



Universidade do Algarve

Faculdade de Ciências e Tecnologia

A Abordagem Farmacológica da DPOC e as Iminentes Mudanças de Paradigma

Maria Beatriz Duarte

Dissertação para obtenção do grau de Mestre em Ciências Farmacêuticas

Trabalho realizado sob a orientação:
Professora Doutora Ana Margarida Grenha

2025



Universidade do Algarve

Faculdade de Ciências e Tecnologia

A Abordagem Farmacológica da DPOC e as Iminentes Mudanças de Paradigma

Maria Beatriz Duarte

Dissertação para obtenção do grau de Mestre em Ciências Farmacêuticas

Trabalho realizado sob a orientação:
Professora Doutora Ana Margarida Grenha

2025

A Abordagem Farmacológica da DPOC e as Iminentes Mudanças de Paradigma

Declaração de autoria de trabalho

Declaro ser a autora deste trabalho, que é original e inédito. Autores e trabalhos consultados estão devidamente citados no texto e constam da listagem de referências incluída.

[Assinatura do aluno]

Copyright© 2025 Maria Beatriz Duarte

A Universidade do Algarve tem o direito, perpétuo e sem limites geográficos, de arquivar e publicar este trabalho através de exemplares impressos reproduzidos em papel ou de forma digital, ou por qualquer outro meio conhecido ou que venha a ser inventado, de o divulgar através de repositórios científicos e de admitir a sua cópia e distribuição com objetivos educacionais ou de investigação, não comerciais, desde que seja dado crédito ao autor e editor.

*“Tudo o que um sonho precisa para ser realizado é
alguém que acredite que possa ser realizado.”*

Roberto Shinyashiki

Agradecimentos

Quero dedicar esta tese à minha família como prova do meu amor.

Quero agradecer ao meu marido e aos meus pais pelo amor incondicional, por acreditarem em mim e me apoiarem nesta jornada da minha vida.

À minha filha, Margarida agradeço todos os sorrisos e carinho que me oferecia nos momentos que passávamos juntas.

Obrigada pela compreensão e pelo apoio durante este percurso onde muitas vezes estive ausente das vossas vidas. Vocês tornaram esta etapa muito mais fácil.

Resumo

A doença pulmonar obstrutiva crónica (DPOC) tem sido um importante problema de saúde pública e continuará a ser um desafio para os médicos no século XXI. A nível mundial, encontra-se no centro das atenções pela sua elevada prevalência, morbilidade e mortalidade, criando desafios para os sistemas de saúde.

Em 2019, a DPOC foi a terceira causa de morte mais comum (em termos de taxa de mortalidade padronizada por idade) em todo o mundo, tendo sido responsável por 3,3 milhões de mortes. O tratamento da DPOC, envolve a administração dos fármacos por via respiratória, sendo a seleção dos fármacos e do tipo de dispositivos a usar fundamental para reduzir sintomas e risco de exacerbação. Entre os vários tipos de dispositivos de inalação, os inaladores pressurizados com válvula doseadora (MDIs) são os mais prescritos e utilizados pelos doentes com DPOC em todo o mundo. Estes dispositivos utilizam hidrofluoroalcanos (HFA) como propelentes, os quais contribuem para o efeito estufa e para o aquecimento global. Os MDIs foram responsáveis por emissões diretas de aproximadamente 18.000.000 de toneladas equivalentes de dióxido de carbono (CO₂) em 2018, colocando-os no âmbito do Regulamento sobre Gases Fluorados na União Europeia (EU).

Este fato colocou a utilização dos MDIs em risco, porque a EU pretende que deixem de ser utilizados. São necessárias novas estratégias para que o impacto ambiental dos MDIs seja mínimo ou nulo, mas em simultâneo pretende-se que os novos dispositivos ou formulações apresentem uma eficácia terapêutica igual ou superior para que os muitos milhares de doentes que têm a doença controlada assim continuem. Esta mudança de paradigma tem impulsionado a comunidade científica e a indústria farmacêutica a encontrar novas soluções terapêuticas para a DPOC.

A presente dissertação tem como objetivo fazer uma revisão bibliográfica sobre o desenvolvimento de novas alternativas e soluções para a terapêutica da DPOC.

Palavras-chave: DPOC; Gases fluorados; Inaladores; MDIs; Pegada de Carbono; Propelentes.

Abstract

Chronic obstructive pulmonary disease (COPD) has been a major public health problem and will continue to be a challenge for physicians in the 21st century. Globally, it is at the center of attention due to its high prevalence, morbidity and mortality, creating challenges for health systems. In 2019, COPD was the third most common cause of death (in terms of age-standardized mortality rate) worldwide, accounting for 3.3 million deaths. The treatment of COPD involves the administration of medications via inhalation, with the selection of drugs and devices being crucial in reducing symptoms and the risk of exacerbations. Among the various types of inhalation devices, pressurized metered-dose inhalers (MDIs) are the most commonly prescribed and used by COPD patients worldwide.

These devices use hydrofluoroalkanes (HFA) as propellants, which have greenhouse effect and contribute to global warming. In 2018, MDIs were responsible for direct emissions of approximately 18 million tons of carbon dioxide (CO₂) placing them under the scope of the European Union (EU) Fluorinated Gases Regulation.

This situation has put the continued use of MDIs at risk, as the EU aims to phase them out. New strategies are required to minimize or eliminate the environmental impact of MDIs, while ensuring that new devices maintain or improve therapeutic efficacy so that the many thousands of patients with controlled disease can continue their treatment. This paradigm shift has driven the scientific community and pharmaceutical companies to seek new therapeutic solutions for COPD.

This dissertation aims to conduct a literature review on the development of new alternatives and solutions for COPD therapy.

Keywords: Carbon footprint; COPD; Fluorinated gases; Inhalers; MDIs; Propellants.

Índice

Agradecimentos.....	v
Resumo.....	vi
Abstract	vii
Índice.....	viii
Índice de figuras.....	x
Índice de quadros	xi
Lista de abreviaturas e acrónimos	xii
1. Introdução.....	1
2. Objetivo.....	2
3. Metodologia	2
4. Doença Pulmonar Obstrutiva Crónica (DPOC).....	3
4.1. Fisiopatologia, Sinais e Sintomas da DPOC	4
4.2. Diagnóstico e Classificação da DPOC	5
4.3. Prevalência Morbilidade e Mortalidade da DPOC.....	11
4.4. Etiologia da DPOC.....	14
4.4.1. Fatores de Risco Ambiental	14
4.4.2. Fatores de Risco Genético.....	17
5. Tratamento da DPOC	19
5.1. Tratamento Farmacológico	19
5.1.1. Agonistas Beta 2.....	20
5.1.2. Anticolinérgicos	21
5.1.3. Corticosteróides.....	22

5.1.4.	Metilxantinas	23
5.1.5.	Inibidores da fosfodiesterase-4.....	24
5.1.6.	Mucolíticos e Agentes Antioxidantes	25
5.1.7.	Terapêutica Biológica	26
5.2.	Algoritmo de tratamento	28
5.3.	Tratamento Não Farmacológico.....	31
6.	Administração de Fármacos por Via Inalatória e as suas Limitações.....	33
7.	Tipos de Dispositivos de Inalação.....	39
8.	Técnica Inalatória: Erros e Consequências	44
9.	Impacto Ambiental dos pMDI.....	47
10.	Mudança do Paradigma: Que alternativas?.....	51
11.	Eficácia E Segurança dos Novos Propelentes	54
12.	Conclusão	59
13.	Referências bibliográficas	61

Índice de figuras

Figura 4.1: A ferramenta de avaliação ABE para a DPOC. Esta versão da ferramenta de avaliação combinada, separa os graus espirométricos da DPOC e classifica a doença individual do paciente com base em avaliações sintomáticas e risco de exacerbações. (Adaptado de (2)).	9
Figura 4.2: Modelo de Declínio longitudinal do FEV relacionado com o Tabagismo. (Adaptado de (34)).	10
Figura 4.3: Principais causas de mortalidade prematura evitável em Portugal no ano 2018. (Adaptado de (39)).	12
Figura 4.4: Comparação entre o ano 2009-2019 das principais causas de carga e incapacidade de doença (YLDs- Year Lived with Disability) e variação da taxa percentual (por 100.000 habitantes) em ambos os sexos em Portugal. (Adaptado de (39)).	13
Figura 6.1: Ilustração esquemática das diferentes barreiras fisiológicas e mecanismos de defesa do trato respiratório superior e inferior. (Adaptado de (127)).	35
Figura 6.2: Resumo da cinética de absorção pulmonar com base nas características fisiológicas locais das regiões do trato respiratório (Adaptado de (128)).	38
Figura 6.3: Deposição de partículas inaladas em pulmão saudável versus pulmão doente (Adaptado de (128)).	39
Figura 7.1: Mecanismo de dispersão de fármacos a partir de DPIs (Adaptado de (132)).	42

Índice de quadros

Quadro 4.1: Estádios GOLD de classificação da Gravidade da DPOC (adaptado de (5)).	7
Quadro 4.2: Avaliação do risco e gravidade da doença (adaptado de (5)).....	9
Quadro 8.1: Resumo dos erros mais frequentes durante a técnica de inalação, comparação entre dispositivos (adaptado de (142)).	46

Lista de abreviaturas e acrónimos

AAT - α -1 antitripsina

ACV - Avaliação do Ciclo de Vida

AEA - Agência Europeia do Ambiente

AMP-cíclico - Adenosina Monofosfato cíclico

ATP - Adenosina Trifosfato

CAT - COPD Assessment Test

CFC - Clorofluorcarbono

DPIs - Inaladores de Pó Seco, do inglês *dry powder inhaler*

DPOC – Doença Pulmonar Obstrutiva Crónica

ECHA - Agência Europeia dos Produtos Químicos, do inglês *European Chemicals Agency*

EU - União Europeia, do inglês *European Union*

FEV1 - Volume expiratório máximo no 1.º segundo, do inglês *Forced expiratory Volume in the first one second*

FVC – Capacidade Vital Forçada, do inglês *Forced vital capacity*

GM-CSF - Fator estimulante de colónias de macrófagos granulócitos

GMPc - Monofosfato de Guanosina cíclico, do inglês *Cyclic guanosine monophosphate*

GOLD - Iniciativa Global para a Doença Pulmonar Obstrutiva Crónica, do inglês *Global Initiative for Obstructive Lung Disease*

GWP - Potencial de Aquecimento Global, do inglês *Global warming potential*

HFA - Hidrofluoroalcano

HFA -227ea - 1,1,1,2,3,3,3-heptafluoropropano

HFA-134a - 1,1,1,2-tetrafluoroetano ou norflurano

HFA152a - 1,1-difluoroetano

HFO-1234ze - trans-1.333-tetrafluoroprop-1-eno

ICS - Corticosteroides inalatórios, do inglês *Inhaled corticosteroids*

IL - Interleucina

IL-4 - Interleucina-4

IL-5 - Interleucina-5

LABA - Agonistas Beta 2 de longa duração de ação, do inglês *long - acting β 2 - agonist*

LAMA - Antagonista Muscarínico de longa duração de ação, do inglês *long- acting muscarinic antagonist*

LPS - Lipopolissacarídeos

LTOT - Oxigenoterapia de Longo Prazo, do inglês *Long-term oxygen therapy*

MDIs - Inaladores com válvula doseadora, do inglês *Metered dose inhalers*

mMRC - Modified Medical Research Council

NIV - Ventilação não Invasiva, do inglês *Non-invasive ventilation*

OMS - Organização Mundial de Saúde

P(O₂) - Pressão de Oxigénio

PDE-4 - Fosfodiesterase-4

PFAS - Substâncias Perfluoroalquílicas e Polifluoroalquílicas

PNDR - O Programa Nacional para as doenças respiratórias

SABA - Agonista Beta 2 de curta duração de ação, do inglês *short-acting β 2- agonist*

SAMA - Antagonista muscarínico de curta duração de ação, do inglês *short- acting muscarinic antagonist*

SMI - Inalador de névoa fina, do inglês *Soft Mist Inhaler*

TASCS – Estudo na DPOC com Teofilina e Corticosteróides, do inglês *Theophylline And Steroids in COPD Study*

TNF- α - Fator de Necrose Tumoral – alfa

TWICS - Teofilina com Corticosteróides Inalados, do inglês *Theophylline With Inhaled CorticoSsteroids*

1. Introdução

O envelhecimento da população associado a estilos de vida menos saudáveis, bem como o impacto das mudanças climáticas são aspetos de importância crítica, pois levam ao aumento da prevalência de diversas doenças crónicas, entre as quais a doença pulmonar obstrutiva crónica (DPOC) (1).

A Iniciativa Global para a Doença Pulmonar Obstrutiva Crónica (GOLD) foi criada no final dos anos 90 com o objetivo de aumentar a consciencialização sobre a DPOC como um importante problema de saúde pública e promover sua prevenção e tratamento. Desde a sua fundação, a GOLD tem desenvolvido diretrizes baseadas na evidência e no consenso de especialistas para o diagnóstico, tratamento e prevenção da DPOC a um nível global (2).

Atualmente a DPOC encontra-se incluída no Plano de Ação Global da Organização Mundial de Saúde (OMS) para Prevenção e Controlo de Doenças Não Transmissíveis e na Agenda 2030 das Nações Unidas para o Desenvolvimento Sustentável. A OMS está empenhada na criação de medidas para ampliar o diagnóstico e o tratamento da DPOC, desenvolvendo um Pacote de Intervenções Essenciais para Doenças Não Transmissíveis para melhorar os cuidados de saúde primários em ambientes de poucos recursos. O referido pacote inclui protocolos para avaliação, diagnóstico e gestão de doenças respiratórias crónicas (asma e DPOC) e módulos de aconselhamento sobre estilo de vida saudável, incluindo cessação tabágica e autocuidado (1).

A visão da DPOC tem evoluído nos últimos 20 anos, levando a inovações no tratamento e a uma abordagem holística da doença (2). Contudo, a sua terapêutica passa pelo uso de inaladores, principalmente os inaladores pressurizados com válvula doseadora (MDIs) os quais têm um impacto ambiental negativo (3). Os medicamentos pertencentes ao grupo respiratório constituem o 5º grupo de fármacos com maior relevância no SNS e a análise dos dados revela um aumento da prescrição e utilização dos mesmos (número de embalagens dispensadas e grupo farmacoterapêutico) (4), sendo necessária a criação de novas estratégias para que o impacto ambiental dos MDIs seja mínimo ou nulo, mas que os doentes possam continuar a ter a sua doença controlada.

2. Objetivo

Esta dissertação teve como objetivo a realização de uma revisão bibliográfica sobre a contemporânea problemática relacionada com a terapêutica inalatória da DPOC, utilizando inaladores pressurizados com válvula doseadora e o seu impacto ambiental. Foram analisadas as estratégias mundiais para diminuir o impacto ambiental das terapêuticas existentes na prática clínica, e perceber que alternativas terapêuticas mais ecológicas e viáveis podem oferecer uma resposta igual ou superior aos modelos existentes.

3. Metodologia

Foi realizada uma revisão bibliográfica da literatura disponível no âmbito do tema, tendo sido incluídos artigos científicos, estudos de revisão sistemática e meta-análise, selecionando-se sempre que possível artigos e estudos mais recentes. A procura bibliográfica foi abrangente e sistemática, utilizando como motores de busca o PubMed, Nacional Library of Medicine e Elsevier, para obter os estudos disponíveis que apresentassem relevância científica para o tema apresentado. A pesquisa incluiu termos e palavras como: “CPOD, chronic obstructive pulmonary disease”; “CPOD diagnosis”; “epidemiology of CPOD”; “risk factors”; “pharmacological treatment”, “therapeutic combination”, “Exacerbations”; “algorithm treatment”; “limitations of pulmonary route”; “inhalation devices”; “inhaler technique”; “environmental impact of inhalers”; “carbon footprint of inhalers”; “green alternatives to MDIs”, “propellants”, “HFO-1234ze” e “HFA-152a”.

A pesquisa foi efetuada até dia 3 de Junho de 2025, e não foram definidos critérios de exclusão para a procura. Para a inclusão das referências bibliográficas da dissertação foram somente tidos em conta estudos com artigos de texto completos.

Citações de revisões e estudos relevantes publicados anteriormente foram identificados e examinados por meio de busca manual nas referências de artigos incluídos, para a seleção de outros estudos pertinentes.

4. Doença Pulmonar Obstrutiva Crónica (DPOC)

No relatório da GOLD, a doença é caracterizada como uma condição pulmonar heterogénea que apresenta sintomas respiratórios crónicos com alterações das vias aéreas e/ou alveolares que causam obstrução persistente, muitas vezes progressiva do fluxo aéreo (5).

A DPOC apresenta uma elevada prevalência, sendo uma das principais causas de morbidade e mortalidade nos países desenvolvidos e aumentando a sua importância nos países em desenvolvimento (5–7).

Esta é uma doença comum, evitável e tratável, mas o extenso subdiagnóstico, e os erros de diagnóstico fazem com que muitos pacientes não recebam tratamento ou recebam tratamento incorreto. Assim, é fundamental o diagnóstico adequado e precoce desta doença para que possa ter um impacto significativo nas questões de saúde pública (5,7–9), levando a uma intervenção atempada, que é a chave para reduzir a progressão da doença para estágios que causam impacto significativo na qualidade de vida do doente e custos acrescidos para o sistema de saúde (7–10).

A elevada prevalência e severidade da DPOC torna esta doença uma condição de elevado custo para os sistemas de saúde (10). É importante referir que, na EU, as doenças respiratórias representam 6% do orçamento anual para os gastos com a saúde, representando a DPOC 56% do custo das doenças respiratórias, com um custo anual de 38.6 mil milhões de euros (9,10). Também nos Estados Unidos da América se espera que o custo atribuído à DPOC aumente consideravelmente nos próximos 20 anos variando este entre os 400 e os 800 mil milhões de dólares anuais (5).

A constatação de que outros fatores ambientais, para além do tabagismo, podem contribuir para a DPOC, e a existência de condições precursoras que podem afetar indivíduos jovens, abre novas janelas de oportunidade para a sua prevenção e diagnóstico precoce, terapêutica imediata e apropriada intervenção (5,7). Apesar do diagnóstico precoce ser fundamental para limitar a progressão da doença, a falta de conhecimento na população em geral e sem sintomas de alarme no início da doença, levam a que os doentes não recorram a avaliação médica inicial precoce, atrasando o diagnóstico e comprometendo o prognóstico (8,9). Quando o diagnóstico ocorre nas formas menos graves da doença, permite iniciar o tratamento precocemente, contribuindo assim para um melhor controlo da sintomatologia, para a prevenção das exacerbações e também para o atraso na progressão da doença (8).

É de salientar que, apesar dos esforços internacionais para padronizar a doença, as estratégias de diagnóstico e tratamento da DPOC variam e dois terços dos doentes nos cuidados primários

não são diagnosticados, tratados ou tratados de acordo com as atuais diretrizes baseadas na evidência e que foram publicadas pela GOLD, numa estratégia Global para a Prevenção, Diagnóstico e Gestão da doença (11).

Embora a DPOC afete principalmente os pulmões, acaba por ser uma doença sistémica complexa coexistindo com outras doenças e levado a comorbilidades. A coexistência de outras doenças associadas, como as doenças cardiovasculares e depressão, contribui para um pior prognóstico e deterioração da qualidade de vida dos doentes, quando comparados com doentes que não apresentam comorbilidades (12,13). A presença de comorbilidades causa maior incapacidade da pessoa doente, aumentando o fardo económico associado a esta doença (13). De facto, os três fatores mais importantes que determinam o custo económico e social da doença, são a gravidade da doença, a presença de exacerbações frequentes e a existência de comorbilidades, as quais estão presentes em 30% a 56% dos doentes com DPOC (9). De salientar que 70% das despesas médicas relacionadas com a DPOC são atribuídas às exacerbações e hospitalizações. No Canadá, os custos totais das hospitalizações por DPOC foram estimados em 1,5 milhões de dólares canadianos por ano (14). Para além dos custos diretos contabilizados, existem também os custos indiretos, pois é uma doença que leva a um elevado absentismo (15).

4.1. Fisiopatologia, Sinais e Sintomas da DPOC

A DPOC é uma doença caracterizada por sintomas respiratórios, tais como dispneia, tosse, hipersecreção de muco e/ou exacerbações respiratórias devido a alterações nas vias aéreas (bronquite) e nos alvéolos (enfisema) que causam progressiva obstrução das vias aéreas e a persistência dos sintomas (5).

Os mecanismos biológicos subjacentes ao desenvolvimento da DPOC, incluem bronquite crónica e enfisema. A bronquite crónica é caracterizada pela obstrução do fluxo aéreo, que apresenta como principal sintoma a tosse produtiva, enquanto o enfisema é a destruição do parênquima pulmonar, com perda de elasticidade e destruição dos alvéolos pulmonares, onde o estreitamento e desaparecimento das pequenas vias aéreas aumentam a resistência ao fluxo de ar das vias aéreas periféricas (16). Ao nível sintomático é percebido como hiperventilação pulmonar com limitação do fluxo aéreo (5).

A dispneia crónica é o sintoma mais característico da DPOC, sendo este sintoma responsável pela incapacidade e ansiedade sentida pelos doentes. Os doentes descrevem a dispneia como sendo uma sensação de esforço para respirar, aperto no peito ou respiração ofegante. Este

sintoma pode ser sentido pelos doentes em qualquer que seja o estágio da obstrução pulmonar (5).

A hiperventilação é comum em doentes com DPOC e contribui para a dispneia. Ocorre quando o volume de ar nos pulmões aumenta no final da expiração espontânea (17,18). A hiperventilação surge devido à perda da capacidade elástica dos pulmões e obstrução do fluxo expiratório (19).

A tosse produtiva encontra-se presente em mais de 30% dos doentes (5), sendo comum que apareça acompanhada de pequenas quantidades de expectoração. Estes sintomas variam de dia para dia (20) e podem preceder o desenvolvimento da obstrução do fluxo aéreo por muitos anos. É importante salientar que a obstrução do fluxo aéreo pode-se encontrar presente mesmo sem dispneia e/ou tosse produtiva e vice-versa (21).

A fadiga sentida pelos doentes é um sintoma muito comum e subjetivo e é sentido como cansaço ou exaustão. Esta fadiga é descrita como um “cansaço geral” ou “uma falta de energia” tendo grande impacto nas atividades do dia a dia e na qualidade de vida destes doentes (5).

Outros sintomas, como perda de massa muscular, perda de peso e anorexia são comuns nos doentes com DPOC em estágios mais avançados (5). Também se encontram presentes sintomas como ansiedade e depressão. Estes sintomas têm um impacto negativo na qualidade de vida dos doentes, que apresentam mais episódios de dispneia, mais exacerbações agudas, maior incidência de hospitalizações e maior risco de mortalidade quando comparados com os indivíduos que não apresentam estas comorbidades (22).

4.2. Diagnóstico e Classificação da DPOC

No diagnóstico de DPOC deve ser considerado qualquer paciente que apresente sintomas de dispneia, tosse crónica ou hipersecreção brônquica e/ou que na sua história clínica apresente fatores de risco para desenvolver a doença. No entanto, é fundamental a realização da espirometria para se estabelecer o diagnóstico de DPOC de acordo com a GOLD. (5,21).

A espirometria é uma medida objetiva e reprodutível de análise da obstrução das vias aéreas. É um teste não invasivo e pode ser realizado em qualquer centro de saúde e serve para confirmação diagnóstica, mas também para monitorização da evolução da doença, ou após intervenção terapêutica (23).

