in COPD: focus on the obesity paradox. *Eat Weight Disord* 2018;23(1):15-22.
69. Stein BD, Bautista A, Schumock GT, Lee TA, Charbenau JT, et al. The validity of International Classification of Diseases, Ninth Revision, Clinical Modification diagnosis codes for identifying patients hospitalized for COPD exacerbations. *Chest* 2012; 141(1): 87-93.
70. Stockley RA. Neutrophils and protease/antiprotease imbalance. *Am J Respir Crit Care Med* 1999; 160(5 Pt 2): S49-52.
71. Stoller JK, Aboussouan LS. Alpha1-antitrypsin deficiency. *Lancet*. 2005;365(9478):2225-36.
72. Szymanska-Chabowska A, Juzwiszyn J, Tańsk Wi , Świątkowski F , Kobecki J, Chabowski M. The fatigue and quality of life in patients with chronic pulmonary diseases. *Sci Prog* 2021;104(3):368504211044034.
73. Taylor SP, Sellers E, Taylor BT. Azithromycin for the Prevention of COPD Exacerbations: The Good, Bad, and Ugly. *Am J Med*. 2015;128(12):1362.e1-6.
74. Uzun S, Djamin RS, Kluytmans JA, Mulder PG, van't Veer NE, et al. Azithromycin maintenance treatment in patients with frequent exacerbations of chronic obstructive pulmonary disease (COLUMBUS): a randomised, double-blind, placebo-controlled trial. *Lancet Respir Med*. 2014;2(5):361-8.
75. Van Ranst D, Stoop WA, Meijer JW, Otten HJ, van de Port IG. Reduction of exacerbation frequency in patients with COPD after participation in a comprehensive pulmonary rehabilitation program. *Int J Chron Obstruct Pulmon Dis* 2014;9:1059–67.

76. Varmaghani M, Dehghani M, Heidari E, Sharifi F, Moghaddam SS, Farzadfar F. Global prevalence of chronic obstructive pulmonary disease: systematic review and meta-analysis. *East Mediterr Health J* 2019; 25(1): 47-57.
77. Verberkt CA, van den Beuken-van Everdingen MHJ, Schols J, Hameleers N, Wouters EFM, Janssen DJA. Effect of Sustained-Release Morphine for Refractory Breathlessness in Chronic Obstructive Pulmonary Disease on Health Status: A Randomized Clinical Trial. *JAMA Intern Med* 2020; 180(10): 1306-14.
78. Vermeersch K, Gabrovská M, Deslypere G, Demedts IK, Slabbynck H, et al. The Belgian trial with azithromycin for acute COPD exacerbations requiring hospitalization: an investigator-initiated study protocol for a multicenter, randomized, double-blind, placebo-controlled trial. *Int J Chron Obstruct Pulmon Dis*. 2016;11:687-96.
79. Vogiatzis I, Rochester CL, Spruit MA, Troosters T, Clini EM, American Thoracic Society/European Respiratory Society Task Force on Policy in Pulmonary Rehabilitation. Increasing implementation and delivery of pulmonary rehabilitation: key messages from the new ATS/ERS policy statement. *Eur Respir J* 2016; 47(5): 1336-41.
80. Wallace MR, Miller LK, Nguyen MT, Shields AR. Ototoxicity with azithromycin. *Lancet* 1994;343(8891):241
81. Wang Y, Zijp TR, Bahar MA, Kocks JWH, Wilffert B, Hak E. Effects of prophylactic antibiotics on patients with stable COPD: a systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. *J Antimicrob Chemother*. 2018;73(12):3231-3243.
82. Wedzicha JA, Seemungal TA. COPD exacerbations: defining their cause and prevention. *Lancet*. 2007;370(9589):786-96.
83. Woodruff PG, Barr RG, Bleeker E, Christenson SA, Couper D, et al. Clinical Significance of Symptoms in Smokers with Preserved Pulmonary Function. *N Engl J Med* 2016; 374(19): 1811-21.