Numa tentativa de promover a deteção precoce da obstrução crónica das vias aéreas através da aplicação de uma regra prática e simples que não exigisse equações de predição e utilização de computador, os especialistas introduziram um ponto de corte fixo para FEV1/FVC (volume

expiratório máximo no 1.º segundo / capacidade vital forçada) (24). O critério de espirometria selecionado pela GOLD para definir a obstrução do fluxo aéreo e determinar o diagnóstico de DPOC requer uma relação FEV1/FVC (capacidade vital forçada) com um valor fixo de cut-off inferior a 0.70 após o uso de broncodilatador (5,23).

A GOLD afirma que a espirometria pré-broncodilatador pode ser usada como teste inicial para investigar se pacientes sintomáticos apresentam obstrução do fluxo aéreo. Se a espirometria pré-broncodilatador não mostrar obstrução, a realização da espirometria após broncodilatador não é necessária, a menos que exista uma grande suspeita clínica de DPOC. Nesse caso, uma resposta do volume da capacidade vital forçada (FVC) pode revelar uma $FEV1/FVC < 0.7$. Podem ser necessários exames adicionais para investigar os sintomas do doente e acompanhamento, incluindo a repetição da espirometria após um intervalo de tempo. Se os valores pré-broncodilatador mostrarem obstrução, o diagnóstico de DPOC deverá ser confirmado usando as medidas pós broncodilatador. Se o valor da razão FEV1/FVC pré-broncodilatador for inferior a 0.7 e aumentar para um valor igual ou superior a 0.7 após o uso de broncodilatador, demonstra um risco aumentado para desenvolver DPOC e deverá ter um acompanhamento mais próximo (5).

Este é um critério simples e universalmente aceite para o diagnóstico de DPOC, baseado na relação FEV1/FVC diminuída para determinar o grau de obstrução das vias aéreas na prática clínica (23) No entanto, a forma como a espirometria é interpretada pode levar a diagnósticos incorretos de DPOC, resultando em tratamento inadequado (25). O cut-off de 0.7 pode ser limitativo em alguns casos de obstrução das vias aéreas, uma vez que foi demonstrado que o FEV1/FVC varia com a idade, altura e sexo (24,26). Além disso, a utilização de uma relação fixa FEV1/FVC para definir a obstrução do fluxo aéreo pode resultar em diagnóstico excessivo de DPOC nos idosos que apresentam a função pulmonar comprometida e em subdiagnóstico nos adultos jovens (24–27). Isto acontece porque os critérios giram em torno de duas medidas principais. Uma medida é a relação fixa FEV1/FVC inferior a 0.7, isoladamente ou em combinação com um FEV1 com valor inferior a 80% do previsto; enquanto a outra medida é a relação FEV1/FVC abaixo do percentil 5, ou seja, abaixo do limite inferior de normalidade, isto é, em comparação com o cut-off baseado no limite inferior de normalidade para FEV1/FVC (5). Para se diferenciar um resultado normal de um anómalo num determinado exame, é necessário identificar os valores que se incluem dentro e fora do intervalo de confiança de 95% estabelecido para esse mesmo exame, considerando-se valores anómalos todos os resultados que se encontrem fora desse intervalo. O limite inferior da normalidade é um valor estipulado

com esta finalidade, representando os 5% mais baixos dos resultados obtidos numa população normal (28).

Nos indivíduos com idade igual ou superior a 70 anos poderá ser considerada obstrução perante uma relação FEV1/FVC $<0,65$ (27,29) e nos indivíduos com idade inferior a 45 anos uma relação FEV1/FVC $<0,75$ (29).

Em 2001, no primeiro relatório da GOLD (30), a DPOC era classificada de acordo com a sua gravidade em 4 estádios (Quadro 4.1.), a qual era baseada nos valores da função pulmonar, mais especificamente nos valores de FEV1 (% de referência) após uso de broncodilatador (5).

Quadro 4.1: Estádios GOLD de classificação da Gravidade da DPOC (adaptado de (5)).

Classificação dos Estádios em pacientes com DPOC (FEV1/FVC $<0,7$)		
Estádio	Gravidade	Valor espirométrico
GOLD 1	Leve	FEV1 $\geq 80\%$ do valor previsto
GOLD 2	Moderado	$50\% \leq$ FEV1 $< 80\%$ do valor previsto
GOLD 3	Grave	$30\% \leq$ FEV1 $< 50\%$ do valor previsto
GOLD 4	Muito grave	FEV1 $< 30\%$ do valor previsto

A DPOC ligeira, GOLD grau 1, é caracterizada por limitação ligeira do débito aéreo que, praticamente, é acompanhada de sintomas de tosse produtiva. Na DPOC moderada, GOLD grau 2, ocorre agravamento da limitação ventilatória e, geralmente, por progressão de sintomas, o doente apresenta dispneia em situação de esforço. Para a DPOC grave, GOLD grau 3, há uma limitação do fluxo aéreo mais intensa e recorrência de exacerbações que se refletem negativamente na qualidade de vida do doente. Por fim, a DPOC muito grave, GOLD grau 4, caracteriza-se por limitação ventilatória muito grave, frequentemente associada a complicações como a insuficiência respiratória crónica ou falência cardíaca (5).

O risco de exacerbações é consideravelmente mais alto em doentes com GOLD 3 e GOLD 4, no entanto, o FEV1 não é suficiente para antever com precisão a frequência e severidade das exacerbações em doentes com DPOC. Diversos estudos demonstraram que estes episódios agudos de agravamento da doença variam bastante de doente para doente, pelo que a melhor forma de prever eventos futuros é através do histórico de exacerbações anteriores já tratadas (5).

A função pulmonar por si só, baseada na classificação espirométrica, não tem a capacidade de demonstrar completamente a heterogeneidade presente na população de doentes com DPOC.

Desta forma, para avaliar o impacto da DPOC num indivíduo, para além de se fazer o seu enquadramento num dos 4 estádios de classificação GOLD da gravidade da doença (Quadro 4.1), é fundamental avaliar também os sintomas. É de salientar que por vezes é observada uma fraca correlação entre a severidade da obstrução aérea e a experiência sintomática dos doentes, o que reflete a simplicidade da classificação utilizada no Quadro 4.1. Doentes que poderiam ser classificados como Estádio GOLD 2, podem apresentar queixas severas e manifestar muitos sintomas, sendo fundamental o uso de questionários para conseguir avaliar também os sintomas, e as exacerbações para além da obstrução do fluxo aéreo (31).

Os questionários disponíveis para a avaliação são: adaptado do Modified Medical Research Council (mMRC) Dyspnea Questionnaire e COPD Assessment Test (CAT). O primeiro avalia a incapacidade relacionada com a dispneia, enquanto o segundo avalia o impacto da doença na qualidade de vida do doente. A escala mMRC foi o primeiro questionário desenvolvido para medir a dispneia, sendo este sintoma chave para a maioria dos doentes com DPOC, onde uma classificação ≥ 2 é considerada elevada e, em contrapartida, uma pontuação ≥ 10 para o CAT é considerada elevada. Estes questionários, juntamente com a função pulmonar (FEV1) e a frequência de exacerbações, ajudam a definir a gravidade da doença.

Em 2011, a GOLD, tendo em conta o relatório de consenso, propôs um novo sistema de classificação para a doença (Quadro 4.2.), para avaliar de forma mais abrangente a sua gravidade. Esta estratégia de avaliação combinada baseia-se no nível de sintomas, usando uma medida de dispneia (a pontuação de dispneia modificada do mMRC), e uma medida do estado de saúde (pontuação da CAT), além do histórico de exacerbação da DPOC e limitação do fluxo de ar medida pelo FEV1 (32).

Através dos quatro grupos (A-D) representados no Quadro 4.2 e Figura 4.1 são avaliados o risco e gravidade da doença (5). O Quadro 4.2. é um resumo com as características dos doentes após avaliação combinada da doença.

O principal avanço alcançado com esta estratégia de avaliação combinada foi incorporar os resultados relatados pelos pacientes e destacar a importância da prevenção da exacerbação no tratamento da DPOC. A versão inicial da avaliação combinada baseou-se tanto na gravidade da obstrução do fluxo aéreo como na frequência de exacerbações anteriores para avaliar o risco de novas exacerbações (2).

Quadro 4.2: Avaliação do risco e gravidade da doença (adaptado de (5))

CAT - COPD Assessment Test; mMRC - Modified Medical Research Council

Grupo de doentes	Características	Classificação por espirometria	Exacerbações por ano	Sintomas
A	Baixo risco, menos sintomas	GOLD 1-2	≤ 1	CAT < 10 mMRC 0-1
B	Baixo risco, mais sintomas	GOLD 1-2	≤ 1	CAT ≥ 10 mMRC ≥ 2
C	Alto risco, menos sintomas	GOLD 3-4	≤ 2	CAT < 10 mMRC 0-1
D	Alto risco, mais sintomas	GOLD 3-4	≤ 2	CAT ≥ 10 mMRC ≥ 2

Em 2023 a GOLD propôs uma evolução adicional da ferramenta de avaliação combinada ABCD que reconheceu a relevância clínica das exacerbações, independentemente do nível de sintomas do paciente. Os grupos A e B permaneceram sem alterações, mas os grupos C e D juntaram-se num único grupo denominado E (como demonstra a figura 4.1) para destacar a relevância clínica das exacerbações. Foi reconhecido que esta proposta teria que ser validada por pesquisa clínica apropriada (2).

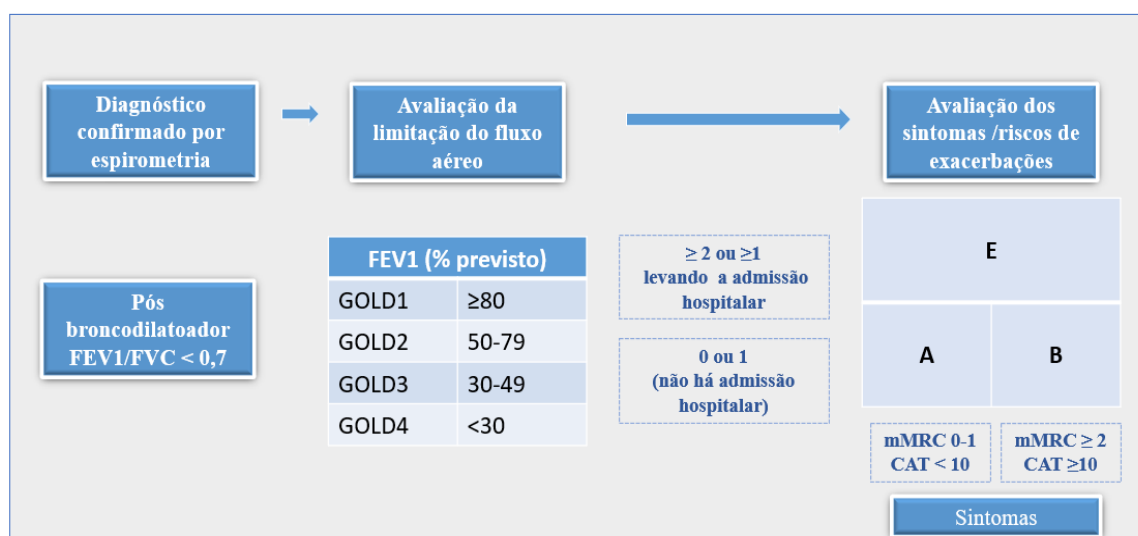


Figura 4.1: A ferramenta de avaliação ABE para a DPOC. Esta versão da ferramenta de avaliação combinada, separa os graus espirométricos da DPOC e classifica a doença individual do paciente com base em avaliações sintomáticas e risco de exacerbações. (Adaptado de (2)).

A DPOC pode ser acompanhada periodicamente por exacerbações, caracterizadas pela agudização dos sintomas, incluindo aumento da dispneia e tosse produtiva. As exacerbações da DPOC são comuns e têm consequências clínicas e económicas importantes, tais como redução temporária ou permanente da função pulmonar, aumento da intolerância e/ou incapacidade ao exercício físico, aumento da taxa de absentismo, hospitalização e maior utilização dos recursos de saúde (33).

Considera-se que um doente tem um risco elevado de exacerbações futuras se teve duas ou mais exacerbações nos últimos 12 meses, ou se teve uma exacerbação que levou a internamento hospitalar nesse mesmo período de tempo (2). Após uma exacerbação, os doentes referem uma redução significativa do seu estado de saúde e quando são internados com insuficiência respiratória, a mortalidade no primeiro ano pode elevar-se a 50% (33).

A figura 4.2. representa a evolução natural da DPOC, a qual é ilustrada utilizando a chamada “Fletcher – Peto Curve”. Observa-se que a função pulmonar diminui com a idade, porém não chega aos valores onde se desenvolvem sintomas clínicos (34).

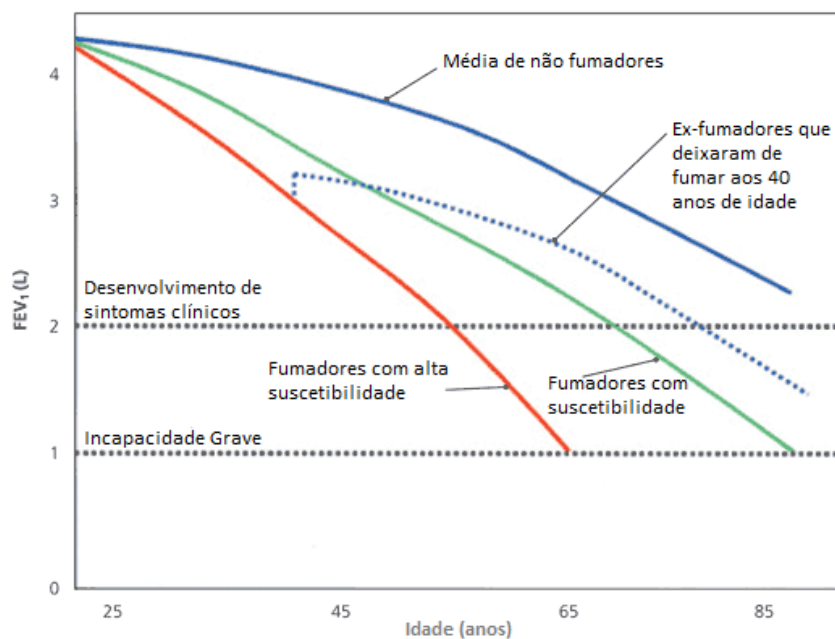


Figura 4.2: Modelo de Declínio longitudinal do FEV relacionado com o Tabagismo. (Adaptado de (34)).

Os fumadores suscetíveis a lesão pulmonar (linha vermelha) apresentam um aumento na taxa de perda do FEV1 relacionada com a idade em comparação com os não fumadores (linha azul). Com o declínio acentuado da função pulmonar desenvolvem sintomas clínicos, no

entanto, é importante mencionar que quando um fumador deixa de fumar, a taxa de perda do FEV1 aproxima-se novamente da de um não fumador (linha pontilhada azul) (34).

O número de macrófagos pulmonares também se encontra alterado na DPOC, aumentando 20 vezes, sendo estas células responsáveis por muitas das características fisiopatológicas da doença (35). Os macrófagos são os leucócitos predominantes no pulmão e têm um papel na homeostase da função respiratória. São as células sentinela das vias aéreas, apresentando como principal função a eliminação de quaisquer partículas, patógenos inalados e também de células apoptóticas. Outra função do macrófago é responder a uma série de estímulos pró-inflamatórios, incluindo mediadores inflamatórios como os lipopolissacarídeos (LPS), fator de necrose tumoral (TNF)- α , fator estimulante de colónias de macrófagos granulócitos (GM-CSF) e interleucina (IL), para produzir uma série de mediadores, incluindo citocinas inflamatórias e quimiocinas.

Quando comparada a expectoração dos doentes com DPOC a indivíduos saudáveis e não fumadores, os níveis de TNF- α são elevados, da mesma forma, que os níveis de GM-CSF são elevados na lavagem broncoalveolar de pacientes com bronquite crónica (35).

4.3. Prevalência Morbilidade e Mortalidade da DPOC

O Estudo “Global Burden of Diseases, Injuries, and Risk Factors”, fornece a medição mais abrangente de características epidemiológicas de doenças não transmissíveis até ao momento. Entre estas, as doenças respiratórias crónicas são das principais responsáveis pela morte prematura em todo o mundo (36).

Em 2021 a DPOC, com 213,39 milhões de casos ativos, foi a principal causa de morte por doença respiratória crónica, respondendo por 3,72 milhões de mortes (36). Em 1990, foi a segunda causa de morte mais comum (em termos de taxa de mortalidade padronizada por idade) em todo o mundo, passando a ser a terceira causa de morte mais comum em 2021 (37,38). A Organização Mundial de Saúde (OMS) prevê que em 2050 a DPOC continue a ser a terceira causa de morte (6,9), a seguir da doença cardíaca isquémica e do acidente vascular cerebral (38).

Em 2018, a taxa de mortalidade prematura evitável padronizada pela idade em Portugal, foi de 138.3 por 100.000 habitantes, tendo sido cerca de 3.7% superior no sexo masculino em relação ao sexo feminino. Alguns tumores malignos foram as principais causas de mortalidade evitável, entre eles, o tumor maligno do pulmão, que surge como primeira causa, como indica

a figura 4.3., seguido das doenças isquémicas cardíacas, das doenças cerebrovasculares, das doenças relacionadas com o álcool e da DPOC (39).

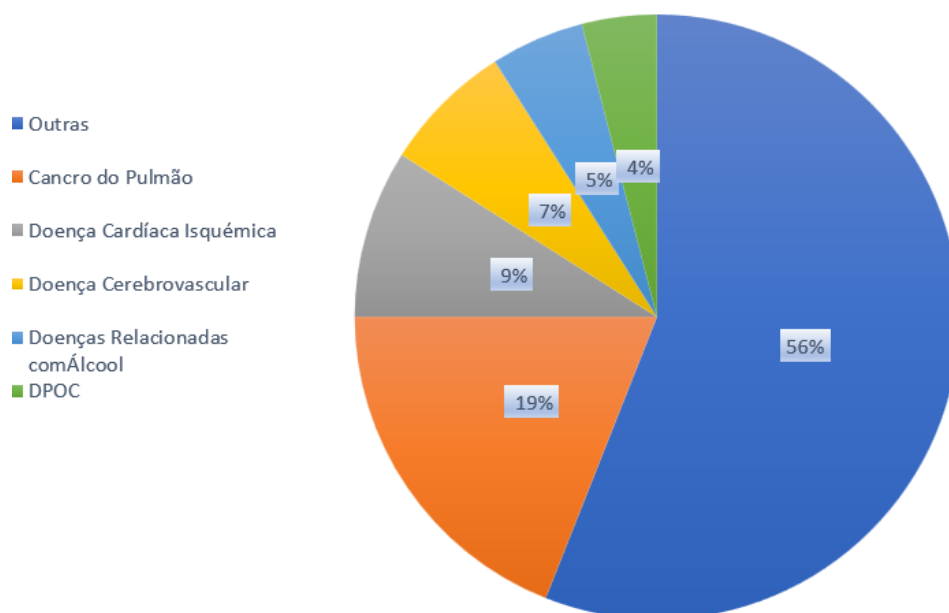


Figura 4.3: Principais causas de mortalidade prematura evitável em Portugal no ano 2018. (Adaptado de (39)).

Assim, a DPOC foi responsável por 2,5% das mortes em Portugal no ano de 2018, totalizando 2.834 óbitos, o que representa um aumento de 7,9% em relação a 2017. Além disso, a doença apresenta uma elevada taxa de morbilidade, com frequentes hospitalizações devido a exacerbações (40). Em 2023, o Programa Nacional para as Doenças Respiratórias, observou que os internamentos e óbitos por DPOC tinham apresentado uma descida entre 2020 e 2021, mas que em 2022 se verificou novamente uma pequena subida, nestes dois parâmetros. De salientar que nos indivíduos com mais de 60 anos, existe maior morbilidade, internamentos, e maior número de óbitos (41).

Estima-se que a prevalência da DPOC em Portugal seja de aproximadamente 5,4%, afetando cerca de 14,2% dos indivíduos com mais de 40 anos, sendo a doença mais prevalente entre os homens e aumenta com a idade (42).

A DPOC continua a ser uma doença silenciosa devido ao seu subdiagnóstico. Com o objetivo de melhorar, o Programa Nacional para as Doenças Respiratórias propôs-se melhorar a competência para identificar corretamente a doença, através da utilização de métodos apropriados, como a espirometria, para confirmar o diagnóstico (4). Desta forma, os dados do Programa Nacional para Doenças Respiratórias de 2022 referem um aumento de 112% no

diagnóstico da DPOC entre 2012 e 2022, o que poderá refletir um maior estado de alerta para a doença por parte dos profissionais de saúde, o que contribui para retardar a sua progressão natural, especialmente quando o diagnóstico é feito de forma precoce. (4).

Em 2019 a prevalência global da DPOC começou a aumentar nas faixas etárias entre os 20 e os 24 anos e atingiu o pico no grupo etário mais avançado (≥ 95 anos). Da mesma forma que o número de casos prevalentes foi maior na faixa etária dos 70 aos 74 anos, diminuindo a prevalência com a aumento da idade. O número de casos foi maior em homens na faixa etária dos 70 aos 74 anos, mas a DPOC era mais comum em mulheres com mais de 74 anos (43).

A síntese de dados publicados em 2019, sobre a prevalência mundial e gravidade da DPOC, por região geográfica, grupos etários e estado de tabagismo, referiu que 12% da população mundial sofre de DPOC e, destes, especificando por tipos de severidade, em 44,22% a doença era moderada, em 44,16% era leve e, nos restantes 11,62 % era severa. Estas informações são importantes para ajustar a estimativa do custo global da DPOC, pois este é calculado com base nos anos perdidos devido ao peso da incapacidade, que é substancialmente diferente entre os diferentes estágios da DPOC (44).

Relativamente à morbidade e incapacidade provocadas pela doença, a análise de carga da DPOC em Portugal e a sua variação percentual entre 2009 e 2019 demonstra que, apesar de não se encontrar nos primeiros lugares da lista, a DPOC sofreu um aumento de 3.0% e contribuiu para o absentismo, como indicado na Figura 4.4. (39).

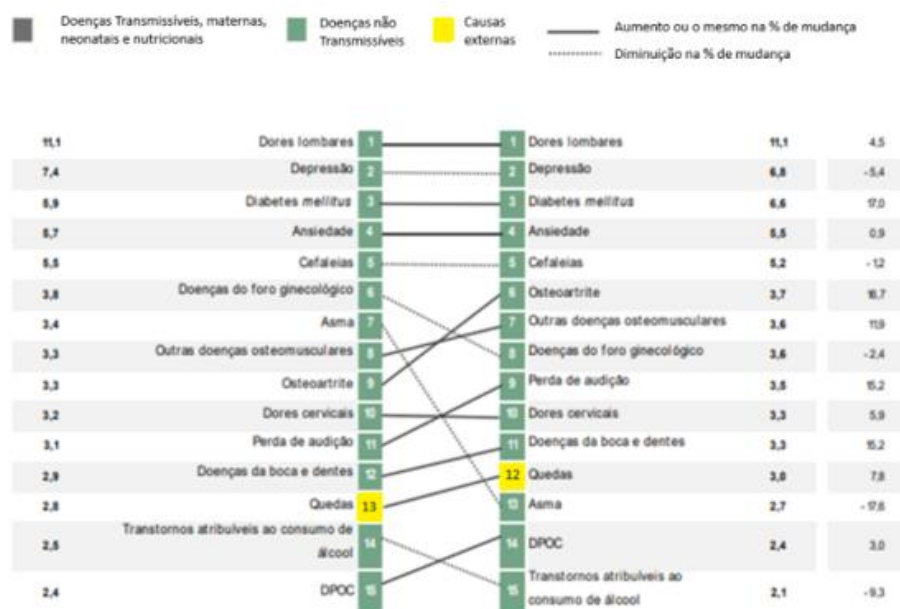


Figura 4.4: Comparação entre o ano 2009-2019 das principais causas de carga e incapacidade de doença (YLDs- Year Lived with Disability) e variação da taxa percentual (por 100.000 habitantes) em ambos os sexos em Portugal. (Adaptado de (39)).

No ano 2017, em Portugal, os óbitos por DPOC atribuída ao tabagismo corresponderam a 40,7% no grupo etário dos 15 aos 49 anos, 55,8% no grupo etário dos 50 aos 69 anos e 29,6% no grupo etário dos 70 ou mais (45). Num estudo epidemiológico realizado em Portugal em 2002 concluiu-se que os principais fatores de risco associados à doença foram a idade superior a 60 anos, sexo masculino e exposição tabágica (46).

4.4. Etiologia da DPOC

A visão tradicional da DPOC como uma doença causada principalmente pelo tabagismo é desafiada, pois esta deve ser entendida como o resultado complexo, cumulativo e dinâmico de interações entre fatores genéticos e ambientais que ao longo da vida podem danificar e/ou alterar o processo de desenvolvimento ou envelhecimento dos pulmões (47).

Para melhor perceber a função dos fatores que contribuem para a etiologia desta doença, devem-se ter em consideração uma série de interações dinâmicas e cumulativas gene-ambiente, pois trata-se de uma doença multifatorial. Para melhor perceber os efeitos biológicos e os resultados clínicos de diferentes interações gene-ambiente não devem ser apenas tidas em conta as características específicas, mas também a dimensão temporal. Isto é, a idade do indivíduo em que a interação ocorre e o histórico cumulativo das interações gene-ambiente são a chave para o entendimento da evolução da doença, que pode tornar os pulmões mais frágeis e menos resilientes para responder a novas interações gene-ambiente (47).

4.4.1. Fatores de Risco Ambiental

Diferentes fatores ambientais podem afetar diretamente a saúde, desempenhando papéis significativos no surgimento e desenvolvimento de várias doenças, incluindo a DPOC. O tabagismo é um fator de risco para DPOC e é importante salientar que a maior parte do conhecimento sobre os sintomas clínicos, fenótipo, fisiologia, patologia e tratamento foi obtida a partir de estudos em doentes com DPOC relacionada ao tabagismo (48). Desta forma, o tabagismo continua a ser um fator de risco ambiental importante e evitável para a DPOC, e o seu impacto na função pulmonar pode começar antes mesmo da concepção (47).

Um estudo de 2020 revelou que o tabagismo dos pais e avós paternos pode afetar negativamente a função pulmonar nas duas gerações seguintes. O estudo demonstra que os filhos de pais que fumaram durante a pré-puberdade podem ter valores menores de FEV1 e FVC (sugerindo um efeito na redução dos volumes pulmonares gerais) em comparação com os

filhos de pais que nunca fumaram. Outro resultado importante é o efeito negativo indireto do tabagismo das avós quando o pai estava *no útero* no FEV1 / FVC dos netos. Essa descoberta sugere que fumar durante a gravidez (geração G0) pode não apenas aumentar o risco de obstrução do fluxo de ar na geração G1, mas também pode ter um efeito negativo na geração G2 dentro da linha paterna (49).

Outros tipos de tabaco, como cachimbo, cachimbo de água, cigarro eletrônico e marijuana também são fatores de risco para desenvolver DPOC (2). No médio oriente o uso de cachimbo de água é bastante comum, mas nos últimos anos tornou-se bastante popular entre os ocidentais, assim numa revisão sistemática e meta análise sobre o efeito deste tipo de cachimbo na função pulmonar concluiu-se que afeta a função pulmonar e pode ser tão prejudicial como fumar cigarros, contribuindo como fator de risco da DPOC (50).

Relativamente ao uso de marijuana, um estudo realizado no Canadá conclui que os fumadores que fazem também uso de marijuana e tabaco apresentavam quase 2.5 vezes mais probabilidade do que não fumadores de ter sintomas respiratórios e 3 vezes mais probabilidade de desenvolverem DPOC (51).

Durante mais de cinco décadas, o fumo de tabaco foi reconhecido como um dos principais fatores de risco para desenvolver DPOC, o que se deve ao fato da maior parte dos estudos e investigação ocorrer nos países desenvolvidos. À medida que outros estudos foram sendo realizados nos países em desenvolvimento, tornou-se evidente que outros fatores de risco se tornavam mais importantes. Enquanto nos países desenvolvidos a taxa de DPOC ligada ao fumo do tabaco é superior a 70%, nos países em desenvolvimento, o tabagismo apenas contribui com 30-40% dos casos de DPOC. É importante salientar que os países em desenvolvimento contribuem com 85% do número global de casos de DPOC em todo o mundo, contribuindo os outros fatores de risco em mais de 50% da carga global de DPOC (2).

Desta forma, torna-se evidente que a exposição ao fumo de tabaco não é o único fator de risco, o fumo que é produzido pela combustão incompleta de combustíveis sólidos, como a madeira e carvão vegetal, chamados combustíveis de biomassa, utilizados para cozinhar, aquecer e iluminar os lares principalmente dos países em desenvolvimento, é uma fonte de poluição do ar doméstico levando à sua exposição crónica (48,52).

Quase 3 mil milhões de pessoas usam combustíveis sólidos, representando aproximadamente 50% de todas as famílias e 90% das famílias rurais em todo o mundo (48). Cerca de 3.2 milhões de pessoas morrem prematuramente de doença atribuída à poluição do ar doméstico causado pela combustão incompleta de combustíveis sólidos e querosene (52,53). Entre essas 3.2 milhões de mortes por exposição à poluição do ar doméstico, 19% são de DPOC,

sendo o equivalente a 23% de todas as mortes por DPOC em adultos em países de baixo e médio rendimento (53).

Cerca de 25–45% dos pacientes com DPOC são não fumadores, mas estiveram expostos ao fumo da combustão incompleta de combustíveis sólidos, representando um fator de risco importante (48). A DPOC associada ao fumo de combustíveis de biomassa difere da DPOC induzida pelo fumo do cigarro, com um declínio mais lento na função pulmonar, maior envolvimento das vias aéreas, menos enfisema e maior hipersecreção brônquica (48).

A OMS tem reservas relativamente à poluição atmosférica, uma vez que na população mundial, nove em cada dez pessoas respiram ar poluído e contaminado (54). A poluição atmosférica é o quinto principal fator de risco para a mortalidade global, sendo que de acordo com o relatório da OMS, todos os anos morrem sete milhões de pessoas por causas diretamente relacionadas com a poluição e os níveis de contaminação permanecem «perigosamente elevados» em várias regiões do mundo (54). A OMS afirma que a poluição do ar é um fator de risco crítico para doenças não transmissíveis, causando cerca de 24% de mortes por doenças cardiovasculares, 25% por acidente vascular cerebral, 43% por DPOC e 29% associadas ao cancro do pulmão. Segundo os autores deste estudo da OMS, os níveis de contaminação do ar têm-se mantido estáveis ao longo dos últimos seis anos, com ligeiras melhorias na Europa e no continente americano (54).

O estimado impacto na saúde causado pela exposição a longo prazo aos principais poluentes atmosféricos (partículas finas, dióxido de azoto e ozono) está a melhorar, de acordo com a nota informativa da Agência Europeia do Ambiente (AEA) «Harm to human health from air pollution in Europe: burden of disease status 2024» (55). Entre 2005 e 2022, o número de mortes na EU atribuíveis a partículas finas (PM_{2.5}), diminuiu 45%, mantendo-se no bom caminho para alcançar o objetivo de 55% de redução definido no plano de ação da EU para a poluição zero para 2030 (55).

De acordo com as últimas estimativas da AEA, pelo menos 239 000 mortes na EU em 2022 foram atribuíveis à exposição à poluição por partículas finas (PM_{2.5}) acima da concentração recomendada pela OMS de 5 µg/m³. 70 000 mortes são atribuíveis à exposição à poluição por ozono (O₃) e 48 000 mortes à exposição à poluição por dióxido de azoto (NO₂).

Quando se pensa no impacto da poluição atmosférica é importante não ficar centrado apenas no número de mortes atribuíveis, mas também o quanto pode afetar a longo prazo a qualidade de vida quotidiana à medida que lidam com os efeitos da doença (55).

Mais de 90% da população mundial vive em locais onde a qualidade do ar não atende às diretrizes sanitárias. Nas regiões mais poluídas da Ásia e África, as concentrações médias

anuais de PM2.5 ao ar livre estão muito acima das normas sanitárias e os níveis de poluição e mortes por poluição atmosférica estão a aumentar ou mantêm-se estáveis, não demonstrando um abrandamento ou melhoria dos resultados (56).

A poluição atmosférica contribuiu para 1,2 milhões de mortes prematuras na China em 2017, com impactos ainda maiores na morbidade (56). A exposição ocupacional, incluindo pó orgânico ou inorgânico, fumos, agentes químicos, constitui um fator de risco para o desenvolvimento da DPOC (2). A exposição ocupacional foi associada ao risco de DPOC e, para aqueles com doença estabelecida, há maior dispneia, pior qualidade de vida e maior risco de exacerbações, quando continuam expostos. O diagnóstico precoce e a identificação de causas ocupacionais são muito importantes para evitar o declínio na função pulmonar e reduzir a carga socioeconómica (57). Torna-se importante os clínicos obterem históricos ocupacionais de pacientes com DPOC porque exposições relacionadas com o trabalho podem influenciar a carga da doença (58).

O Instituto Nacional de Segurança e Saúde Ocupacional dos Estados Unidos da América apresentou os dados do Programa de Vigilância da Saúde dos Trabalhadores do Carvão, demonstrando uma prevalência da obstrução em trabalhadores que nunca fumaram de 7.7% e 32.3% nos trabalhadores com fibrose pulmonar progressiva (59).

Foram encontradas limitações no fluxo de ar não apenas em trabalhadores de minas pelo mundo, mas também em trabalhadores expostos à sílica em setores não mineiros, como britadores de granito, trabalhadores de túneis, da construção civil, de fábricas de tijolos, de ardósia, de cerâmica, de fibras cerâmicas, da indústria de carboneto de silício, e de fundição e escultores (57).

4.4.2. Fatores de Risco Genético

Como referido anteriormente, a DPOC é uma doença multifatorial, influenciada por fatores genéticos e ambientais, os últimos abordados na secção anterior. Entender os determinantes genéticos da DPOC pode fornecer uma avaliação imparcial dos principais determinantes moleculares da patogenicidade da doença. Este conhecimento genético é fundamental pois poderá fornecer novos alvos terapêuticos para o desenvolvimento de medicamentos (60).

Nos estudos realizados com gémeos estimou-se a hereditariedade da DPOC em aproximadamente 60%, comparando a prevalência da doença em gémeos monozigóticos e dizigóticos (60).

Uma abordagem alternativa para estimar a hereditariedade é baseada nos níveis baixos, mas não nulos, de parentesco em amostras baseadas na população. Usando essa abordagem, Zhou et al. (61) estimaram a hereditariedade para FEV1 em aproximadamente 40%, e a hereditariedade para enfisema por tomografia computadorizada (TC) quantitativa em aproximadamente 30%. Assim, a DPOC e os fenótipos relacionados com a DPOC são influenciados por determinantes genéticos. O desafio é identificar esses genes e as variantes funcionais que os influenciam (60).

O fator de risco genético melhor documentado na DPOC é a deficiência grave na α -1 antitripsina (AAT) que é causada pela mutação no gene SERPINA1 e dá origem ao alelo Z. A variante alélica Z (Glu342Lys) é caracterizada pela produção de uma proteína defeituosa com alterações conformacionais marcantes, causando a formação de polímeros AAT-Z que são retidos dentro dos hepatócitos sem serem secretados no sangue, e uma perda da sua capacidade inibitória de 80–90% (62).

A deficiência de AAT afeta cerca de um em cada 2.000-5.000 indivíduos. É clinicamente caracterizada por doença hepática e enfisema de início precoce. A AAT é principalmente produzida no fígado, mas a sua principal função é proteger o pulmão contra danos proteolíticos da elastase dos neutrófilos, evitando a degradação excessiva de elastina e colagénio IV do tecido conjuntivo dos pulmões. Essa mutação reduz as concentrações séricas de AAT ao reter moléculas polimerizadas dentro dos hepatócitos: uma quantidade abaixo do limite protetor sérico de 11 micromol/L aumenta o risco de enfisema (63).

A mutação do gene SERPINA1, apresenta mais de 120 variantes identificadas e cerca de 40% destas podem causar deficiência de AAT. A grande maioria dos genótipos de SERPINA1 resulta de combinações entre o alelo M do inibidor da protease normal e os alelos de deficiência mais frequentes S e Z, podendo ter uma combinação alélica MM, MS SS, MZ, SZ e ZZ que expressam aproximadamente 100%, 80%, 60%, 55%, 40% e 15% da AAT sérica, respetivamente (64).

O inibidor de protease AAT MZ é um genótipo moderadamente deficiente, expressando 55% da AAT e até recentemente considerado de risco pequeno ou insignificante. No entanto, um número crescente de estudos mostra que portadores de MZ têm um risco aumentado de desenvolver doenças pulmonares e hepáticas, quando expostos ao fumo de tabaco ou outros poluentes e a substâncias hepatotóxicas (64,65). Assim, é possível que alguns portadores de DPOC com predominância do enfisema apresentem uma deficiência intermediária da AAT (65).

Os indivíduos heterozigóticos da variante Z (MZ) apresentam uma deficiência intermediária de AAT, representando 8% dos doentes, enquanto os homozigóticos ZZ são responsáveis por 1.9% dos doentes (65).

Um estudo de revisão realizado por González et al. em 74 países revelou que mais de 35 milhões de indivíduos são portadores de MZ. Essa característica genética pode sugerir que até um quinto dos 35 milhões estimados possam desenvolver DPOC (64).

5. Tratamento da DPOC

A GOLD afirma que os objetivos de tratamento da DPOC são estabilizar a doença, reduzir os sintomas, melhorar a tolerância ao exercício físico e o estado de saúde no geral, prevenindo a progressão da doença, as exacerbações e a mortalidade (2) .

Nos últimos 20 anos a realidade do tratamento da DPOC mudou, deixou de ser uma doença sem tratamento apropriado e cuja farmacoterapia passava erroneamente pelo uso de farmacoterapia para a asma. Atualmente a DPOC pode ser tratada com uma variedade de novos broncodilatadores disponíveis em diferentes dispositivos, permitindo uma escolha mais personalizada do medicamento e forma de administração (66).

A GOLD propõe uma abordagem personalizada para iniciar o tratamento farmacológico baseado no nível de sintomas e risco de exacerbações. O tratamento pode ser escolhido com base na presença de sintomas predominantes de dispneia ou intolerância ao exercício (2).

5.1. Tratamento Farmacológico

No tratamento da DPOC as terapias inalatórias são as mais utilizadas, pois apresentam um início de ação terapêutica mais rápida quando comparadas com as de administração oral, têm menos efeitos indesejáveis e são frequentemente consideradas mais eficazes na gestão dos sintomas a longo prazo em pacientes com DPOC estável (2,30).

Os broncodilatadores constituem a base do tratamento da DPOC, os quais apresentam a capacidade de aumentar a FEV1 e/ou modificar outras variáveis espirométricas. Assim, a inalação de broncodilatadores é utilizada para prevenir e controlar sintomas, reduzir a frequência e a gravidade das exacerbações, melhorar o estado de saúde e melhorar a tolerância ao exercício (2).

Os broncodilatadores de longa duração de ação podem ser utilizados como terapêutica de manutenção na DPOC (35,66,67). Atuam através da alteração do tônus muscular das vias

aéreas, levando a uma dilatação do brônquio, refletindo uma melhoria no fluxo aéreo e uma melhor tolerância durante o exercício físico (2). Abaixo detalham-se as várias classes terapêuticas que visam melhorar a função pulmonar, controlar sintomas e melhorar a qualidade de vida dos doentes com DPOC.

5.1.1. Agonistas Beta 2

Os agonistas Beta 2 apresentam como alvo terapêutico os recetores Beta 2 adrenérgicos ligados à proteína G do músculo liso dos brônquios (67). O fármaco liga-se ao recetor, alterando a sua conformação e a proteína G dissocia-se e ativa a adenil ciclase, que converte adenosina trifosfato (ATP) em Adenosina Monofostato cíclico (AMPc), que funciona como segundo mensageiro. Posteriormente, o AMPc ativa a proteína quinase A, inibindo a quinase da cadeia leve da miosina (presente no músculo liso). Essa cascata resulta no relaxamento do músculo liso bronquiolar, broncodilatação e aumento do fluxo de ar bronquiolar (68).

Os agonistas Beta 2 podem ser de longa ou curta duração de ação. Os broncodilatadores agonistas Beta 2 de longa duração de ação (LABA) são utilizados como terapêutica de manutenção, enquanto os broncodilatores agonista Beta 2 de curta duração de ação (SABA), são utilizados em situações de crise ou como terapêutica inicial em doentes com pouca sintomatologia (2,68).

O efeito dos SABA apresenta uma duração de ação de 4 a 6 horas, enquanto os LABA apresentam uma duração de ação de 12 ou mais horas e permitem a utilização adicional dos SABA conforme necessário para melhorar o controlo dos sintomas (67,69).

Os LABAs, como salmeterol, formeterol, indacaterol, vilanterol são agonistas beta-2 adrenérgico altamente seletivos e de ação prolongada, indicados na manutenção da obstrução do fluxo de ar na DPOC e na prevenção do broncoespasmo induzido pelo exercício (68). Foi demonstrado que o salmeterol aumenta o FEV1 e a relação FEV1/FVC em pacientes com DPOC (68), este apresenta também a capacidade de inibir mediadores de mastócitos, incluindo histamina, leucotrienos e prostaglandinas, levando à diminuição da inflamação (70,71).

O formoterol inalado tem o seu início de ação 5 minutos após a administração e fornece melhorias nas medições de espirometria ao longo de 12 horas (72).

O indacaterol é a molécula com maior duração de ação, capaz de proporcionar uma broncodilatação de 24 horas numa dose única diária. Os pacientes que receberam indacaterol tiveram melhorias clinicamente significativas nos sintomas de dispneia em comparação ao

placebo ao longo de 12 semanas de tratamento. Estes doentes também demonstraram uma melhoria no FEV1, refletindo, assim uma melhoria na capacidade inspiratória (73).

Os LABA melhoram significativamente o FEV, a dispneia, a taxa de exacerbações e o número de hospitalizações, no entanto, não tem qualquer efeito na mortalidade ou eventos adversos graves (72–74).

Os SABAs, como salbutamol e a terbutalina, são usados como terapêutica de alívio rápido dos sintomas de broncoconstrição ou sensação de obstrução (75).

Como os SABAs são entendidos como terapêutica de alívio, um estudo de coorte observacional com aproximadamente 20.000 participantes com DPOC em cuidados primários na Suécia realizado por Janson et al, observou ser comum o uso elevado de SABAs, demonstrando uma associação positiva entre o elevado uso e um maior risco de exacerbações e mortalidade. Neste estudo foi também possível perceber que o uso elevado de SABAs foi mais comum em doentes no grupo GOLD E em comparação com o grupo GOLD A e B (76). As conclusões deste estudo encontram-se de acordo com um outro estudo realizado por Fan et al em 2016, onde o uso excessivo de SABA foi comum e associado ao aumento da gravidade e dos sintomas da DPOC (77).

Os efeitos adversos associados à utilização de agonistas- β 2 são previsíveis e dependentes da dose administrada. Entre os mais comuns, podem destacar-se taquicardia e arritmias cardíacas em indivíduos predispostos, nomeadamente nos idosos (2).

Numa revisão sistemática e meta-análise realizada com 12.961 participantes tratados com salbutamol com diferentes indicações e diferentes formulações, concluiu que os efeitos indesejáveis mais frequentes foram palpitações ou taquicardia (16%) (78).

5.1.2. Anticolinérgicos

Os medicamentos antimuscarínicos bloqueiam os efeitos broncoconstritores da acetilcolina nos recetores muscarínicos M3 expressos no músculo liso das vias aéreas. Os antimuscarínicos de curta ação (SAMAs), nomeadamente o ipratrópio, também bloqueia o recetor neuronal inibitório M2, o que pode potencialmente causar broncoconstrição induzida vagalmente.

Os antagonistas muscarínicos de ação prolongada (LAMAs), como o tiotrópio, aclidínio, brometo de glicopirrónico (ou glicopirrolato), umeclidina e a revefenacina apresentam uma ligação prolongada aos recetores muscarínicos M3, com dissociação mais rápida dos recetores muscarínicos M2, prolongando assim a duração do efeito broncodilatador (2,75).

Há evidências que o sistema colinérgico não apenas regula a contração do músculo liso das vias aéreas, mas também as funções das células inflamatórias e epiteliais das vias aéreas, incluindo células caliciformes e atividade da glândula submucosa. Portanto, foi sugerido que os LAMAs poderiam exercer efeitos adicionais de relevância clínica em pacientes com DPOC. Os LAMAs são de fato caracterizados por propriedades de ligação intrínsecas aprimoradas dos recetores muscarínicos de acetilcolina M3 e M2, tornando-os não apenas broncodilatadores eficazes, mas também terapias modificadoras do muco, capazes de impactar positivamente a hipersecreção de muco das vias aéreas (79).

Até 2012, o brometo de tiotrópio era o único LAMA disponível para o tratamento da DPOC, a qual é administrado uma vez ao dia (80).

Uma revisão sistemática e meta-análise, analisou vinte e quatro estudos (n=21.311) onde os LAMAs mais recentes, como Aclidínio, glicopirrônio, tiotrópio e umeclidínio, foram comparados com placebo, demonstrando resultados favoráveis na melhoria do FEV1 quando comparado com o placebo (80).

Geralmente, os anticolinérgicos não apresentam muitos efeitos indesejáveis, sendo a reação adversa mais comum a xerostomia. Infecções do trato respiratório superior também foram relatadas, assim como queixas de sintomas urinários (81).

5.1.3. Corticosteróides

Os glicocorticóides são hormonas derivadas do colesterol, que têm como função modelar ações metabólicas, anti-inflamatória, imunossupressora e cognitivas. O cortisol é o principal glicocorticóide regulado pela hormona adrenocorticotrófica (ACTH), sendo libertado da zona fasciculada do córtex suprarrenal. Os glicocorticóides sintéticos apresentam uma forte ação anti-inflamatória, enquanto a ação mineralocorticoide é insignificante (82). Estes fármacos inibem a resposta dos leucócitos e dos macrófagos aos antígenos, diminuem também a produção e a libertação de citocinas pró-inflamatórias. Os glicocorticóides inibem a fosfolipase A2, bloqueando desta forma a libertação de ácido araquidónico (precursor de prostaglandinas e leucotrienos) dos fosfolípidos ligados à membrana. Por último, a resposta inflamatória é influenciada por estabilizar as membranas celulares dos mastócitos e basófilos, diminuindo a libertação de histamina (83).

Para o uso de corticosteróides, a contagem de eosinófilos no sangue é utilizada como biomarcador para orientar o seu uso. Assim, a decisão é baseada na contagem de eosinófilos no sangue periférico. Um valor de 300 eosinófilos por μL está associado a um risco aumentado de

exacerbações agudas de DPOC, e são estes doentes que podem beneficiar do tratamento com corticosteróides inalados e/ou sistémicos (84,85).

Os corticosteróides inalados (ICS) mais utilizados são dipropionato de beclometasona; budesonida; furoato de fluticasona; propionato de fluticasona e furoato de mometasona. Os ICS suprimem a inflamação das vias aéreas e regulam negativamente os mediadores pró-inflamatórios. Além disso, os corticosteróides aumentam a expressão dos receptores β -2 no pulmão e aumentam a capacidade de resposta à terapia SABA e LABA (75).