84. World Health Organization. World Health Organization (WHO) Website 2023. Disponível em: [https://www.who.int/news-room/fact-sheets/detail/chronic-obstructive-pulmonary-disease-\(copd\)](https://www.who.int/news-room/fact-sheets/detail/chronic-obstructive-pulmonary-disease-(copd))
85. Yamaya M, Azuma A, Tanaka H, Takizawa H, Chida K, et al. Inhibitory effects of macrolide antibiotics on exacerbations and hospitalization in chronic obstructive pulmonary disease in Japan: a retrospective multicenter analysis. *J Am Geriatr Soc.* 2008;56(7):1358-60.

6. ARTIGO

7. CONCLUSÕES

Com base nos resultados do presente estudo pode-se concluir que o uso de azitromicina durante um ano em pacientes exacerbadores com DPOC se associou com redução significativa da frequência de exacerbações moderadas e graves da DPOC em relação ao grupo controle, que recebeu cuidados usuais. Além disso, não foram detectados efeitos colaterais relacionados ao uso da azitromicina durante o acompanhamento clínico dos pacientes. Entretanto, não foram realizados exames complementares como por exemplo audiometria, para avaliar perda auditiva, ou cultura de escarro para avaliar resistência bacteriana à azitromicina.

8. CONSIDERAÇÕES FINAIS

O presente estudo supre uma lacuna no conhecimento que é o efeito da azitromicina profilática sobre as exacerbações da DPOC na população brasileira. Os resultados mostraram um benefício do uso da azitromicina profilática em um estudo que reflete a prática clínica diária (“mundo real”) em um ambulatório especializado em hospital terciário universitário no sul do Brasil.

Outro ponto a se destacar foi a exclusão de pacientes com bronquiectasias, ampliando o espectro de indicação da azitromicina profilática, uma vez que o benefício do seu uso em pacientes com bronquiectasias já é conhecido.

Apesar do resultado positivo do presente estudo, outros estudos prospectivos são necessários, de preferência ensaios clínicos randomizados, para avaliar os efeitos do uso da azitromicina sobre a taxa de internação hospitalar, sobre a redução do tempo para a próxima exacerbação, assim como sobre a duração das exacerbações da DPOC. Do mesmo modo, o efeito de prolongar o tratamento por mais de um ano necessita ser melhor estudado. Adicionalmente, a segurança do uso da azitromicina, com pesquisa de resistência bacteriana, cardiotoxicidade (aumento do intervalo QT) e ototoxicidade (perda auditiva) induzida pelo seu uso necessita ser objetivamente avaliada.

9. ANEXO

Aprovação do estudo pelo Comitê de Ética

PARECER CONSUBSTANCIADO DO CEP

DADOS DA EMENDA

Título da Pesquisa: IMPACTO DO USO DE AZITROMICINA CONTÍNUA PROFILÁTICA NAS EXACERBAÇÕES DA DOENÇA PULMONAR OBSTRUTIVA CRÔNICA.

Pesquisador: Mari Maria Knorst

Área Temática:

Versão: 2

CAAE: 78813517.0.0000.5327

Instituição Proponente: Hospital de Clínicas de Porto Alegre

Patrocinador Principal: Hospital de Clínicas de Porto Alegre

DADOS DO PARECER

Número do Parecer: 2.832.872

Apresentação do Projeto:

Em 27/04/2018 foi encaminhada ao CEP emenda que visa prorrogação do prazo de encerramento do projeto.

Objetivo da Pesquisa:

O objetivo da presente emenda é atualizar o cronograma do estudo.

Avaliação dos Riscos e Benefícios:

Não altera a previsão de riscos e benefícios anteriormente realizada.

Comentários e Considerações sobre a Pesquisa:

Trata-se de emenda de atualização do projeto com pedido de prorrogação do estudo com a seguinte justificativa:

Venho por meio desta solicitar prorrogação do cronograma do projeto de pesquisa número GPPG 17-0584, que tem por título "Impacto do uso de azitromicina contínua profilática nas exacerbações da doença pulmonar obstrutiva crônica". A justificativa para o pedido é que houve um atraso na coleta de dados.