Vários ensaios clínicos demonstraram que a incidência de eventos adversos, tanto locais quanto sistémicos, relacionados com o uso de ICS é significativamente menor em comparação à administração sistémica (82). Os efeitos indesejáveis locais mais comuns induzidos pelos ICS são garganta seca, disfonia e candidíase orofaríngea. Dificuldade respiratória pode ocorrer mais raramente. Os ICS raramente causam efeitos indesejáveis sistémicos, principalmente relacionados à supressão do eixo hipotálamo-hipófise-suprarrenal, como risco de osteoporose e comprometimento do metabolismo dos hidratos de carbono, levando ao risco de desenvolver diabetes. A nível ocular, pode aumentar o risco de incidência de catarata, ao nível psiquiátrico e neurológico, podem incluir hiperatividade psicomotora, distúrbios do sono, ansiedade, agressão e depressão, apesar de raros (82).

Dados de estudos, principalmente em contexto hospitalar, recomendam o uso de glicocorticóides sistémicos para tratar exacerbações de DPO. O uso de glicocorticóides nas exacerbações demonstrou que encurta o tempo de recuperação e leva a uma melhoria na função pulmonar, com aumento da FEV1. Melhorou também a oxigenação, diminuindo o risco de recaída precoce, falha no tratamento, assim como o tempo de hospitalização (2,84,85). Estes benefícios clínicos comprovados pelo uso de glicocorticóides sistémicos ocorreu em doentes que apresentam contagens de eosinófilos no sangue altas no momento da exacerbação aguda (84,85). Um estudo observacional sugere que o uso prolongado de glicocorticóides, em doentes seguidos em ambulatório, com episódios de exacerbações da doença, aumenta o risco de hospitalização por pneumonia e mortalidade (86).

5.1.4. Metilxantinas

As metilxantinas são um grupo de agentes farmacológicos derivados de purina que têm uso clínico devido aos seus efeitos broncodilatadores e estimulantes (87). São inibidores competitivos da enzima fosfodiesterase (isoenzima tipos III e IV), antagonistas não seletivos dos recetores de adenosina (subtipos A_1 , A_2 e A_3) e ativadores da histona desacetilase

(isoenzima tipo II). No entanto, o mecanismo completo de ação das metilxantinas não é conhecido (87).

Por meio da inibição não competitiva da enzima fosfodiesterase, as metilxantinas aumentam o AMPc e monofosfato de guanosina cíclico (cGMP), resultando no relaxamento do músculo liso do brônquio (87). A molécula mais utilizada do grupo é a teofilina, a qual pode ser administrada por via oral ou intravenosa. O seu metabolismo é alterado por diversas variáveis fisiológicas e outros fármacos, pois é metabolizada no citocromo P450 (CYP1A2 E CYP3A3) e a sua clearance também diminui com a idade (2,87).

Em 2018, a publicação dos resultados do estudo TWICS (Teofilina com Corticosteróides Inalados), demonstraram que a teofilina não reduziu o número de exacerbações durante o período de 1 ano nos doentes com DPOC em comparação com o grupo que estava a tomar placebo (88).

O estudo na DPOC com teofilina e corticosteróides (TASCS) foi conduzido entre 2014 e 2018, e foi publicado antes do TWICS. Os resultados do TASCS mostraram que a teofilina em baixa dose, com ou sem prednisolona oral, não demonstrou efeito sobre o risco de exacerbações ao longo de 48 semanas. Tanto no TASCS quanto no TWICS, a teofilina em baixa dose também não demonstrou efeito sobre os resultados centrados no paciente, como dispneia ou estado de saúde respiratória (88).

A controvérsia sobre os efeitos exatos da metilxantinas, levou a GOLD em 2018, a afastar estes fármacos do seu algoritmo de tratamento na DPOC devido a um desequilíbrio entre os benefícios e o perfil de efeitos colaterais (2,87). A alta incidência de efeitos indesejáveis relacionados com a dose, uma vez que as metilxantinas têm uma margem terapêutica estreita, leva a uma administração de teofilina em doses baixas, mas sem a obtenção do efeito terapêutico. Efeitos indesejáveis podem incluir náuseas, vômitos, aumento da secreção de ácido gástrico (e refluxo gastroesofágico subsequente), poliúria, insónia, palpitações, dores de cabeça e tremores, enquanto os efeitos indesejáveis graves incluem arritmias, batimento cardíaco irregular (lento ou rápido), convulsões e paragem cardíaca (2,87,88).

5.1.5. Inibidores da fosfodiesterase-4

A fosfodiesterase-4 (PDE-4) é expressa no músculo liso das vias aéreas, nas células do sistema imunitário, no cérebro e tecido cardiovascular e é responsável por metabolizar o AMPc em adenosina monofosfato (AMP). A inibição da PDE-4 resulta no aumento do AMPc celular

que conduz alterações fisiológicas, como relaxamento do músculo liso das vias aéreas e supressão da inflamação (89). O roflumilaste é de administração oral, com uma toma diária (2).

O roflumilaste é um inibidor seletivo da PDE-4 aprovado, extensivamente estudado e está indicado para o tratamento da DPOC (89,90). É indicado para pacientes com DPOC grave ou muito grave com bronquite crónica e histórico de exacerbações moderadas a severas, com história de hospitalização (2,90)

Provou melhorar significativamente a função pulmonar com melhoria positiva do VEF1, mas também demonstrou que tem capacidade de suprimir significativamente a inflamação das vias aéreas, reduzindo o risco de exacerbações e melhorando a doença (89–91).

O roflumilaste tem mais efeitos indesejáveis que a medicação inalada. Os efeitos indesejáveis mais comuns estão relacionados com o trato gastrointestinal (diarreia, náusea e perda de peso) e são dependentes da dose (2,90). Os efeitos indesejáveis parecem ocorrer no princípio do tratamento, sendo reversíveis e desaparecendo com a continuidade do tratamento (2). O roflumilaste também foi associado a efeitos indesejáveis ao nível psiquiátrico e neurológico, incluindo insónia, ansiedade e depressão, com ideação ou comportamento suicida observado em estudos pós-comercialização, independentemente do histórico de depressão do paciente (90).

5.1.6. Mucolíticos e Agentes Antioxidantes

A carbocisteína, N-acetilcisteína e erdoesteína são antioxidantes tióis. Fármacos que contêm a fração tiol (–SH) ou que são metabolizados em espécies contendo tiol, demonstraram reduzir o stress oxidativo por efeito do grupo sulfidríla (–SH) livre que apresenta uma capacidade redutora (92).

Estes compostos tiol apresentam uma ação mucolítica por quebrar as ligações cruzadas de dissulfeto de mucina e reduzir a viscosidade do muco. Apresentam também propriedades antioxidantes por meio do aumento das concentrações de glutatona, que são reduzidas na DPOC (93).

Foi demonstrado que o tratamento com mucolíticos e antioxidantes nos doentes com DPOC com uma duração de pelo menos 2 meses reduziu o número de exacerbações e melhorou o estado de saúde (92–94). Os agentes antioxidantes como erdoesteína, carbocisteína e N-acetilcisteína podem ser eficazes como terapia complementar para o tratamento de pacientes com DPOC. A carbocisteína e N-acetilcisteína podem reduzir o risco de exacerbações, mas esse

efeito é limitado a pacientes que não recebem ICS, enquanto a erdoesteína provou ser eficaz independentemente do uso de ICS (2).

Os efeitos indesejáveis mais comuns do tratamento oral com estes agentes antioxidantes e mucolíticos são sintomas gastrointestinais leves, como dispepsia, náusea, vômitos ou diarreia. Com doses orais mais elevadas podem ocorrer tonturas, dores nos membros inferiores, edema, dor de cabeça, palpitações ou aumento da dispneia (95).

5.1.7. Terapêutica Biológica

A contagem de eosinófilos no sangue é atualmente usada como uma medida prática e é considerada um biomarcador ligado aos doentes com DPOC que apresentam exacerbações. Esta contagem ajuda a direcionar a terapia com corticosteróides durante as exacerbações e também a identificar pacientes que poderão beneficiar de regimes terapêuticos contendo corticosteróides inalados (ICS), incluindo aqueles que podem ter tido histórico de exacerbação (2,96–99). A presença de inflamação eosinofílica num subgrupo de doentes com DPOC é responsável por 40% das exacerbações (100) e encontram-se evidências da presença de inflamação do Tipo 2 (2,96). Esta última caracteriza-se por um aumento das citocinas e células imunes, que incluem interleucina-5 (IL-5), interleucina-4 (IL-4), interleucina-13, células linfóides inatas tipo 2 e células T auxiliares tipo 2. São estes mediadores que vão causar contagens elevadas de eosinófilos na expectoração, tecido brônquico e sangue (97). Desta forma, estas células imunes passaram a ser alvos terapêuticos no tratamento da DPOC (97–99)

O mepolizumabe é um anticorpo monoclonal que se liga e inativa a interleucina-5, reduzindo os eosinófilos sanguíneos a níveis normais (97). Os ensaios METREX e METREO investigaram a aplicação deste anticorpo em pacientes com DPOC que recebiam terapêutica tripla de manutenção ((ICS/LAMA/LABA), mas continuavam a apresentar exacerbações. A adição do mepolizumabe à terapia tripla levou a reduções clinicamente significativas das exacerbações moderada/grave no estudo METREX, mas não apresentou o mesmo resultado no estudo METREO (97). A inconsistência demonstrada nestes estudos no efeito da redução das exacerbações levou à não aprovação deste anticorpo monoclonal para o tratamento da DPOC (2,97).

Benralizumab é também um anticorpo monoclonal, com alta afinidade e especificidade para a subunidade α do recetor de IL-5 humana (IL-5R α) expressa nos eosinófilos (101). Os ensaios GALATHEA e TERRANOVA não indicaram redução nas exacerbações com o uso deste anticorpo nos pacientes com DPOC (100,102)

O dupilumabe encontra-se em Estudos de Fase III. Este é um anticorpo monoclonal totalmente humano que bloqueia o componente do recetor co-partilhado da IL-4 e da interleucina-13 (98,99).

Em pacientes de DPOC sintomáticos e com evidência de inflamação tipo 2 que apresentavam alto risco de exacerbação, apesar do uso de terapia tripla padrão, o tratamento com dupilumabe resultou numa menor taxa de exacerbações moderadas ou graves quando comparado com o placebo. O dupilumabe também foi associado a melhorias significativas na função pulmonar e na qualidade de vida, uma vez que os doentes apresentavam significativamente menos sintomas respiratórios graves quando comparados com o grupo placebo, e essas diferenças foram observadas dentro de 2 a 4 semanas após o início do dupilumabe ou placebo e foram mantidas durante o período de teste de 52 semanas (98,99).

Coletivamente, os resultados de estudos publicados recentemente indicam que bloquear uma única citocina (por exemplo, IL-5) ou seu alvo principal (IL-5R α em eosinófilos) é menos promissor do que atingir um espectro mais amplo de citocinas (ou seja, IL-4 e IL-13) na DPOC (100).

5.2. Algoritmo de tratamento

Como a DPOC é uma doença progressiva e crónica, o declínio da FEV1 é considerado um sinal natural do seu curso. Neste contexto, estudos têm sido realizados para avaliar se a farmacoterapia pode ter impacto na FEV1 ao longo do tempo. No entanto, ensaios clínicos individuais não foram suficientemente conclusivos para demonstrar que a farmacoterapia pode reduzir a taxa de declínio da FEV1 (36). Por sua vez, uma revisão sistemática de dados de 9 estudos demonstrou uma redução na taxa de declínio do FEV1 de 5.0 mL/ano no grupo que recebia ativamente o tratamento em comparação com o grupo de doentes que estava a receber placebo (70).

De acordo com as recomendações GOLD, o tratamento farmacológico inicial para pacientes sintomáticos com baixo risco de exacerbações, inseridos no Grupo A é um broncodilatador em monoterapia e poderá ser de ação longa ou curta, consoante as queixas de dispneia. Os sintomas são avaliados posteriormente e o doente poderá continuar o broncodilatador ou parar se não existirem queixas. Poderá também mudar de classe terapêutica, como esquematizado na figura 5.2.

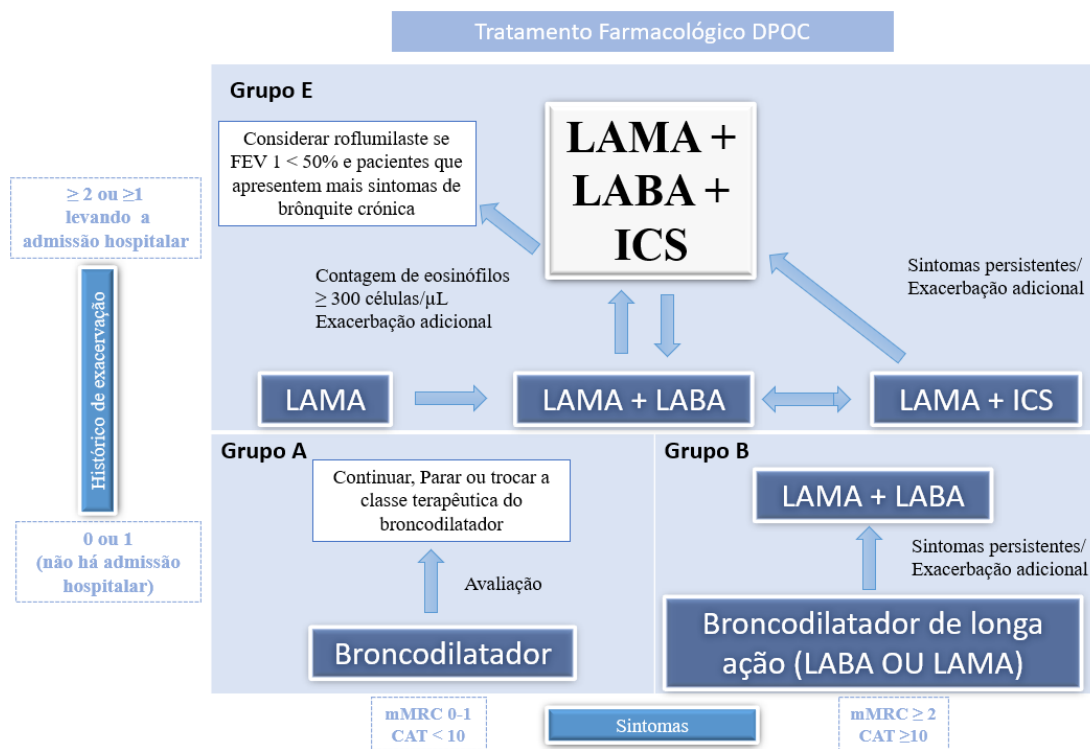


Figura 5.2: Algoritmo Terapêutico esquematizado na DPOC (CAT - COPD Assessment Test; FEV1 - Volume expiratório máximo no 1.º segundo; ICS - Corticosteroides inalatórios; LABA - Agonistas Beta 2 de longa duração de ação; LAMA - Antagonista Muscarínico de longa duração de ação; mMRC - Modified Medical Research Council Dyspnea Questionnaire). (Adaptado de (2)).

Para o Grupo B, pode ser usado em monoterapia um LAMA ou um LABA. Pode existir incerteza em relação à recomendação LABA *versus* LAMA, assim é importante clarificar que os LABAs podem ser mais eficazes do que os LAMAs na redução dos sintomas, enquanto os LAMAs podem ser superiores aos LABAs na prevenção de exacerbações. Os mecanismos complementares de ação dos LABAs e LAMAs provocam efeitos aditivos na função pulmonar e desta forma justifica-se a combinação das duas classes (103) Desta forma, a terapia broncodilatadora dupla, combinação LABA/LAMA deve ser considerada em pacientes com sintomas muito graves e risco aumentado de exacerbação, como os doentes inseridos no Grupo E (2,85).

Atualmente o cenário terapêutico para doentes com DPOC consiste principalmente em broncodilatadores. A escolha da terapia anti-inflamatória com ou sem ICS, é um dilema persistente entre a comunidade médica, dada a heterogeneidade das características clínicas e resposta ao tratamento (104).

Anteriormente, a combinação de um ICS e um LABA era recomendada para pacientes com DPOC moderada a muito grave e exacerbações (2), tornando-se assim uma opção de tratamento comum para pacientes com DPOC (105).

No entanto, vários estudos demonstraram que o uso de ICS não apresentava benefícios para a estabilidade pretendida da doença. Um estudo realizado em 2016 por Wedzicha et al, revelou uma redução de 22% na taxa de exacerbação moderada ou grave da DPOC em pacientes com terapia LABA/LAMA em comparação com os doentes que usavam como terapêutica ICS/LABA. Apresentou ainda uma redução de 17% na taxa anual de exacerbações moderadas ou graves (106). Um estudo realizado por Ding em 2022, mostrou um benefício significativo da terapia LABA/LAMA e uma melhoria na função pulmonar em comparação com o uso de ICS/LABA. No entanto, o risco de exacerbações foi comparável entre os dois tipos de tratamento. Vale ressaltar que a grande maioria dos estudos que compararam a terapia LABA/LAMA com ICS/LABA incluiu pacientes sem histórico de exacerbações (104).

Também num recente estudo de coorte, foram encontradas uma menor incidência de exacerbações moderadas ou graves e uma menor incidência de hospitalizações por pneumonia em pacientes com DPOC que receberam terapia LABA/LAMA em comparação com terapia ICS/LABA nos cuidados de rotina (107). Um outro estudo realizado em 4 países, Canadá, França, Itália e Portugal com doentes com DPOC moderada a grave e com histórico de uma ou mais exacerbações no ano anterior, demonstrou que o uso de terapia LABA/LAMA em comparação com a combinação ICS/ LABA foi a opção mais eficaz, com redução nas taxas de exacerbação (14).

Assim, de acordo com as diretrizes da GOLD, a terapia combinada LABA/LAMA é atualmente recomendada para pacientes com DPOC que não respondem à monoterapia inicial, seja por dispneia persistente ou exacerbações (2). O uso de ICS é reservado apenas para um subgrupo de doentes com DPOC, nos quais os estudos comprovam que há benefício para a estabilização e melhoria da doença e sintomas.

Num estudo de coorte retrospectivo realizado por McCormack et al. em 2020, com a finalidade de perceber a vantagem terapêutica de mudar de ICS/LABA para um tratamento triplo ICS/LABA/LAMA, concluiu que pacientes com DPOC que iniciaram a terapêutica tripla tiveram menos exacerbações (108).

A indicação terapêutica de ICS é recomendada após avaliação do histórico de exacerbação e contagem de eosinófilos no sangue, sendo a terapia tripla, combinação de ICS/LABA/LAMA, recomendada pelo efeito benéfico nas exacerbações da DPOC (72,85).

Estudos como IMPACT, TRIBUTE e KRONOS e o estudo mais recente ETHOS, demonstraram a eficácia superior na utilização de uma terapêutica tripla, na prevenção de exacerbações em comparação com o uso de LAMA, ICS/LABA e LABA/LAMA em pacientes com DPOC moderada a grave (109,110). Estes estudos foram realizados em pacientes com DPOC sintomática, com limitação grave ou muito grave do fluxo de ar e que apresentavam uma exacerbação moderada no ano anterior, mesmo recebendo terapia de manutenção inalatória regular com broncodilatador único de longa ação ou terapia de combinação dupla antes de entrar no estudo. Esses resultados reforçam ainda mais o efeito aditivo do ICS em combinação com LABA/LAMA no tratamento da DPOC. Todas as diretrizes clínicas recomendam o uso de terapia tripla em pacientes sintomáticos e com alto risco de exacerbações. Além disso, ainda não foi determinado se certos subconjuntos de pacientes com doença avançada devem ter tratamento máximo desde o início (104,109–111).

Para clarificar o dilema, em 2023 a GOLD faz referência à inclusão de ICS em pacientes do grupo E, depois de serem analisados determinados parâmetros, como a contagem de eosinófilos (tratamento farmacológico inicial: ≥ 300 células/ μL e tratamento farmacológico de acompanhamento: ≥ 100 células/ μL), grau mMRC igual ou superior a 2 ou CAT com pontuação igual ou superior a 10 e pacientes com histórico de 2 ou mais exacerbações moderadas por ano ou 1 exacerbação que levou à hospitalização, como esquematizado na figura 5.1. (85).

Desta forma, se houver uma recomendação para o uso de ICS no tratamento da DPOC, já não é recomendado ICS /LABA, mas sim uma combinação de terapia tripla, passando esta a ser a escolha preferencial no tratamento para doentes com DPOC com risco de exacerbações (2). Após a publicação do relatório GOLD, o uso de terapia ICS/ LABA só deve ser continuada

nos doentes que já estavam a usá-la em manutenção e se encontram estáveis (2). É importante referir que a American Thoracic Society faz uma recomendação adicional para retirar a terapia com ICS da terapia tripla em doentes que não apresentam exacerbações há um ano (112). Pode ser considerado a toma oral de roflumilaste juntamente com a terapia inalada nos casos em que a FEV1 seja inferior a 50% com sinais de bronquite crónica e exacerbação da doença (112,113).

5.3. Tratamento Não Farmacológico

Apesar do tratamento da DPOC ser principalmente baseado no tratamento farmacológico inalatório, existem outros aspetos igualmente importantes que devem ser tidos em conta e que podem melhorar a doença e a sua sintomatologia, aumentando a qualidade de vida dos doentes. Após o diagnóstico, uma série de medidas gerais devem ser levadas em consideração em todos os doentes e incluem, entre outras, cessação tabágica, reabilitação pulmonar, atividade física regular e adaptada, oxigenoterapia de longa duração e ventilação não invasiva.

A dependência do tabaco é uma comorbidade comum em pacientes com DPOC que afeta negativamente o curso da doença. No entanto, para que a melhoria seja clinicamente relevante a abstinência completa e permanente é imperativa. A cessação tabágica precoce traz muitos benefícios: previne o aparecimento da doença, limita a sua evolução e reduz a morbidade e mortalidade por doenças associadas (114). Desta forma, a abstinência do uso do tabaco é o pilar terapêutico central, para que o doente possa ter a melhoria esperada com a terapêutica farmacológica.

A cessação tabágica deve ser oferecida a todos os doentes com DPOC independentemente do estágio da doença e das motivações dos doentes para parar. Os fumadores deveriam ser aconselhados a submeter-se a rastreios de DPOC, para que o diagnóstico seja o mais precoce possível. Embora ainda não exista um método padrão que seja considerado ideal para a cessação tabágica, existem alguns pontos chave comuns nas diferentes metodologias utilizadas nas orientações internacionais. Atualmente, as intervenções para cessação tabágica incluem medidas farmacológicas e comportamentais. As intervenções farmacológicas incluem terapia de reposição de nicotina, ou o uso de outros fármacos como vareniclina, bupropion e nortriptilina. As intervenções comportamentais incluem educação cognitiva, aconselhamento e incentivos (115). A cessação tabágica deve ser fortemente aconselhada qualquer que seja o estágio da doença por apresentar vários efeitos benéficos bem comprovados na melhoria da doença e da saúde no geral (115).

A Sociedade Respiratória Europeia e a Sociedade Torácica Americana (ATS) definem a reabilitação como “uma intervenção abrangente baseada na avaliação completa do doente seguida por terapias personalizadas, que incluem, prática de exercício físico, educação e mudança de comportamento, projetadas para melhorar a condição física e psicológica de pessoas com doença respiratória crónica e promover a adesão a longo prazo de comportamentos que melhoram a saúde” (113).

Um dos sintomas mais incapacitantes da DPOC é a dispneia, levando os doentes a evitar o exercício físico, o qual é o gatilho para esse sintoma desagradável e assustador (116). Embora a estratégia de evitar exercício físico proporcione conforto imediato, é uma estratégia que irá prejudicar a doença a longo prazo, pois conduz à perda de massa muscular (116). Foi demonstrado claramente que a reabilitação pulmonar reduz a dispneia, aumenta a tolerância ao exercício e melhora a qualidade de vida em indivíduos com doença pulmonar obstrutiva crónica (DPOC) (113).

Em 2014, a Sociedade Respiratória Europeia publicou uma declaração sobre avaliação nutricional e terapia na DPOC, o qual evidenciou que o estado nutricional tem um impacto significativo nos sintomas e no risco futuro da DPOC. Além do impacto bem documentado da perda de peso e massa muscular, a obesidade está a tornar-se mais prevalente (117).

O baixo peso e a desnutrição são características tratáveis comuns em pacientes com DPOC (25-35% dos casos) e têm impacto negativo no sistema respiratório, nos músculos respiratórios e no sistema imunitário, o que pode levar a uma perda da função pulmonar expressa em FEV1, com maior deterioração do tecido pulmonar, diminuição da capacidade de exercício e aumento da mortalidade (117,118). Desta forma, é importante os profissionais de saúde incluírem a avaliação do estado de nutrição do doente com DPOC e no caso de haver necessidade incorporar a consulta de nutrição no tratamento de pacientes com DPOC (117).

A oxigenoterapia de longo prazo (LTOT) é um tratamento básico para pacientes com hipoxemia grave em repouso, secundária a condições respiratórias crónicas, incluindo a DPOC (119). No total, mais de 1,5 milhão de pessoas nos Estados Unidos receberam prescrição de LTOT para uma condição respiratória crónica, sendo a maioria dos casos relacionados com a DPOC (120). Os doentes com DPOC que estão ilegíveis para o uso de LTOT devem apresentar sinais de hipoxémia em repouso (definida como pressão de oxigénio ($P(O_2)$) ≤ 55 mmHg ou $P(O_2) \leq 59$ mmHg em repouso), com evidência de insuficiência cardíaca, hipertensão pulmonar ou eritrocitemia (119). Dois grandes estudos, o Nocturnal Oxygen Treatment Trial e o Medical Research Council Trial, formaram a base para o tratamento com LTOT nesta população (119).

É importante referir que muitos pacientes iniciaram a terapêutica com LTOT, depois de um episódio de exacerbação da doença. É comum, especialmente nas exacerbações que exigem hospitalização, o uso da oxigenoterapia de curto prazo para a melhoria e recuperação do doente com DPOC durante o episódio (119).

Em estádios mais graves da doença, as exacerbações ocorrem mais frequentemente e na sua maioria resultam em internamento hospitalar. Exacerbações agudas graves de DPOC são caracterizadas por um quadro clínico de acidemia respiratória aguda devido à hipercápnia prolongada (níveis elevados de dióxido de carbono), sendo este estado clínico conhecido como insuficiência respiratória hipercápnica aguda (121).

A ventilação não invasiva (NIV) é um método para auxiliar ou substituir a respiração espontânea (ou respiração normal) com o auxílio de uma máquina chamada ventilador. Este usa uma máscara que é ajustada sobre o nariz ou sobre o nariz e boca, quando o doente apresenta níveis de hipercápnia persistentemente altos (122,123).

A NIV melhora a ventilação, pois permite recuperar a função dos músculos respiratórios e facilita a normalização ou melhoria dos volumes pulmonares e da sua mecânica para reverter a acidemia. Assim, a NIV melhora a oxigenação e a acidose respiratória aguda, com aumento do pH sanguíneo e diminuição dos níveis de CO₂ (121,122).

6. Administração de Fármacos por Via Inalatória e as suas Limitações

A primeira referência conhecida à administração de aerossóis terapêuticos é um antigo papiro egípcio (papiro de Ebers) que remonta a 1554 a.C. Este papiro descreve a luta dos doentes para inalar o vapor formado quando as plantas *Hyoscyamus niger* eram colocadas sobre tijolos quentes (124). A administração de fármacos pela via pulmonar ganhou atenção significativa nas últimas décadas e representa uma opção de administração atrativa, uma vez que oferece múltiplas vantagens sobre as vias tradicionais (125,126). O sistema respiratório é complexo, com arquitetura ramificada e com várias estruturas morfológicas especializadas envolvidas na respiração, podendo ser dividido em vias aéreas superiores e inferiores. As vias aéreas superiores incluem o nariz, faringe e laringe, enquanto a traqueia, brônquios, bronquíolos e pulmão são incluídos nas vias aéreas inferiores. O ar inspirado passa pelo nariz, seguindo pela faringe, laringe e traqueia, a qual se encontra envolvida por cartilagem, conferindo-lhe rigidez. A traqueia divide-se em 2 brônquios, que são estruturas que não apresentam cartilagem e têm um diâmetro menor. Estes ramificam-se posteriormente múltiplas vezes, dando origem aos

bronquíolos, que apresentam nas extremidades finais os alvéolos pulmonares, que têm cerca de 200 a 300 μm de diâmetro (126).

O sistema respiratório pode também ser funcionalmente dividido em duas partes, a zona condutora e a zona respiratória. A zona condutora situa-se da traqueia aos bronquíolos terminais, sendo a eliminação mucociliar o mecanismo de eliminação predominante nesta região. As vias aéreas condutoras são constituídas por dois tipos de células, as células caliciformes produtoras de muco (20%) e células ciliadas (80%), constituindo o epitélio de revestimento. As partículas inaladas são aprisionadas pelo muco e, posteriormente transportadas pelas células ciliadas por meio do batimento sincronizado dos cílios (126). Através deste mecanismo, as partículas aprisionadas são removidas rapidamente pela eliminação mucociliar, um dos principais mecanismos de defesa do sistema respiratório, com uma meia-vida de aproximadamente 1,5 h. Este é o tempo que leva metade das partículas a serem eliminadas. O transporte contínuo de muco com movimento ascendente é impulsionado pelo batimento dos cílios em direção à faringe e ao esófago para posterior deglutição, mecanismo que se encontra esquematizado na figura 6.1. Este mecanismo limita a acumulação de partículas dentro das vias aéreas (125–127).

A zona respiratória, compreende os bronquíolos respiratórios, ductos alveolares e alvéolos e é fisiologicamente projetada para facilitar as trocas gasosa rápidas (133).

Dentro dos alvéolos, o fluido de revestimento alveolar difere do que se observa nas vias aéreas condutoras, sendo designado de surfactante. Este surfactante pulmonar forma uma monocamada constituída por fosfolípidos e proteínas, que facilitam a depuração das partículas que sobre ele se deposite, por dispersão e adsorção (127,128). Assim, na zona alveolar, as partículas depositadas são eliminadas principalmente por mecanismos celulares, como a fagocitose por macrófagos alveolares (127).

O pulmão é um órgão composto por 300–500 milhões de alvéolos, apresentando uma área de superfície de aproximadamente 100 m^2 (125). A região alveolar apresenta uma camada de células única e extremamente fina que separa o epitélio alveolar da extensa rede vascular, formando assim uma membrana altamente permeável (125,126).

Como referido acima, as vias aéreas são altamente ramificadas, ficando o caminho mais estreito com o aumento das ramificações brônquicas, o que leva a variação da velocidade do ar nas várias zonas do aparelho respiratório. À medida que o diâmetro das vias aéreas se torna menor, a probabilidade de deposição de partículas também aumenta (125).

Os alvéolos são cobertos por células epiteliais conhecidas como pneumócitos alveolares, divididas em duas categorias; tipos I e II. As células do tipo I são planas, escamosas e cobrem

aproximadamente 90% da superfície alveolar, enquanto as células do tipo II têm uma forma irregular e cobrem uma pequena fração da área da superfície alveolar (126).

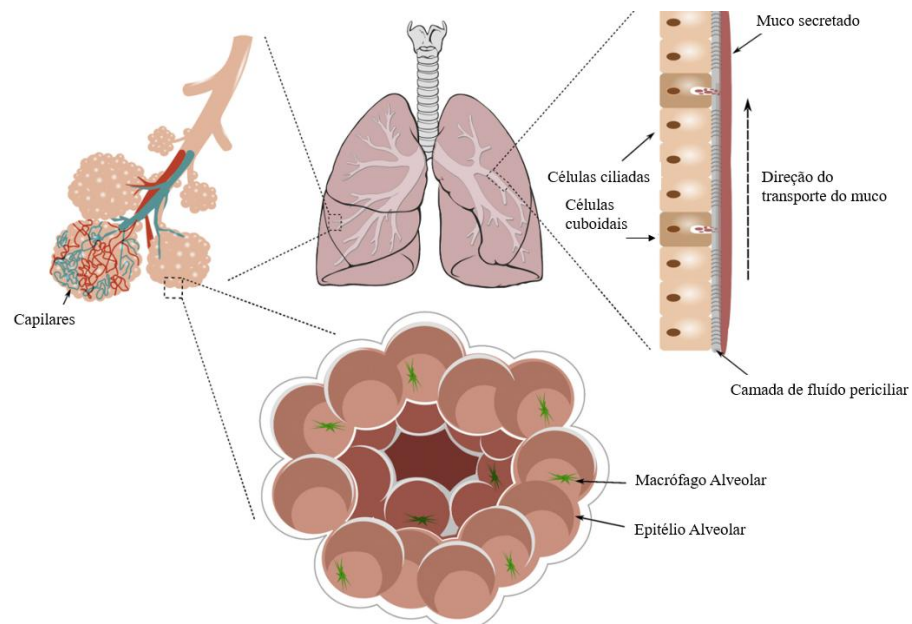


Figura 6.1: Ilustração esquemática das diferentes barreiras fisiológicas e mecanismos de defesa do trato respiratório superior e inferior. (Adaptado de (127)).

A via respiratória é uma via não invasiva, e os fármacos administrados podem ter uma ação local ou sistêmica, o que é uma vantagem clara e multiplica a sua atratividade (126,129). A administração de fármacos com ação sistêmica por via inalatória apresenta várias vantagens face à administração oral, que é a principal via de administração. Permite uma absorção mais rápida do fármaco, graças à grande área de superfície do endotélio respiratório e à sua extensa vascularização. Além disso, evita o metabolismo de primeira passagem, o que por um lado, possibilita a redução da dose e diminuição da incidência de efeitos indesejáveis e, por outro, promove uma maior biodisponibilidade do fármaco (125,126,130).

Hoje em dia, a administração de fármacos por inalação é vista como uma primeira escolha para tratar algumas doenças pulmonares, uma vez que a sua administração é feita diretamente no órgão alvo oferecendo uma abordagem vantajosa quando comparada com outras vias de administração. Isto traduz-se numa biodisponibilidade do fármaco significativamente superior (10 a 200 vezes), e por outro lado, baixas concentrações sistêmicas do mesmo. Assim, a administração de fármacos por via inalatória é tipicamente associada a alta eficácia pulmonar e efeitos indesejáveis sistêmicos mínimos, quando comparada com a administração oral (128). Isto é, os efeitos indesejáveis sistêmicos são mais comuns quando os fármacos são

administrados por via oral ou intravenosa, uma vez que, para se obter uma eficácia terapêutica comparável à da inalatória, seriam necessárias doses significativamente mais elevadas (128).

Contudo, a administração pulmonar requer o uso de dispositivos (inaladores) que sejam capazes de aplicar libertar o fármaco/formulação de forma adequada para que possa alcançar as vias aéreas de forma eficaz (126). De facto, apesar das vias aéreas serem uma promissora e vantajosa via de administração de fármacos, estes têm de ser formulados para superar as barreiras anatómicas e os mecanismos fisiológicos de proteção mencionados, os quais se apresentam como uma limitação à eficácia terapêutica. Existem formulações sólidas e líquidas, as últimas podendo ser soluções ou suspensões. Para formulações líquidas, a absorção do fármaco depende principalmente das propriedades físico-químicas da molécula do fármaco e das barreiras fisiológicas na região onde o fármaco será depositado, enquanto para formulações de pó seco, as partículas sólidas depositadas também precisam de sobreviver aos mecanismos locais de defesa e de eliminação durante o processo de libertação e dissolução do mesmo (127).

Para que haja eficácia terapêutica, as formulações de fármacos inalados devem depositar-se de forma efetiva nas vias aéreas e ficar disponíveis para produzir ação terapêutica localmente ou atravessar eficientemente a barreira ar-sangue para produzir efeitos sistémico (125). Assim, a deposição de fármacos inalados é o primeiro passo no processo farmacoterapêutico para produzir uma resposta terapêutica a nível pulmonar. Não apenas a dose do fármaco, mas, sobretudo, a sua distribuição nas diferentes regiões do pulmão é que irá determinar a biodisponibilidade local, a eficácia e a segurança clínica (131). Ao estudar as limitações nos padrões de deposição do aerossol (como o fármaco se distribui nas vias respiratórias quando inalado), o foco da pesquisa passa a ser encontrar formas de melhorar esse processo, com o objetivo de desenvolver medicamentos mais eficazes, que consigam alcançar as regiões-alvo dos pulmões de maneira mais eficiente, garantindo melhores resultados terapêuticos.

Dadas as diferentes barreiras fisiológicas, não é surpreendente que formulações depositadas em diferentes regiões do trato respiratório sejam absorvidas de forma diferente. Por exemplo, partículas depositadas nas vias aéreas superiores podem ser eliminadas em 2–4 h (127,128), e as que depositam no pulmão podem acumular-se por tempos mais longos. Assim, fica claro que diferentes padrões de deposição podem apresentar diferentes efeitos farmacológicos, quer a nível local quer sistémico (127,128).

Uma noção amplamente aceite é que para uma deposição eficiente a nível pulmonar, o diâmetro aerodinâmico das partículas ou gotículas deve estar no intervalo entre 1 e 5 μm , no entanto, partículas/gotículas com diâmetro inferior a 3 μm mostraram forte correlação com uma deposição pulmonar apropriada do fármaco e um alcance da região mais distal, isto é, alveolar

(132,133). As partículas de 1–5 μm são maioritariamente depositadas no pulmão (125), por meio do mecanismo de sedimentação gravitacional no trato central e distal, onde a velocidade do ar é bastante baixa (128,133–135). Em contraste, partículas com diâmetro superior a 5 μm são depositadas principalmente nas vias aéreas superiores, pelo mecanismo de impacto por inércia, uma vez que estas partículas não conseguem acompanhar mudanças repentinas da direção do fluxo de ar e acabam por colidir com as paredes das vias respiratórias (135,136) sendo posteriormente eliminadas pelo mecanismo de depuração mucociliar (125). Partículas de tamanho inferior a 1 μm são depositadas na região alveolar mais profunda por difusão browniana, enquanto as partículas com tamanho inferiores a 0.5 μm são exaladas durante a expiração (125,128,134,135).

Para as formulações sob a forma de pós secos as propriedades cristalinas são outro fator importante que pode influenciar o desempenho do aerossol. As partículas podem existir em diferentes fases sólidas: cristalina, amorfa ou uma mistura de ambas. As partículas cristalinas são caracterizadas por serem termodinamicamente mais estáveis e apresentarem maior previsibilidade físico-química, contribuindo para a estabilidade da formulação (133).

A absorção através do epitélio pulmonar depende da formulação e das propriedades físico-químicas do fármaco, bem como, de fatores fisiológicos. A taxa de absorção depende da taxa de dissolução e do carácter hidrófilo/lipofílico do fármaco. Acredita-se que os fármacos lipofílicos sejam rapidamente absorvidos, cerca de 1 a 2 minutos após a dissolução, por difusão celular passiva através das células epiteliais. Para pequenos compostos hidrofílicos, a difusão paracelular através do epitélio pode ocorrer através de poros aquosos em junções comunicantes intercelulares, levando aproximadamente 65 minutos para a sua absorção. No geral, a absorção do fármaco dissolvido é considerada rápida nos alvéolos e lenta nas vias aéreas condutoras devido às diferenças na área de superfície, perfusão e espessura epitelial (como mostra a figura 6.2), mas também porque a camada de muco na zona condutora pode atuar como uma barreira para o fármaco, enquanto na zona respiratória, os surfactantes produzidos pelas células alveolares reduzem a tensão superficial e facilitam a dissolução (128).

O pulmão também contém uma ampla variedade de enzimas pertencentes à família do citocromo P450 (CYP) que desempenham um papel fundamental no metabolismo dos fármacos. Contudo, o padrão de expressão destas enzimas no pulmão é diferente do observado no fígado, não apenas nas isoformas existentes. Esta alteração do tipo de isoformas existentes influencia a capacidade metabólica do pulmão, a qual é muito menor comparativamente às isoformas hepáticas (128).

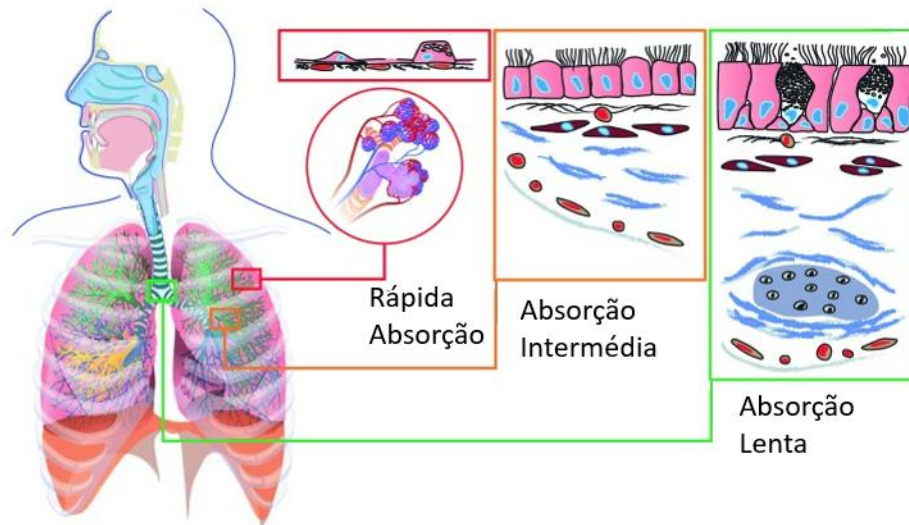


Figura 6.2: Resumo da cinética de absorção pulmonar com base nas características fisiológicas locais das regiões do trato respiratório (Adaptado de (128)).

Outro fator que influencia o transporte e a deposição de partículas de fármaco administrado por via inalatória é a variabilidade no esforço inspiratório, ou seja, a energia inspiratória que promove a aerossolização e o subsequente transporte das partículas ou gotículas por toda a árvore respiratória. Este transporte é regulado por um conjunto complexo de parâmetros respiratórios, tais como, a frequência respiratória e o volume corrente, que podem afetar o tempo de permanência das partículas aerossolizadas nos pulmões e, conseqüentemente, a sua probabilidade de deposição (127). Por outro lado, o tipo de inalação também pode afetar a área onde as partículas são depositadas. Assim uma inalação mais rápida resulta no aumento da deposição na região central e na boca-garganta, enquanto a inalação mais lenta resulta em padrões de deposição mais periféricos (128).

Além de todos os fatores já mencionados, a deposição de partículas inaladas nas vias aéreas é também influenciada pelos processos patológicos que levam ao seu estreitamento, alterações da elasticidade pulmonar e obstrução causada pela hipersecreção de muco (125,136). Assim, na doença pulmonar, a deposição do fármaco inalado ocorre principalmente na região brônquica sendo a deposição pulmonar mínima, como demonstra a figura 6.3. Isso pode resultar numa maior fração do fármaco a ser eliminado pelo sistema mucociliar, o que, conseqüentemente, reduz a fração disponível para ação pulmonar ou absorção (128).

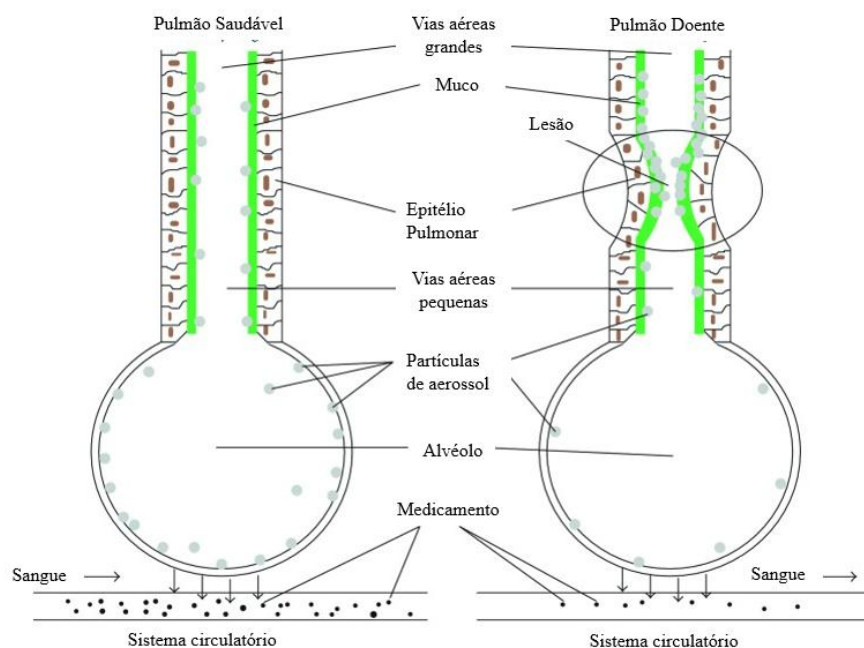


Figura 6.3: Deposição de partículas inaladas em pulmão saudável *versus* pulmão doente (Adaptado de (128)).

7. Tipos de Dispositivos de Inalação

Uma ampla gama de terapias inalatórias está disponível para a DPOC, dispensadas por meio de uma variedade de dispositivos. Existem quatro categorias principais de dispositivos de aerossol: os inaladores pressurizados com válvula doseadora (MDIs), os nebulizadores, os inaladores de pó seco (DPIs) e os inaladores de nuvem suave (SMIs).

Os MDIs emitem doses precisas e consistentes através de um recipiente pressurizado e são geralmente mais económicos para o doente, o que torna estes dispositivos a primeira escolha na terapia de inalação (137–139). Para além disso, foram os primeiros dispositivos multidose portáteis utilizados para terapia inalatória, existindo para terapia simples ou combinada, incluindo glicocorticóides, beta-agonistas e broncodilatadores antimuscarínicos (139).

Um MDI típico é constituído por um recipiente de metal, estanque e inviolável, que contém o fármaco em solução ou suspensão, utilizando um gás liquefeito sob pressão como propelente. Contém ainda excipientes, que incluem estabilizadores e/ou co-solventes (140). Nos MDIs formulados em suspensão, o fármaco encontra-se sob a forma de microcristais suspensos no propelente altamente volátil e é impulsionado para os pulmões quando o dispositivo é acionado. Nos MDIs à base de solução, o fármaco está dissolvido numa pré-mistura altamente volátil que contém o propelente e, ao ser libertado, forma micropartículas ou microgotículas após a evaporação do propelente, sendo estas as que alcançam as vias aéreas (140).

O recipiente tem ainda uma válvula doseadora que permite dispensar doses precisas do fármaco e tem um bocal de plástico pelo qual é libertada a formulação. Para acionar o dispositivo, o doente pressiona a parte superior do recipiente. A pressão interna fornece energia suficiente para administrar e aerossolizar o medicamento, enquanto o propelente evapora rapidamente (130,139).

Os propelentes são a grande parte de qualquer formulação de MDI e, portanto, devem ser toxicologicamente seguros, não inflamáveis e quimicamente inertes com pontos de ebulição e densidades apropriados. Estes são gases comprimidos liquefeitos sob pressão, que funcionam como uma força motriz e fonte de energia para a atomização da formulação após ser acionado. O propelente dentro do recipiente existe em duas fases (líquido e vapor saturado) e, idealmente, fornece a mesma pressão de vapor, independentemente de o recipiente de MDI estar cheio ou quase vazio (141).