Estudo prorrogado para 20/12/2018.

Considerações sobre os Termos de apresentação obrigatória:

Foram incluídos os seguintes documentos:

Endereço: Rua Ramiro Barcelos 2.350 sala 2227 F
Bairro: Santa Cecília **CEP:** 90.035-903
UF: RS **Município:** PORTO ALEGRE
Telefone: (51)3359-7640 **Fax:** (51)3359-7640 **E-mail:** cephcpa@hcpa.edu.br

Continuação do Parecer: 2.832.672

Carta de justificativa da emenda

Novo cronograma do estudo

Relatório parcial

Recomendações:

Na próxima atualização do estudo, recomenda-se atualizar o cronograma nas informações cadastradas na Plataforma Brasil.

Conclusões ou Pendências e Lista de Inadequações:

A emenda não apresenta pendências e está em condições de aprovação. Ver recomendações.

Considerações Finais a critério do CEP:

Parecer liberado Ad-Referendum anterior à data prevista de relatoria, visando agilizar a tramitação, por se tratar de prorrogação do estudo.

Emenda submetida em 27/04/2018 aprovada. Altera o cronograma do estudo. Ver recomendações.

Este parecer foi elaborado baseado nos documentos abaixo relacionados:

Tipo Documento	Arquivo	Postagem	Autor	Situação
Informações Básicas do Projeto	PB_INFORMAÇÕES_BÁSICAS_1123745_E1.pdf	27/04/2018 09:38:58		Aceito
Outros	Relatorio_Proj170564.pdf	27/04/2018 09:37:50	Marli Maria Knorst	Aceito
Outros	Carta_Justificativa_Prorrogacao_do_Cronograma.docx	27/04/2018 09:37:27	Marli Maria Knorst	Aceito
Cronograma	Cronograma_modificado.docx	27/04/2018 09:36:59	Marli Maria Knorst	Aceito
Projeto Detalhado / Brochura Investigador	ProjetoMestrado.pdf	06/10/2017 15:37:11	GABRIELA MARCOLIN	Aceito
Folha de Rosto	Folhaderosto.pdf	06/10/2017 15:27:19	GABRIELA MARCOLIN	Aceito
TCLE / Termos de Assentimento / Justificativa de Ausência	Termo.pdf	05/10/2017 14:19:57	GABRIELA MARCOLIN	Aceito
Declaração de Pesquisadores	funcoes.pdf	05/10/2017 14:17:32	GABRIELA MARCOLIN	Aceito
Orçamento	Orcamento.pdf	05/10/2017	GABRIELA	Aceito

Endereço: Rua Ramiro Barcelos 2.350 sala 2227 F
Bairro: Santa Cecília CEP: 90.035-903
UF: RS Município: PORTO ALEGRE
Telefone: (51)3359-7640 Fax: (51)3359-7640 E-mail: cephcpa@hcpa.edu.br

UFRGS - HOSPITAL DE
CLÍNICAS DE PORTO ALEGRE
DA UNIVERSIDADE FEDERAL



Continuação do Parecer: 2.632.672

Orçamento	Orcamento.pdf	14:06:34	MARCOLIN	Aceito
-----------	---------------	----------	----------	--------

Situação do Parecer:

Aprovado

Necessita Apreciação da CONEP:

Não

PORTO ALEGRE, 03 de Maio de 2018

Assinado por:
Marcia Mocellin Raymundo
(Coordenador)

Endereço: Rua Ramiro Barcelos 2.350 sala 2227 F
Bairro: Santa Cecília CEP: 90.035-903
UF: RS Município: PORTO ALEGRE
Telefone: (51)3359-7640 Fax: (51)3359-7640 E-mail: cephcpa@hcpa.edu.br

Página 03 de 03