Os MDIs apresentam um desempenho consistente e confiável, e a sua eficácia depende em grande parte do seu design e técnica de inalação (139). Os inaladores pressurizados com válvula doseadora podem ser MDIs convencionais ou ativados pela inspiração. MDIs convencionais são ativados por pressão e apresentam como principais inconvenientes a necessidade de coordenação entre a ativação do dispositivo e o início da inspiração, o que pode ser difícil para alguns doentes. Além disso, requerem ainda agitação antes da utilização e estão associados a elevada deposição na orofaringe e deposição pulmonar baixa (139).

Os MDIs ativados pela inspiração, no qual o fármaco está em solução, evitam a necessidade de agitação e dispensa a coordenação ativação/inspiração tão precisa. Estes MDIs ativados pela inspiração geram um aerossol com partículas de menores dimensões, o que facilita a deposição pulmonar e reduz o impacto orofaríngeo (142). Assim, este dispositivo é coordenado pela respiração, pois funciona de acordo com a frequência respiratória do doente e ajusta automaticamente a sensibilidade do gatilho para a sua ativação (139).

Os MDIs apresentam várias vantagens relevantes na administração de fármacos por via inalatória. Destacam-se pelo seu reduzido tamanho, portabilidade e baixa suscetibilidade à contaminação. Estes dispositivos permitem uma dose precisa e reprodutível, além de que proporcionam uma percepção clara da inalação realizada e requerem fluxo inspiratório baixo, tornando-o adequado para doentes com capacidade respiratória comprometida (139).

Os MDIs podem ser utilizados com câmaras expansoras e câmaras de retenção valvuladas, para aumentar a eficiência da administração do aerossol (136), com exceção dos MDIs ativados pela inspiração que apresentam como desvantagem não poderem ser usados com câmara expansora (139). As câmaras expansoras são dispositivos que se intercalam entre o inalador e

a boca, permitindo que as partículas de aerossol fiquem em suspensão no interior da câmara. Estas incorporam uma válvula unidirecional ou duas válvulas, inspiratória e expiratória, anti-retorno, que se abre com fluxos inspiratórios baixos e impede o retorno do fármaco e do ar ao interior da câmara. O aerossol é mantido na câmara, permitindo inalações sucessivas (142). Estes dispositivos são também utilizados em contexto de internamento e no serviço de urgência, associados a episódios de exacerbação, tornando a administração terapêutica mais rápida e efetiva. Desta forma, o aerossol pode ser inalado sem necessidade de coordenar o acionamento do dispositivo com a inspiração (143).

Os DPIs apresentam-se de forma eficaz para administração pulmonar de fármacos pois facilitam a administração rápida e direta nos pulmões, sem a necessidade de propelente. Para garantir a estabilidade da formulação, uma vez que correspondem a uma forma sólida, o desenvolvimento centra-se na redução da coesão entre partículas, de modo a promover uma aerossolização eficiente. É igualmente essencial assegurar a estabilidade do pó no interior do dispositivo, prevenindo a aglomeração durante o armazenamento, de forma a manter a eficácia e a segurança do fármaco (132).

O desenho do DPI pode ser classificado em três categorias distintas: dose unitária única, doses unitárias múltiplas e doses múltiplas. Os dispositivos de administração de dose unitária única fazem uso de cápsulas para a administração do fármaco. Nos dispositivos de administração de dose unitárias múltiplas o fármaco é pré-preenchido em discos de blister ou tiras de blister e, em seguida, um mecanismo do dispositivo perfura ou separa os componentes do blister, administrando-o dose por dose. Dispositivos que contêm a totalidade das doses num compartimento único, são classificados como dispositivos de doses múltiplas (132).

Na maioria dos DPIs, o pó seco encontra-se localizado no meio dos dispositivos entre a entrada e a saída de uma passagem de fluxo de ar na qual o doente inspira. Pode ser desafiador gerar um volume suficiente de fluxo de ar através do aparelho para arrastar a formulação e transportá-la para os pulmões na maior quantidade possível. A quantidade de formulação que atinge as vias aéreas inferiores é parcialmente determinada pelo grau de turbulência de ar que é gerado através do dispositivo e da cavidade oral (132). Após inalação, o fluxo de ar através do dispositivo gera a dispersão do pó pela turbulência, cisalhamento e colisões entre aglomerados e a malha do dispositivo como mostrado na figura 7.1 (132). Com muita frequência, as partículas de fármaco são misturadas com um transportador, sendo o mais comum a lactose. As partículas transportadoras possuem maiores dimensões, alojando as pequenas partículas de fármaco na sua superfície, tendo como principal objetivo melhorar o fluxo e a dispersão do pó. Desta forma, as partículas finas do fármaco são dispersas pela

desaglomeração, destacando-se da superfície de grandes transportadores, sendo finalmente depositadas nas vias aéreas inferiores dos pulmões (132,133).

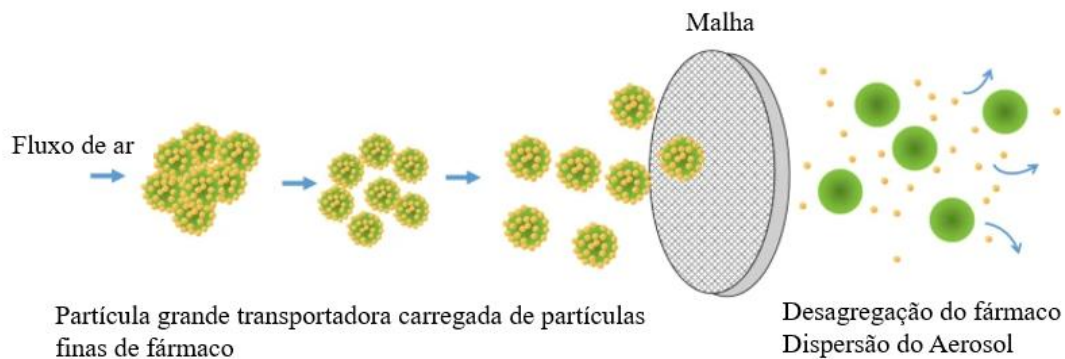


Figura 7.1: Mecanismo de dispersão de fármacos a partir de DPIs (Adaptado de (132)).

Para facilitar a dispersão e desaglomeração das partículas de fármaco, é fundamental que o DPI tenha o mecanismo de dosificação (para dispositivo de dose múltipla), o mecanismo de desaglomeração/aerossolização e o bocal que direciona o aerossol para o doente (144).

Os nebulizadores são uma alternativa atrativa aos inaladores portáteis e têm sido a base da terapia inalatória em ambientes de cuidados agudos e críticos, amplamente usados em serviços de urgência, ambientes hospitalares, ambulatório, mas também no ambiente doméstico (136,145). No entanto, apresentam como desvantagem não serem portáteis e serem mais volumosos, exigindo uma fonte de energia, o que limita o seu uso fora do ambiente doméstico. Podem ser classificados em 3 tipos: tipo jet, ultrassônicos ou de malha vibrante. Estes aparelhos permitem a administração múltipla de medicamentos, através da inalação. Podem ser administradas soluções de fármacos em forma de névoa fina, inalada através de uma máscara ou de um bocal (146). O aerossol é produzido com ar comprimido ou com oxigênio (145).

Evidências atuais sugerem que a eficácia dos tratamentos administrados a pacientes com DPOC por nebulizadores é semelhante à observada em pacientes que usaram MDIs e DPIs com técnica inalatória adequada (147). A GOLD, refere-se ao uso de nebulizadores, em geral, como não sendo a terapêutica inalada apropriada para tratamento regular de doentes com DPOC estável, isto é, não seria a terapêutica de manutenção de primeira linha. No entanto, a GOLD, também refere, que a terapêutica com nebulizador pode ser considerada como opção de manutenção, caso demonstre superioridade terapêutica, em relação à terapêutica convencional (30,136,148). Estes dispositivos tornam-se particularmente benéficos e vantajosos em pacientes

com deficiências cognitivas, neuromusculares, para pacientes que podem ter taxas de fluxo inspiratório muito baixas, ou que recebem assistência limitada de cuidadores (136,145).

Existe um quarto tipo de dispositivo, que é o SMI. Este é um inalador de nova geração, sem propelente, que gera uma nuvem fina de fármaco em suspensão, que pode ser facilmente inalado. Existe apenas um destes inaladores no mercado (o Soft Mist™), o qual apresenta um tamanho semelhante aos MDIs e DPIs. O fármaco encontra-se em solução e é armazenado num cilindro de alumínio que contém uma bolsa plástica de parede dupla, o que evita a contaminação bacteriana da solução no cartucho (149). Estudos de cintilografia demonstraram que o SMI apresenta uma melhor deposição de fármaco no pulmão, com menor deposição orofaríngea quando comparado com os MDIs. Este novo inalador foi desenvolvido para melhorar a deposição pulmonar do fármaco superando a eficácia dos dispositivos de inalação MDIs e DPIs (150).

Um ensaio clínico de fase III foi conduzido em pacientes com DPOC, onde participaram 2058 pacientes, dos quais 1112 pacientes foram tratados com SMI e os restantes foram tratados com MDI. Os resultados do ensaio demonstraram que o SMI permite uma redução na dose, ao mesmo tempo que oferece eficácia terapêutica e segurança semelhantes a um MDI (150). O SMI é um dispositivo inovador que se distingue pelo seu mecanismo de administração exclusivo. Este inalador utiliza a energia gerada por uma mola interna, que é comprimida durante a ativação, para produzir a nuvem de aerossol. O sistema de mola liberta a pressão de forma controlada, criando dois jatos de líquido que convergem num ângulo predeterminado, para formar a nuvem. Este processo garante uma dispersão eficiente do aerossol, permitindo uma inalação mais precisa e eficaz, assim, a nuvem de aerossol liberta a dose a administrar de forma lenta (por um período de 1,2–1,6 segundos), o qual é cinco vezes mais lento quando comparado com o MDI convencional. Com uma alta proporção de partículas finas (gotículas <5,8 µm de diâmetro) na fração da dose, tem uma maior capacidade de penetrar e se depositar nos pulmões após a inalação (149,150).

A maior duração da nuvem de aerossol gerada pelo SMI também facilita a coordenação da inspiração e da atuação durante a administração do medicamento, dando ao paciente tempo para inalar após pressionar o botão de libertação da dose. Por esse motivo, o SMI provavelmente será benéfico para todos os pacientes que necessitam de terapia inalatória de broncodilatadores, especialmente aqueles que têm dificuldade em obter uma boa técnica de inalação com MDIs (149,150).

8. Técnica Inalatória: Erros e Consequências

A inalação é a via de administração de eleição para muitas formulações de medicamentos usadas no tratamento da DPOC (143), sendo a abordagem mais importante no alívio da dispnéia e de outros sintomas, por ser um tratamento farmacológico preciso e eficaz (2). Os fármacos são administrados por meio do inalador que permite que sejam administrados diretamente nas vias aéreas e apresentem menos efeitos indesejáveis comparativamente com o tratamento sistémico (151). No entanto, a única maneira de usufruir do efeito máximo do inalador é usar o dispositivo corretamente (151), caso contrário pode levar ao controlo inadequado dos sintomas e até mesmo ao agravamento da doença (143).

Cada combinação de fármaco e dispositivo interage de forma diferente com as características específicas do doente, influenciando a quantidade de fármaco administrada no local desejado e, conseqüentemente, afetando a exposição, absorção e, potencialmente, eficácia do mesmo (128).

Entre os diversos dispositivos inaladores mencionados na secção anterior, os mais utilizados para administrar fármacos aerossolizados são MDIs e DPIs. Os MDIs são frequentemente mais utilizados e geralmente considerados a primeira escolha terapêutica, conforme indicado por um estudo apresentado na Conferência Internacional da *American Thoracic Society* em 2023, que analisou o uso de inaladores em 53 países (152). No que se refere ao uso de MDIs por continentes, observou-se que a América Latina e a América do Norte (87%), são os que apresentam maior utilização, seguido pela África (86%), Europa (75%), Médio Oriente (75%) e Ásia (73%). No contexto Europeu, em 17 dos 20 países analisados, os MDIs representam 76% do uso total de inaladores (152). No entanto, o uso de MDIs depende em grande parte da capacidade de coordenação correta entre respiração e atuação para garantir a administração eficaz do medicamento. Em contraste, os DPIs são acionados pela respiração, mas um número considerável de doentes não é capaz de produzir um “pico” de fluxo inspiratório suficiente para superar a resistência interna do DPI, o que pode ser particularmente problemático, uma vez que a maioria dos dispositivos conta com uma manobra de inalação rápida e intensa para a administração do medicamento (136,153,154).

Em termos muito gerais a técnica inalatória para os MDIs convencionais inicia-se com a agitação suave da embalagem. O acionamento do inalador deve ser feito em paralelo com a inspiração, a qual deve ser lenta e profunda até à capacidade pulmonar total e a respiração deve suster-se durante 10 segundos. Em contrapartida, na técnica inalatória dos DPIs a inspiração

deve ser rápida e profunda e também deve suster-se a respiração após inalação por 10 segundos (142).

No SMI é necessário inserir o cartucho empurrando-o para dentro do inalador até que se encaixe devidamente. A dose é carregada segurando o inalador na posição vertical e girando a base 180 graus até que se encaixe. O inalador requer preparação antes da primeira utilização, devendo ser acionado uma vez em direção ao chão. Repetem-se os passos anteriores, roda-se, abre-se e pressiona-se até se visualizar uma nuvem. Depois repetem-se novamente os passos anteriores (rodar, abrir e pressionar) mais três vezes. Desta forma, o inalador fica pronto a utilizar e administrará 60 inalações (30 doses) (149). Para usar o SMI corretamente, é necessário fazer uma expiração lenta e profunda antes de colocar os lábios ao redor da extremidade do bocal do inalador, mantendo-o na posição horizontal. Em seguida, deve pressionar-se o botão para libertar a dose, enquanto se inspira lenta e profundamente pela boca. É igualmente recomendado suster a respiração por 10 segundos (149).

Os diferentes dispositivos requerem técnicas de inalação diferentes, tornando fundamental o conhecimento da técnica de inalação do dispositivo utilizado para garantir a eficácia terapêutica. Diferentes investigações foram realizadas para perceber a relação entre estas duas variáveis e quais os erros mais comuns na prática do exercício de inalação. Uma revisão sistemática de 2016, analisou estudos dos últimos 40 anos e descobriu que muitos dos doentes usavam uma técnica de inalação errada (151). Num ensaio controlado randomizado, os resultados do estudo demonstraram que a maioria dos erros no uso do inalador está relacionado com a respiração. Etapas incompletas ou incorretas, como falha na expiração antes de usar o inalador, não conseguir inalar o medicamento na taxa de fluxo apropriada e não suster a respiração pelo tempo apropriado após inalação, sugerem que o uso do inalador pelos pacientes deve ser apoiado por exercícios respiratórios (155). De acordo com os resultados do estudo, os investigadores perceberam que o treino da técnica de respiração, incluindo o exercício de respiração com lábios franzidos, quando aplicado aos doentes, melhorava a habilidade do uso do inalador e reduzia efeitos negativos da DPOC, bem como aliviava a gravidade da dispneia e melhorava a qualidade de vida (155).

Uma revisão sistemática sobre os erros críticos de inalação concluiu que não existe um "dispositivo perfeito" e os vários estudos analisados para esta revisão sistemática demonstraram que erros de técnica de inalação cometidos pelos doentes são comuns no seu quotidiano com MDIs e DPIs (139,156), apesar dos avanços na tecnologia de dispositivos inalatórios. Embora os resultados dos estudos variem, as estimativas daqueles que cometem erros na técnica inalatória apontam para cerca de 90% dos doentes, independentemente do tipo de dispositivo

usado (156). No quadro 8.1 (143) encontra-se um resumo dos erros mais comuns que ocorrem na técnica inalatória, comparando DPIs com MDIs.

Desta forma, a identificação de erros críticos, específicos para o dispositivo inalador, pode ajudar a melhorar os resultados do paciente (157). Além dos principais aspetos referidos que influenciam a eficácia do tratamento, a educação adequada, o treino apropriado para a correta técnica de inalação, bem como, a adesão são fatores determinantes para a eficácia terapêutica e melhoria da doença (158). Os profissionais de saúde, médico e farmacêutico, devem instruir, demonstrar, verificar novamente e garantir a técnica de inalação adequada ao prescrever ou dispensar um dispositivo e fazer o acompanhamento a cada visita (2,30).

Quadro 8.1: Resumo dos erros mais frequentes durante a técnica de inalação, comparação entre dispositivos (adaptado de (142)).

Erros Frequentes na Técnica de Inalação	
MDIs	DPIs
Não agitar o dispositivo antes da sua ativação	Inclinar o dispositivo em vez de o manter na posição correta durante a carga de dose
Posicionar o dispositivo incorretamente	Não fazer uma expiração completa antes da inalação
Não fazer uma expiração completa antes da inalação	Não fazer uma inalação completa
Tirar o dispositivo demasiado cedo, durante a expiração ou demasiado tarde enquanto faz a inalação	Inalar de forma demasiado lenta e débil
Ativar o dispositivo mais que uma vez durante a inalação	Expirar pela boca antes e depois de fazer uma inalação
Inalar demasiado rápido	Não fechar o inalador depois da utilização
Não reter a respiração tempo suficiente após a inalação	Usar o dispositivo fora da data de validade ou quando está vazio
Realizar ativações múltiplas sem agitar entre doses	

A GOLD reconhece a capacitação do doente como sendo muito importante no tratamento de doentes com DPOC e sugere também, que a técnica de inalação seja avaliada a cada visita à clínica por forma a garantir o uso correto do dispositivo de inalação (139). Os médicos devem avaliar a técnica e a adesão à terapêutica com um determinado inalador antes de concluir que a terapia em aplicação é insuficiente e mudar a terapêutica ou o tipo de dispositivo inalador (2,30). Adicionalmente, além da escolha do(s) medicamento(s) inalatório(s), os médicos têm

também que escolher o tipo de dispositivo inalador, tendo a consciência que essa escolha pode influenciar a eficácia da terapia, pois cada dispositivo apresenta suas vantagens e desvantagens (139). Estudos sobre a deposição pulmonar do medicamento inalado indicaram que a mistura fármaco-propelente nos MDI, o padrão respiratório do paciente e o design do dispositivo desempenham um papel fundamental na determinação da resposta terapêutica (139).

É importante não esquecer que a deposição das partículas depende ainda do padrão ventilatório do doente, que constitui um fator essencial. O fluxo ideal de inalação varia em função do dispositivo utilizado pelo doente. O débito inspiratório ideal deve ser aproximadamente de 30 L/min para os MDIs, mas para os DPIs são necessários débitos inspiratórios mais elevados, entre os 30 a 60 L/min, para a dispersão do pó, uma vez que a libertação do fármaco depende da força e da velocidade inspiratória do doente. Os DPIs são adequados para aqueles que são capazes de gerar o fluxo de ar inspiratório suficiente para ativar o dispositivo, o que torna este inalador inadequado para pacientes idosos e para aqueles que apresentam limitação grave do fluxo de ar (158). Assim a escolha do tipo de dispositivo inalador será condicionada pela taxa de fluxo de ar de cada doente e deve ser individual e personalizada, dependendo do acesso, custo, e, mais importante, da capacidade e preferência do doente (2,30).

9. Impacto Ambiental dos pMDI

A crise climática é agora uma grande ameaça a nível mundial e cada indivíduo, cada governo, cada organização deve assumir a responsabilidade de reduzir a sua produção de CO₂, traduzida na chamada pegada de carbono. Embora as emissões de CO₂ do setor da saúde sejam relativamente pequenas em comparação com outros setores, pode-se reconhecer que contribuem para as alterações climáticas, com efeitos prejudiciais na saúde humana e na qualidade de vida (3).

Como tal, os fornecedores de serviços de saúde precisam de ter estratégias claramente alinhadas e definidas para reduzir as emissões de CO₂ do tratamento que produzem, prescrevem e dispensam, incluindo as embalagens associadas. Os desafios e ameaças estão a aumentar em todos os setores, principalmente na indústria farmacêutica, tendo sido os MDI destacados como uma oportunidade importante para reduzir a pegada de carbono nos cuidados de saúde (159).

Em muitos aspetos, a introdução do MDI marcou o início da indústria farmacêutica moderna de aerossóis. Em janeiro de 1956, os laboratórios Riker introduziram a primeira versão do MDI e, desde então, este tem sido o dispositivo inalador mais comum no mundo. As primeiras versões de MDI foram preenchidas pelo Medihaler Epi (adrenalina) e Medihaler Iso

(isoproterenol) (124,160). O MDI foi o primeiro inalador verdadeiramente portátil e conveniente para administrar medicamentos pela via pulmonar de forma efetiva, tendo alcançado grande aceitação (124).

Os primeiros propelentes utilizados pelos MDIs foram os clorofluorcarbonos (CFC) que apresentavam uma toxicidade limitada, eram inertes e tinham pressões de vapor adequadas. Os propelentes CFC que eram comercializados nos MDIs continham triclorofluorometano (CFC 11), diclorodifluorometano (CFC 12), diclorotetrafluoroetano (CFC 114) ou misturas destes. Os CFCs não eram apenas utilizados em MDIs, mas também em sprays de aerossóis domésticos, ar condicionado, extintores de incêndio, fabrico industrial de espumas e isolamentos, entre muitas outras aplicações industriais (141).

No seguimento desse uso generalizado, os CFCs foram responsabilizados pela destruição da camada do ozono atmosférico. A extensa destruição da camada do ozono pelos CFCs encontrava-se relacionada com a sua baixa solubilidade aquosa, o que aumentava o tempo de permanência destas moléculas, difundindo-as na atmosfera superior. As moléculas de CFC eram decompostas pela exposição à luz ultravioleta e formavam radicais de cloro. Os radicais de cloro formados a partir de uma única molécula de propelente de CFC podiam destruir 100.000 moléculas de ozono (141).

Dada a emergência na altura, o Protocolo de Montreal, assinado em 1987, resultou na proibição do uso de substâncias que destroem a camada de ozono, incluindo propelentes CFC (161). Em fevereiro de 2013, o Protocolo de Montreal tinha sido adotado por 197 países. A proibição não foi imposta inicialmente a produtos farmacêuticos inalatórios à base de CFC, pois estes garantiam a estabilidade e a melhoria dos doentes (141), e permitiu a sua utilização até que alternativas viáveis fossem colocadas no mercado (161). O Protocolo de Montreal teve um grande impacto na indústria farmacêutica, pois motivou o desenvolvimento de novos produtos inalatórios sem CFC. Como resultado, decorreram estudos e investimentos significativos em tecnologias de DPIs e nebulizadores, além da identificação de propelentes adequados para substituir os CFCs (141). Os hidrofluorcarbonetos (HFC), e especificamente os hidrofluoroalcanos (HFA), foram desenvolvidos para substituir os CFC, pois tinham demonstrado ser seguros como excipientes, e na altura pareciam ser uma boa alternativa pois não apresentavam impacto na camada do ozono (141). Os HFA são uma sub-classe dos HFC, os quais são utilizados como propelentes em inaladores, enquanto os HFC são utilizados na indústria em geral. Mas na verdade, a transição dos CFC para os HFA não foi simples nem isenta de desafios. As formulações anteriores, baseadas nos CFC não eram compatíveis com os novos HFA, exigindo adaptações nos excipientes e nos dispositivos de inalação para garantir a

eficácia terapêutica e a estabilidade do produto final (141). Foi necessário desenvolver produtos como os existentes em termos de dose emitida e distribuição aerodinâmica do tamanho de partícula, o que se tornou um desafio considerando as diferentes características físico-químicas dos propelentes HFA (161). Acresce que a solubilidade dos fármacos em propelentes CFC e HFA não é igual, apresentando maior dificuldade de solubilização nos propelentes HFA, o que limita a quantidade de fármaco que pode ser administrado através de MDIs. Para contornar essa limitação são adicionados co-solventes, para aumentar a solubilidade do fármaco, resultado num esforço significativo para desenvolver novos dispositivos de inalação compatíveis com as novas formulações. (141).

No mesmo ano em que foi assinado o Protocolo de Montreal, foram anunciados dois candidatos para substituição de CFC, o 1,1,1,2-tetrafluoroetano ou norflurano (HFA-134a) e o 1,1,1,2,3,3,3-heptafluoropropano (HFA-227ea). Estes HFA, mencionados pela primeira vez em patentes como propelentes adequados para MDIs não têm as características de destruição da camada do ozono como os seus precedentes, no entanto, ainda contribuem para o efeito estufa. Outros propelentes foram explorados para substituir os CFC, como, propano, *n*-butano, isobutano, *n*-pentano, isopentano, neopentano, entre outros, mas sem efeito por serem extremamente inflamáveis e, portanto, representarem um risco inerente à segurança (141).

A eliminação de CFC nas formulações de MDI foi concluída com um impacto positivo nos níveis da camada de ozono, no entanto, os propelentes de substituição, HFC, ainda representam um impacto significativo no aquecimento global e efeito estufa. O Painel Intergovernamental sobre Mudanças Climáticas, o órgão das Nações Unidas que avalia a ciência relacionada com as mudanças climáticas, atribuiu grande parte do aumento das temperaturas globais aos “gases de efeito estufa”, onde estão incluídos os propelentes HFA usados nos MDI (162).

Os MDIs foram destacados como uma oportunidade importante para reduzir a pegada de carbono dos cuidados de saúde. Globalmente, são fabricados anualmente cerca de 800 milhões de MDIs, utilizando aproximadamente 11.500 toneladas de propelente HFA dos quais 92% correspondem a HFA-134a e 8% a HFA-227ea. É importante salientar que o HFA-134a é 1300 vezes mais potente do que o CO₂ como gás com efeito de estufa e o HFA-227ea é 3350 vezes mais potente, pelo que mesmo pequenas quantidades destes propelentes têm impacto na pegada de carbono (159,163).

Na UE, em Janeiro de 2015 entrou em vigor um regulamento sobre gases HFA, que incorpora proibições e quotas sobre a utilização destes compostos. Estes apresentam efeito estufa e são responsáveis pelo aquecimento global (161). Em 2016, a Emenda de Kigali ao Protocolo de Montreal, que entrou em vigor em 2019, refere a necessidade da redução gradual

ao nível mundial destes gases, com o objetivo de reduzir gradualmente a sua utilização para um quinto até 2030 (164). No entanto, os países que assinaram o acordo foram divididos em dois grupos com diferentes anos de referência e cronogramas de redução gradual diferentes. Nos países em desenvolvimento, espera-se uma redução gradual mais tardia e branda, com início em 2020 até 2032, ao contrário dos países desenvolvidos, para os quais a redução gradual começou já em 2019 (164).

O impacto ambiental dos MDIs foi analisado por meio do Potencial de Aquecimento Global (GWP), que compara o efeito de diferentes poluentes climáticos com o CO₂. O CO₂ tem um GWP de 1, enquanto outros gases, como os HFA têm GWP superiores, refletindo assim o seu impacto no aquecimento global (165).

De acordo com dados de 2019 obtidos do Registo Estatístico Dinamarquês do Medicamento, os MDIs dispensados correspondem a 28 milhões de doses diárias definidas na Dinamarca (165). Apesar dos DPIs representarem 70% dos inaladores vendidos na Dinamarca nesse ano, os MDIs, foram responsáveis por aproximadamente 7,2 toneladas de emissões de HFA, dos quais, cerca de 90% corresponderam a HFA-134a e 10% a HFA-227ea (165).

Já um estudo apresentado na Conferência Internacional da *American Thoracic Society* em 2023, indicou que na Dinamarca, 56.8% dos inaladores utilizados eram DPIs e 40.2% eram MDIs. Embora uso de DPIs seja superior, esta diferença ainda não é suficiente para inverter o impacto ambiental, uma vez que os MDIs continuam a representar uma percentagem considerável do total de dispositivos utilizados, impactando de forma relevante a pegada de carbono (152). Este mesmo estudo avaliou do uso de inaladores em 20 países europeus nos quais se destaca a Ucrânia (93%) seguida do Reino Unido (86.5%), com maior uso de MDIs, não surgindo Portugal na lista dos países mencionados (152). Os dados do Serviço Nacional de Saúde do Reino Unido em 2016, revelam que os MDIs contribuem com 3,5% da pegada de carbono total (159).

Em Portugal, os MDIs representam um impacto ambiental significativo, com emissões estimadas em mais de 30.000 toneladas equivalentes de CO₂, correspondendo a cerca de 0.84% das emissões totais no setor da saúde e 95% das emissões associadas a inaladores. Seria necessário plantar mais de 1.3 milhões de árvores por ano para compensar estas emissões. Em 2022, foram vendidos mais de 1.6 milhões de dispositivos MDI, o que representa cerca de 40% do mercado (166).

Como resultado do elevado potencial de aquecimento global provocado pelo HFA-134a e do HFA-227ea, o uso em MDIs foi responsável por emissões diretas de aproximadamente

18.000.000 toneladas equivalentes de CO₂ em 2018, correspondendo a aproximadamente 0,03% do total das emissões globais de gases com efeito estufa naquele ano (167).

Esses dados destacam a significativa contribuição dos MDIs para as emissões de gases com efeito estufa, e ressaltam a importância de procurar alternativas com menor impacto ambiental para reduzir a pegada de carbono desses dispositivos (165). Emendas recentes sobre a redução gradual de propelentes com alto potencial de aquecimento global levaram os países a tomar medidas mais sustentáveis ambientalmente (161). As preocupações ambientais, voltam a trazer desafios à indústria farmacêutica, pois é necessário reduzir o uso de substâncias que contribuem para o aquecimento global, com expectativas de zero emissões até 2050 (161,164).

Para além do impacto ambiental dos gases HFA usados como propelentes dos MDI, a pegada de carbono de um inalador é quantificada pela quantidade de CO₂ equivalente de todas as emissões de gases com efeito estufa associadas ao fabrico, distribuição, uso e descarte (168), não esquecendo que o descarte contribui para o desperdício de plástico (159).

10. Mudança do Paradigma: Que alternativas?

O número de iniciativas globais que abordam o impacto ambiental das terapias inalatórias tem sido crescente, sendo a maior pegada de carbono atribuída aos MDI atuais, devido ao efeito estufa provocado pelos propelentes de HFA que estes contêm, como o HFA-134a e o HFA-227ea (3,167,169). No entanto, o MDI é o inalador preferido dos doentes e o mais prescrito por médicos (137,138,170), sendo responsável por dois terços de todas as doses prescritas a nível mundial (3,161).

Ao seleccionar a melhor combinação de inalador e medicamento para um doente com DPOC, vários fatores devem ser considerados. Embora a eficácia e a segurança dos tratamentos médicos continuem a ser prioridades fundamentais, o impacto ambiental associado às opções terapêuticas tem ganho cada vez mais relevância. Assim, a sustentabilidade passou a ser um fator importante a considerar na escolha do tratamento. Há maior consciência ambiental e a pegada de carbono de um indivíduo durante o seu ciclo de vida deve ser avaliada, também no âmbito da saúde (165,167).

Existe um esforço considerável para reduzir as emissões de gases com efeito de estufa ligados ao uso de inaladores, assim é necessário pensar em alternativas para reduzir este impacto (3).

A primeira alternativa passa pela substituição dos MDIs por um não MDI, beneficiando tanto os pacientes como o meio ambiente (3,163,165,171). Apesar das diretrizes internacionais

ênfatarem a importância da escolha de um inalador adequado às capacidades e à preferência do doente para que a terapêutica seja utilizada de forma eficaz, atualmente deve-se ter igualmente em consideração o impacto ambiental dessa mesma escolha (163,171). É de salientar que, quando avaliada a substituição de um MDI para um DPI, conclui-se que pode haver uma redução até 76-84% nas emissões de gases com efeito estufa, o que é muito positivo para diminuir a pegada de carbono (168,172). Mudar o doente de um MDI contendo HFA-134a para um DPI levará a uma redução de 390 equivalentes de CO₂ por ano, ou seja, um único doente irá reduzir a cada ano o seu impacto climático com a mesma magnitude de emitir menos 390 equivalentes de CO₂ por ano. Da mesma forma, mudar de um MDI contendo HFA-227ea para um DPI levará a uma economia de 550 equivalentes de CO₂ por ano (165). Neste sentido, as Nações Unidas e a British Thoracic Society recomendam, para mitigar o impacto ambiental ligado aos propelentes utilizados nos inaladores, priorizar a utilização de MDI que contenham como propelente HFA-134a e de preferência com baixos volumes, em vez de HFA-227ea (3,159,172).

Também o conselho Português para a Saúde e Ambiente, publicou um documento de consenso na Acta Médica Portuguesa formulando dez recomendações para reduzir a pegada ambiental associada aos inaladores. Entre essas recomendações, destaca-se a priorização de DPIs em detrimento dos MDIs sempre que possível, bem como a integração de alertas ecológicos nos sistemas de prescrição e a promoção da devolução dos dispositivos usados nas farmácias (166).

Relatórios de meta-análise indicam que quando os pacientes usam a técnica de inalação recomendada pelo fabricante, todos os tipos de inaladores demonstram eficácia terapêutica semelhante (166). No entanto, é importante considerar que os participantes dos estudos clínicos recebem treino e aconselhamento adequados à técnica de inalação, para além de serem monitorizados quanto à adesão terapêutica. Em contraste, na prática clínica diária, muitos doentes não têm esse nível de acompanhamento, o que pode comprometer a eficácia do tratamento. Desta forma, é difícil comparar os doentes que são vistos na clínica do dia a dia com os doentes que participam nos estudos. Por estas razões, a British Thoracic Society recomenda fortemente que a técnica de inalação e o grau de adesão aos regimes terapêuticos sejam avaliados antes de alterar a terapia de inalação de um paciente (173). Assim, surge o problema de transição entre inaladores, pois na verdade, MDIs e DPIs exigem preparação do dispositivo e técnicas de inalação drasticamente diferentes entre si. O primeiro requer respiração lenta e prolongada com a necessidade de coordenação e o segundo uma inspiração rápida e forte (173,174). A troca de inaladores pode, portanto, ter consequências graves na

saúde dos doentes e levar à deterioração das condições da sua saúde. Por este motivo, a substituição de inaladores não é de fato uma questão suave e fácil de implementar, podendo ter consequências como um aumento significativo dos custos de saúde devido a consultas mais frequentes, mais visitas à urgência e mais idas aos hospitais (161,163,171,174).

Por outro lado, levanta-se outra questão, relativa ao facto dos DPIs não serem adequados para doentes que têm dificuldade em alcançar um fluxo inspiratório mais elevado (3,157), obrigando os médicos a avaliações mais completas. Atendendo às limitações dos doentes antes da escolha do tipo de dispositivo inalatório, nem sempre é possível a substituição para todos os doentes.

No entanto, os doentes que estejam elegíveis para o uso de DPI, podem efetuar a troca desde que recebam treino e explicações adequadas em relação ao funcionamento destes dispositivos, comprovando que a técnica adequada tem um efeito benéfico na terapêutica da DPOC (156,163,174). O uso de DPIs pode até ser mais simples e fácil, pois não exige coordenação entre ativação e inalação, que é o erro mais comum com o uso de MDIs (132,156,159,163).

Uma alternativa que supera algumas das limitações dos MDIs e dos DPIs seria usar SMIs, que são livres de propelentes, usam energia mecânica para a ativação e não requerem espaçadores ou câmaras de retenção. Estes inaladores inovadores, ao contrário do DPIs não dependem de altas taxas de fluxo inspiratório, e ao contrário dos MDI não requerem uma coordenação entre a inalação e a ativação do dispositivo, apesar de requererem algum grau de sincronização mão-respiração. O aerossol produzido pelo SMI apresenta uma maior fração de partículas finas comparativamente com MDIs, DPIs e nebulizadores (149).

Tendo em conta estes fatores, os profissionais de saúde devem combinar o dispositivo com a capacidade de desempenho do doente em realizar as manobras de inalação específicas recomendadas. Na população idosa com DPOC é necessária especial atenção por ser uma população frágil que provavelmente irá beneficiar dos MDIs com espaçadores ou nebulizadores (165).

Nesse sentido, nebulizadores são opções que também podem ser tidas em conta como alternativas mais ecológicas aos DPIs. Os nebulizadores são a escolha em situações de emergência com risco de exacerbação, mas também em casos de doentes que não conseguem usar MDIs ou DPIs, por motivos de fluxo inspiratório insuficiente ou pela incapacidade cognitiva (167).

Alguns pacientes continuarão a precisar de MDIs e, embora se possam seleccionar MDIs com propelente HFA-134a de menor impacto ambiental, é necessária a introdução de novos propelentes para reduzir de forma significativa as emissões de gases com efeito estufa para

melhorar a pegada ambiental (159). Neste contexto, embora as alternativas pareçam ser muito caras, propelentes alternativos com baixo GWP são necessários. Um candidato é o 1,1-difluoroetano (HFA-152a), que está em desenvolvimento ativo com resultados encorajadores, estimando-se uma redução de 65-71% de GWP (168). A transição direta para MDIs (excluindo SABA) com propelente HFA-152a resultaria na maior redução de emissões anuais até 2030: 84%, 76%, 70%, 68%, 79%, 78% para o Reino Unido, Itália, França, Alemanha, Espanha (171). Também o propelente trans-1.333-tetrafluoroprop-1-eno (HFO-1234ze) se encontra em desenvolvimento e é um forte candidato. Espera-se o lançamento comercial de formulações com estes propelentes para este ano, de 2025 (165).

11. Eficácia e Segurança dos Novos Propelentes

A investigação e o desenvolvimento bem-sucedidos podem levar à introdução de novos propelentes com a intenção de levar a uma substancial redução na pegada de carbono dos MDIs (167). Como abordado acima, vários propelentes foram propostos mais recentemente de forma a proporcionar uma menor pegada carbônica dos MDIs, nomeadamente o HFA152a e o HFO-1234ze (161).

Com a mudança de propelentes é necessário avaliar a bioequivalência da terapia pulmonar inalatória, tendo em conta duas considerações principais: exposição sistémica total e a disponibilidade pulmonar. A exposição sistémica total é um marcador de segurança, que avalia a quantidade de fármaco que entra na circulação sanguínea após a inalação. Desta forma, ao substituir um propelente por outro é fundamental garantir que a exposição sistémica total ao fármaco se mantém inalterada e não aumenta o risco de efeitos indesejáveis. Paralelamente deve assegurar-se que a disponibilidade pulmonar, que é um marcador de eficácia e se refere à quantidade de fármaco que atinge efetivamente os pulmões, não seja também comprometida. Assim, ao reformular o inalador com o novo propelente, a quantidade de fármaco disponível não pode ser reduzida, para assegurar que a eficácia terapêutica seja mantida (175).

Estes propelentes antes serem aprovados, passam por um processo de avaliação de quatro etapas (formulação, segurança do propelente, desempenho do medicamento e considerações de uso) baseadas nos requisitos de regulamento da Agência Europeia de Medicamentos (EMA), que determinou orientações específicas (169).

Adicionalmente, à mudança do propelente dos MDI para outros mais ecológicos, vai sempre acrescer a adaptação do tipo de válvulas utilizadas nos dispositivos que fazem a dispensa do aerossol, sendo necessárias válvulas compatíveis (176).

O HFO-1234ze é um novo candidato atualmente em consideração e proposto como um propelente que apresenta várias vantagens, como um GWP próximo a zero, baixa inflamabilidade e baixa toxicidade (177). Este propelente foi avaliado numa série de estudos toxicológicos que estudaram a sua inalação, bem como proporcionaram avaliações de toxicologia reprodutiva, farmacologia de segurança e toxicologia genética, sendo estes conduzidos para satisfazer regulamentação químicas e explorar a utilização de concentrações elevadas de HFO-1234ze (178). Foi demonstrada ausência de genotoxicidade e de associação a efeitos na reprodução masculina ou feminina. Não houve indício de toxicidade nos estudos decorridos com macacos ou cães, mesmo em doses mais elevadas. Os estudos também demonstraram que não houve acumulação sistémica. No geral, essas descobertas e as doses nas quais foram observadas são consideradas como não refletindo nenhum risco para os doentes e apoiam o desenvolvimento do HFO-1234ze como um candidato a propelente de MDI (178).

O HFO-1234ze demonstrou ser um gás não inflamável, identificado como seguro quando manuseado em condições normais e, na presença de uma chama (161). No entanto, este propelente contém um grupo trifluorometilo, que o classifica como uma substância perfluoroalquilada (PFAS). Estes compostos, PFAS, são um grupo de compostos químicos sintéticos caracterizados pela presença de átomos de flúor ligados a uma cadeia de carbono e são conhecidos pela sua estabilidade química e resistência à degradação, razão pela qual estão a ser alvo de processo de regulação na Europa, nomeadamente pela Agência Europeia dos Produtos Químicos (ECHA). A preocupação ambiental surge porque após a degradação atmosférica, o HFO-1234ze pode libertar ácido trifluoroacético, um composto com baixa biodegradabilidade e potencial tóxico para os humanos (161). No entanto, um conjunto de estudos pré-clínicos realizados para avaliar a segurança e a eficácia do o HFO-1234ze foi revisto por uma série de autoridades de saúde e considerado suficiente para apoiar a condução de grandes estudos clínicos destinados a fornecer dados de segurança humana a longo prazo (178). O período de seis meses de consulta aberta da proposta para aceitação do HFO-1234ze como propelente na Europa, começou em 22 de março de 2023. Durante este período, puderam ser enviados pelas indústrias dados científicos que destacassem a importância e as vantagens ambientais da utilização do HFO-1234ze como propelente. A avaliação e aprovação da proposta pelos comités científicos da ECHA está prevista para 2025 (161).

Resultados recentes de um ensaio em humanos, adultos saudáveis, utilizando MDI formulado com o propelente HFO-1234ze, contendo uma combinação de budesonida, glicopirrônio e fumarato de formoterol, foram positivos. Foi demonstrada a segurança, tolerabilidade e exposição sistêmica semelhantes aos MDI atuais que usam estas substâncias ativas (179).

A farmacêutica AstraZeneca pretende substituir o propelente HFA-134a utilizado no Trixeo® Aerosphere, que apresenta uma combinação tripla de budesonida, glicopirrônio e fumarato de formoterol, por um propelente de nova geração com GWP quase zero, o HFO-1234ze, denominado pela farmacêutica de Solstice® Air. Assim, este novo MDI, com nome comercial Breztri® será o primeiro inalador no portfólio a fazer a transição para o novo propelente. Este novo MDI encontra-se sujeito a aprovação regulamentar, após ter completado a Fase III dos ensaios clínicos. Além de oferecer MDIs de última geração, a AstraZeneca continuará a oferecer medicamentos inaláveis sob a forma de pó seco (180,181). Os resultados dos estudos do *Breztri* com o propelente de próxima geração serão partilhados com as autoridades regulamentares, com as primeiras submissões na Europa, Reino Unido e China previstas para antes do final de 2025 (181).

Também o HFA-152a está a ganhar interesse uma vez que estudos toxicológicos em humanos mostraram um GWP 138 vezes superior ao do CO₂, o que se considera razoável, pois apresenta uma pegada de carbono significativamente menor do que os propelentes atuais, com grande potencial de impactar a pegada de carbono geral dos MDIs (159). No entanto, quando comparados os propelentes de última geração, o HFO-1234ze apresenta um GWP significativamente inferior ao HFA-152a, tornando-o uma opção mais favorável do ponto de vista ambiental (160).

Potenciais preocupações foram levantadas acerca do HFA-152a, sobretudo por ser uma substância inflamável, o que poderia representar alguns riscos. No entanto, avaliações de risco detalhadas de MDIs contendo volumes limitados de HFA-152a, incluindo testes de inflamabilidade, sugerem que não se espera que a formulação final tenha impacto na segurança do doente (169). Também o HFA-134a não é inflamável, mas estudos têm demonstrado que o uso pode representar um risco relativo para o doente, ainda que de baixo nível, quando associado a outros co-solventes inflamáveis como o etanol (161). Por outro lado, como o HFA-152a é uma substância inflamável, levou a um grande investimento por parte das empresas farmacêuticas para tornarem os locais de produção compatíveis com as regras de atmosfera potencialmente explosiva. Isso envolveu a localização dos locais de fabrico afastados dos

centros populacionais e uma adaptação estrutural de acordo com os regulamentos de cada país onde as fábricas estão instaladas (161).

Apesar do HFA-152a ser usado habitualmente em aerossóis de consumo e apresentar um registo toxicológico bem descrito (semelhante ao do HFA-134a), foi obrigatório desenvolver um regulamento toxicológico completo, uma vez que passaria a ser usado como produto farmacêutico. Assim a aprovação do HFA-152a como um novo propelente exigiu a condução de uma série de estudos farmacológicos, toxicológicos e clínicos. A quantificação da exposição sistémica e as análises toxicocinéticas foram componentes importantes desses estudos e, portanto, necessitaram de métodos bioanalíticos específicos para espécies em várias matrizes biológicas (182).

Um estudo sobre segurança, tolerabilidade e farmacocinética do HFA-152a demonstrou que após inalação oral do propelente, recorrendo a um MDI, este foi rapidamente eliminado do sangue, não foram detetados metabolitos na urina e não houve registos de efeitos adversos relacionados com o seu uso durante o estudo (183). Uma vez que o HFA-152a apresenta propriedades físico-químicas semelhantes ao HFA-134a em termos de ponto de ebulição e densidade, foram desenvolvidos estudos para perceber se a distribuição aerodinâmica do tamanho das partículas, a uniformidade da dose administrada e as características da névoa emitida são comparáveis com a formulação do HFA-134a, com o objetivo de desenvolver um produto com o mesmo desempenho de inalação e perfil de qualidade da formulação do HFA-134a (169).

A farmacêutica Chiesi comprou a patente do novo propelente HFA-152a e chamou-lhe Zephex[®] 152a. Em 2022 foi anunciado o resultado positivo dos primeiros ensaios clínicos com os principais fármacos usados para o tratamento da DPOC utilizando nas suas formulações o novo propelente. Em 2024, a farmacêutica anunciou a conclusão do estudo de segurança clínica de curto prazo e o início de uma fase de longo prazo, ensaios clínicos de fase III, o que representa um marco no desenvolvimento de MDIs com pegada reduzida de carbono. De acordo com o registo, a data de finalização destes estudos aponta para setembro do corrente ano, 2025 (184).

Assim, depois de testada a sua viabilidade como novo propelente MDI alternativo, a farmacêutica pretende fazer o seu lançamento até ao final deste ano, embora a fase de desenvolvimento e regulamentação seja prolongada durante mais alguns anos. Isto representa o início da transição de muitos produtos existentes baseados em HFA-227ea e HFA-134a (176).

Os MDIs com o propelente HFA-152a apresentam vantagens ambientais significativas em comparação com os tradicionais HFA-134a e HFA-227ea (160). Com base apenas no GWP, a

substituição dos propelentes HFA-227ea e HFA-134a pelo HFA-152a poderá permitir uma redução da pegada de carbono destes dispositivos de cerca de 78% a 89% em relação aos MDIs tradicionais, dependendo da inclusão ou não dos inaladores de alívio de curta ação (SABA) na transição para propelentes de baixo GWP (160,167).

A Orion Pharma, comparou MDIs que contêm o propelente HFA-152a com DPIs, nomeadamente o Foster NEXThaler, com o objetivo de avaliar a pegada de carbono por dose. Os resultados demonstraram que os DPIs apresentam uma pegada de carbono significativamente menor, aproximadamente 1,04 g de CO₂ por dose, em contraste com os MDIs contendo o propelente HFA-152a, que apresentam 94,42 g CO₂ por dose (185).

Para além do impacto GWP, a Avaliação do Ciclo de Vida (ACV) permite identificar potenciais efeitos ambientais adversos noutras categorias, garantindo uma análise mais holística do impacto ambiental dos inaladores (185).

A Agência de Proteção Ambiental dos Estados Unidos determinou a ACV dos inaladores e concluiu que a substituição do propelente HFA-134a por HFA-152a pode reduzir os impactos ambientais em até 92% (160).

Embora sejam necessários mais estudos sobre o impacto ambiental total ao longo da ACV dos MDIs com HFA-152a, em termos de consumo de recursos fósseis, MDIs com o propelente HFA-152a apresentam um valor estimado de 0,7 g de óleo equivalente por dose, representando uma redução de 75% em relação aos DPIs, e uma diminuição de 35–40% em comparação com os MDIs que utilizam HFA-134a ou HFA-227ea (160). No que respeita à depleção de metais, o MDI com HFA-152a regista o menor valor, com 3,9 mg de equivalentes de cobre por dose, enquanto o HFA-227ea apresenta o maior impacto, com 10,9 mg por dose. A acidificação atmosférica associada ao MDI com HFA-152a é estimada em 7,4 mg de SO₂ por dose, sendo 55–60% inferior à dos outros inaladores. Em relação à eutrofização, o MDI com HFA-152a apresenta um impacto cerca de 3,5 vezes inferior ao do HFA-227ea e dos DPIs. O DPI tem um impacto 20 vezes superior ao do MDI com HFA-152a na vida marinha (160).

Um estudo sobre ACV dos inaladores com o objetivo de comparar os inaladores com propelentes HFO-1234ze com os atuais MDIs e com DPIs, concluiu que a substituição do HFA-134a por HFO-1234ze resulta numa redução de aproximadamente 92% na pegada de carbono, aproximando-se do nível dos DPIs (167).

No que respeita à ACV dos inaladores, MDIs com HFA-152a apresentam uma pegada ambiental significativamente inferior à dos MDIs tradicionais e aos DPIs, destacando-se como uma opção mais sustentável para a administração de terapias respiratórias (160). Apesar de os DPIs apresentarem uma maior redução na pegada de carbono, essa vantagem pode vir

acompanhada de aumentos em outras categorias de impacto ambiental, como o consumo de recursos naturais (160).

12. Conclusão

A DPOC apresenta uma etiologia marcadamente de risco ambiental, pelo que à medida que o impacto da industrialização e da crise climática continuar a aumentar, a DPOC tornar-se-á mais prevalente. Os governos podem introduzir políticas e diretivas para diminuir a poluição do ar e controlar as alterações climáticas, sendo medidas vitais para o planeta e para a saúde a longo prazo. Além disso, o setor da saúde tem um importante papel a desempenhar nas mudanças climáticas sendo capaz de criar sistemas de saúde sustentáveis e de baixa emissão de CO₂ visando a proteção da saúde humana.

A Emenda de Kigali ao Protocolo de Montreal representa um ponto de viragem na forma como o tratamento inalatório da DPOC é visto e abordado, ao integrar considerações ambientais nas decisões terapêuticas. Os propelentes utilizados nos MDI têm sido responsabilizados por uma parte significativa das emissões de CO₂ associadas ao sector da saúde, o que reforça a urgência de alternativas mais sustentáveis. Não foram somente os cientistas e a indústria farmacêutica os desafiados a encontrar soluções mais ecológicas para tratar e controlar a DPOC, mas também os profissionais de saúde e o próprio doente apresentam responsabilidade sobre essa mesma melhoria.

Os DPI são os inaladores com menor impacto GWP e são uma alternativa terapêutica aos MDI atuais. Desta forma, todos os doentes que não apresentem limitações do fluxo inspiratório seriam potencialmente elegíveis para a troca. No entanto, este é um tema sensível e importante, no qual os profissionais de saúde desempenham um papel fundamental para a troca e adesão ao tipo de inalador. Os profissionais de saúde devem ter formação adequada sobre as diferentes técnicas de inalação e sobre os diferentes tipos de dispositivos disponíveis e medidas não farmacológicas para fazer o acompanhamento dos doentes com DPOC a cada consulta de rotina ou durante o internamento hospitalar, ensinando os doentes como melhorar os sintomas e, por consequência, a sua qualidade de vida.

Há uma urgência em concluir o desenvolvimento dos produtos de substituição para os atuais MDI, pois a eliminação gradual apresenta um prazo limite para 2030. Isto significa que novos produtos precisarão de ser aprovados dentro de 5 anos. Este é um período de tempo extremamente curto em relação ao necessário para desenvolver, testar clinicamente e registar os produtos de substituição. A indústria farmacêutica investiu muito dinheiro para adaptar os

locais de fabrico, assim como em investigação de novos propelentes, em formulações que sejam terapeuticamente efetivas, mais amigas do ambiente e que tenham a mesma segurança toxicológica dos atuais propelentes. A oportunidade de mudar para propelentes mais ecológicos deve ser aproveitada para melhorar também a qualidade, eficácia e sustentabilidade dos MDIs e implementar esquemas de reciclagem para dispositivos usados, pois só assim a pegada de carbono será claramente reduzida.

Para aqueles doentes em que não é possível a transição de um MDI para um DPI, conclui-se que a introdução de inaladores de propelente com baixo GWP, como o HFA-152a e o HFO-1234ze representa uma estratégia atrativa e sustentável para lidar com a contribuição dos MDIs para as emissões globais de gases com efeito estufa. Por outro lado, a chegada de novos propelentes com menor GWP assegura que os doentes que usam este tipo de dispositivo para controlar a sua doença, poderão continuar a fazê-lo como primeira opção terapêutica. Este fato, traz a vantagem de preservar a escolha do doente, que é essencial para otimizar o tratamento e a melhoria dos sintomas, bem como garantir a adesão e continuidade do tratamento. Com MDI mais ecológicos a serem comercializados já este ano, o prazo de substituição previsto será cumprido.

Após a pesquisa efetuada, conclui-se que o maior desafio não é representado por um problema tecnológico de reformulação dos MDI, mas pela incerteza da regulamentação para colocação dos produtos no mercado.

13. Referências bibliográficas

1. World Health Organization. Chronic obstructive pulmonary disease (COPD) [Internet]. Geneva: WHO; [cited 2024 Jun 2]. 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))
2. Global Initiative for Chronic Obstructive Lung Disease – GOLD-2025-Report-v1.0-15Nov2024_WMV.
3. Wang J, DasSarma S. Contributions of medical greenhouse gases to climate change and their possible alternatives. *Int J Environ Res Public Health*. 2024;21(12):1548.
4. Direção-Geral da Saúde. Programa Nacional para as Doenças Respiratórias: Desafios Respiratórios 2023 [Internet]. Lisboa: DGS; 2024. Disponível em: <https://www.dgs.pt/em-destaque/dgs-publica-relatorio-programa-nacional-para-as-doencas-respiratorias-desafios-respiratorias-2023-pdf.aspx>
5. Global Initiative for Chronic Obstructive Lung Disease (GOLD). GOLD 2024 Report [Internet]. 2024. Disponível em: <https://goldcopd.org/2024-gold-report/>.
6. Fazleen A, Wilkinson T. Early COPD: current evidence for diagnosis and management. *Ther Adv Respir Dis*. 2020;14:1–13.
7. Lung Foundation Australia. Economic impact of COPD and cost effective solutions [Internet]. 2008. Disponível em: <https://lungfoundation.com.au/lung-health/lung-disease/impact-of-lung-disease/>
8. Direção-Geral da Saúde. Programa Nacional para as doenças respiratórias 2012-2016. Relatório de Efetividade de uma Rede de Espirometria no Diagnóstico da Doença Pulmonar Obstrutiva Crónica nos Cuidados [Internet]. Lisboa: DGS; Disponível em: <https://gresp.pt/ficheiros/recursos/estudos/i019990.pdf>.
9. Lõpez-Campos JL, Tan W, Soriano JB. Global burden of COPD. *Respirology*. 2016;21(1):14–23.
10. Forum of International Respiratory Societies. The global impact of respiratory disease. Third Edition. European Respiratory Society, 2021. Accessed 22 September, 2021. firsnet.org/images/publications/FIRS_Master_09202021.pdf
11. Cabrera López C, Mascarós E, Azpeitia A, Villarrubia E. A simplified algorithm for the diagnosis, treatment, and management of COPD in routine primary care practice. *Int J Chron Obstruct Pulmon Dis*. 2020;15:3347–55.

12. Mariniello DF, D'Agnano V, Cennamo D, Conte S, Quarcio G, Notizia L, et al. Comorbidities in COPD: Current and future treatment challenges. *J Clin Med*. 2024;13(3):743.
13. Mannino DM, Braman S. The epidemiology and economics of chronic obstructive pulmonary disease. *Proc Am Thorac Soc*. 2007;4(7):502–6.
14. Maleki-Yazdi MR, Molimard M, Keininger DL, Gruenberger JB, Carrasco J, Pitotti C, et al. Cost effectiveness of the long-acting β 2-adrenergic agonist (LABA)/long-acting muscarinic antagonist dual bronchodilator indacaterol/glycopyrronium versus the LABA/inhaled corticosteroid combination salmeterol/fluticasone in patients with chronic obstructive pulmonary disease: analyses conducted for Canada, France, Italy, and Portugal. *Appl Health Econ Health Policy*. 2016;14(5):579–94.
15. Press VG, Konetzka RT, White SR. Insights about the economic impact of chronic obstructive pulmonary disease readmissions post implementation of the hospital readmission reduction program. *Curr Opin Pulm Med*. 2018;24(2):138–46.
16. Hogg JC, Chu F, Utokaparch S, Woods R, Elliott WM, Buzatu L, et al. The nature of small-airway obstruction in chronic obstructive pulmonary disease. *N Engl J Med*. 2004;350(26):2645–53.
17. O'Donnell DE, Lam M, Webb KA. Spirometric correlates of improvement in exercise performance after anticholinergic therapy in chronic obstructive pulmonary disease. *Am J Respir Crit Care Med*. 1999;160(2):542–9.
18. O'Donnell DE, Webb KA. The major limitation to exercise performance in COPD is dynamic hyperinflation. *J Appl Physiol*. 2008;105(2):753–5.
19. Hyatt RE. Expiratory flow limitation. *J Appl Physiol Respir Environ Exerc Physiol*. 1983;55(1 Pt 1):1–7.
20. McDonough JE, Yuan R, Suzuki M, Seyednejad N, Elliott WM, Sanchez PG, et al. Small-airway obstruction and emphysema in chronic obstructive pulmonary disease. *N Engl J Med*. 2011;365(17):1567–75.
21. Montes de Oca M, Perez-Padilla R, Tálamo C, Halbert RJ, Moreno D, Lopez MV, et al. Acute bronchodilator responsiveness in subjects with and without airflow obstruction in five Latin American cities: The PLATINO study. *Pulm Pharmacol Ther*. 2010;23(1):29–35.
22. Rahi MS, Thilagar B, Balaji S, Prabhakaran SY, Mudgal M, Rajoo S, et al. The impact of anxiety and depression in chronic obstructive pulmonary disease. *Adv Respir Med*. 2023;91(2):123.

23. Borrego LM, Couto M, Almeida I, Pimenta L, Matos S, Morais-Almeida M. Avaliação da função respiratória: comparação entre valores de referência percentuais fixos e o 5.º percentil para diagnóstico de obstrução das vias aéreas. *Rev Port Imunoalergologia*. 2013;21(3):197–205.
24. Swanney MP, Ruppel G, Enright PL, Pedersen OF, Crapo RO, Miller MR, et al. Using the lower limit of normal for the FEV₁/FVC ratio reduces the misclassification of airway obstruction. *Thorax*. 2008;63(12):1046–51.
25. Van Dijk W, Tan W, Li P, Guo B, Li S, Benedetti A, et al. Clinical relevance of fixed ratio vs lower limit of normal of FEV₁/FVC in COPD: Patient-reported outcomes from the CanCOLD cohort. *Ann Fam Med*. 2015;13(1):41–8.
26. Thomas ET, Guppy M, Straus SE, Bell KJL, Glasziou P. Rate of normal lung function decline in ageing adults: A systematic review of prospective cohort studies. *BMJ Open*. 2019;9(6): e028150.
27. Medbø A, Melbye H. Lung function testing in the elderly—Can we still use FEV₁/FVC <70% as a criterion of COPD? *Respir Med*. 2007;101(6):1097–105.
28. Rossi A, Butorac-Petanjek B, Chilosi M, Cosío BG, Flezar M, Koulouris N, et al. Chronic obstructive pulmonary disease with mild airflow limitation: current knowledge and proposal for future research – a consensus document from six scientific societies. *Int J Chron Obstruct Pulmon Dis*. 2017;12:2593–608.
29. Mannino DM, Holguin F, Pavlin BI, Ferdinands JM. Risk factors for prevalence of and mortality related to restriction on spirometry: findings from the First National Health and Nutrition Examination Survey and follow-up. *Int J Tuberc Lung Dis*. 2005;9(6):613–21.
30. Terry PD, Dhand R. Inhalation therapy for stable COPD: 20 years of GOLD reports. *Adv Ther*. 2020;37(4):1812–28.
31. Lange P, Marott JL, Vestbo J, et al. Prediction of the clinical course of chronic obstructive pulmonary disease, using the new GOLD classification: a study of the general population. *Am J Respir Crit Care Med*. 2012;186(10):975–981.
32. Han MLK, Muellerova H, Curran-Everett D, Dransfield MT, Washko GR, Regan EA, et al. GOLD 2011 disease severity classification in COPDGene: a prospective cohort study. *Lancet Respir Med*. 2013;1(1):43–50.
33. Kim V, Aaron SD. What is a COPD exacerbation? Current definitions, pitfalls, challenges and opportunities for improvement. *Eur Respir J*. 2018;52(6):1801261.
34. Kotz D, Wesseling G, Huibers MJH, Van Schayck OCP. Efficacy of confrontational counselling for smoking cessation in smokers with previously undiagnosed mild to

- moderate airflow limitation: Study protocol of a randomized controlled trial. *BMC Public Health*. 2007;7:334.
35. Donnelly LE, Tudhope SJ, Fenwick PS, Barnes PJ. Effects of formoterol and salmeterol on cytokine release from monocyte-derived macrophages. *Eur Respir J*. 2010;36(1):178–86.
 36. Momtazmanesh S, Moghaddam SS, Ghamari SH, Rad EM, Rezaei N, Shobeiri P, et al. Global burden of chronic respiratory diseases and risk factors, 1990–2019: an update from the Global Burden of Disease Study 2019. *EClinicalMedicine*. 2023;59:101974.
 37. Safiri S, Carson-Chahhoud K, Noori M, Nejadghaderi SA, Sullman MJM, Ahmadian Heris J, et al. Burden of chronic obstructive pulmonary disease and its attributable risk factors in 204 countries and territories, 1990–2019: Results from the Global Burden of Disease Study 2019. *British Medical J*. 2022;378:e069679.
 38. GBD 2021 Diseases and Injuries Collaborators. Global incidence, prevalence, years lived with disability (YLDs), disability-adjusted life-years (DALYs), and healthy life expectancy (HALE) for 371 diseases and injuries in 204 countries and territories and 811 subnational locations, 1990–2021: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2021. *Lancet*. 2024;403(10440):2133–2161.
 39. Direção-Geral da Saúde. Plano Nacional de Saúde 2021–2030: saúde sustentável: de tod@s para tod@s. Lisboa: Direção-Geral da Saúde; 2023. Disponível em: <https://pns.dgs.pt/inicio/>.
 40. Santos J, Silva JM, Alves LA. ONDR 2020 – Observatório Nacional das Doenças Respiratórias. Lisboa: Fundação Portuguesa do Pulmão; 2020. Disponível em: <https://www.fundacaoportuguesadopulmao.org/ficheiros/ondr2020.pdf>41.
 41. Iglésias L, Miranda R. Observatório Nacional de Doenças Respiratórias – 2023. 16.^a ed. Lisboa: Fundação Portuguesa do Pulmão; 2023. Disponível em: <https://www.fundacaoportuguesadopulmao.org/publicacoes>.
 42. Costa R, Ferreira CP, Vicente C, Castro D, Torrado D, Silva E, et al. Guia Prático de Gestão da DPOC. Lisboa: GRESP/APMGF; 2021. Disponível em: <https://apmgf.pt/wp-content/uploads/2021/10/Guia-DPOC-GRESP-Bial.pdf>
 43. Safiri S, Carson-Chahhoud K, Noori M, Nejadghaderi SA, Sullman MJM, Ahmadian Heris J, et al. Burden of chronic obstructive pulmonary disease and its attributable risk factors in 204 countries and territories, 1990–2019: results from the Global Burden of Disease Study 2019. *British Medical J*. 2022;378:e069679.

44. 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.
45. Programa Nacional para a Prevenção. Ministério da Saúde | Direção-Geral da Saúde. Ficha técnica. [citado 27 de junho de 2024]; Disponível em: <https://www.dgs.pt>.
46. Cardoso J, Ferreira JR, Almeida J, Santos JM, Rodrigues F, Matos MJ, et al. Chronic obstructive pulmonary disease in Portugal: Pneumobil (1995) and 2002 prevalence studies revisited. *Rev Port Pneumol.* 2013;19(3):88–95.
47. Agustí A, Melén E, DeMeo DL, Breyer-Kohansal R, Faner R. Pathogenesis of chronic obstructive pulmonary disease: understanding the contributions of gene–environment interactions across the lifespan. *Lancet Respir Med.* 2022;10(5):512–24.
48. Ortiz-Quintero B, Martínez-Espinosa I, Pérez-Padilla R. Mechanisms of lung damage and development of COPD due to household biomass-smoke exposure: inflammation, oxidative stress, microRNAs, and gene polymorphisms. *Cells.* 2023;12(3):67.
49. Accordini S, Calciano L, Johannessen A, Benediktsdóttir B, Bertelsen RJ, Bråbäck L, et al. Prenatal and prepubertal exposures to tobacco smoke in men may cause lower lung function in future offspring: a three-generation study using a causal modelling approach. *Eur Respir J.* 2021;58(4):2100627.
50. Raad D, Gaddam S, Schunemann HJ, Irani J, Abou Jaoude P, Honeine R, et al. Effects of water-pipe smoking on lung function: A systematic review and meta-analysis. *Chest.* 2011;139(4):764–74.
51. Tan WC, Lo C, Jong A, Xing L, FitzGerald MJ, Vollmer WM, et al. Marijuana and chronic obstructive lung disease: a population-based study. *Can Med Assoc J.* 2009;180(8):814–20.
52. Salvi S, Apte K. Household air pollution and its effects on health. *F1000Res.* 2016;5:2593.
53. World Health Organization. Household air pollution [Internet]. Geneva: World Health Organization; 2024 Oct 16 [citado 2024 Jun 3]. Disponível em: <https://www.who.int/news-room/fact-sheets/detail/household-air-pollution-and-health>.
54. World Health Organization. Ambient air pollution: A global assessment of exposure and burden of disease. Geneva: World Health Organization; 2016. Disponível em: <https://www.who.int/publications/i/item/9789241511353>.
55. Agência Europeia do Ambiente. Os impactos da exposição à poluição atmosférica na saúde e no ambiente continuam a ser elevados em toda a Europa [Internet]. Copenhaga:

- Agência Europeia do Ambiente; 2024 [citado 27 jun 2024]. Disponível em: <https://www.eea.europa.eu/pt/highlights/os-impactos-da-exposicao-a>.
56. Brauer M, Freedman G, Frostad J, van Donkelaar A, Martin RV, Dentener F, et al. Ambient air pollution exposure estimation for the Global Burden of Disease 2017. *Environ Sci Technol*. 2019;53(13):7224–36.
 57. Murgia N, Gambelunghe A. Occupational COPD—The most under-recognized occupational lung disease? *Respirology*. 2022;27:399–410.
 58. Paulin LM, Diette GB, Blanc PD, Putha N, Eisner MD, Kanner RE, et al. Occupational exposures are associated with worse morbidity in patients with chronic obstructive pulmonary disease. *Am J Respir Crit Care Med*. 2015;191(5):557–65.
 59. Kurth L, Laney AS, Blackley DJ, Halldin CN. Prevalence of spirometry-defined airflow obstruction in never-smoking working US coal miners by pneumoconiosis status. *Occup Environ Med*. 2020;77(4):265–7.
 60. Silverman EK. Genetics of COPD. *Annu Rev Physiol*. 2020;82:413–31.
 61. Zhou JJ, Cho MH, Castaldi PJ, Hersh CP, Silverman EK, Laird NM. Heritability of chronic obstructive pulmonary disease and related phenotypes in smokers. *Am J Respir Crit Care Med*. 2013;188(8):941–7.
 62. Lomas DA, Evans DL, Finch JT, Carrell RW. The mechanism of Z α 1-antitrypsin accumulation in the liver. *Nature*. 1992;357(6379):605–7.
 63. Stoller JK, Aboussouan LS. α 1-antitrypsin deficiency. *Lancet*. 2005;366(9498):2225–36.
 64. Martínez-González C, Blanco I, Diego I, Bueno P, Miravittles M. Estimated prevalence and number of PiMZ genotypes of alpha-1 antitrypsin in seventy-four countries worldwide. *Int J Chron Obstruct Pulmon Dis*. 2021;16:2617–30.
 65. Campos HS. Genes + Fumo = DPOC. *Pulmão Rio de Janeiro*. 2005;14(4):273–6.
 66. Miravittles M, Soler-Cataluña JJ, Alcázar B, Viejo JL, García-Río F. Factors affecting the selection of an inhaler device for COPD and the ideal device for different patient profiles. Results of EPOCA Delphi consensus. *Pulm Pharmacol Ther*. 2018;48:97–103.
 67. Mathioudakis AG, Vestbo J, Singh D. Long-Acting Bronchodilators for Chronic Obstructive Pulmonary Disease: Which One(s), How, and When? *Clinics Chest Med*. 2020;41(3):463–74.
 68. Brown K, Rorabaugh B. Salmeterol. In: *xPharm: The Comprehensive Pharmacology Reference*. Elsevier Inc.; 2008. p. 1–12.

69. Celli BR, Anderson JA, Cowans NJ, Crim C, Hartley BF, Martinez FJ, et al. Pharmacotherapy and lung function decline in patients with chronic obstructive pulmonary disease: a systematic review. *Am J Respir Crit Care Med.* 2021;203(6):689–98.
70. Song N, Fang Y, Sun X, Jiang Q, Song C, Chen M, et al. Salmeterol, agonist of β 2-adrenergic receptor, prevents systemic inflammation via inhibiting NLRP3 inflammasome. *Biochem Pharmacol.* 2018;150:245–55.
71. Maris NA, De Vos AF, Dessing MC, Spek CA, Lutter R, Jansen HM, et al. Antiinflammatory effects of salmeterol after inhalation of lipopolysaccharide by healthy volunteers. *Am J Respir Crit Care Med.* 2005;172(7):878–84.
72. Ashkin DP. Formoterol for the treatment of chronic obstructive pulmonary disease. *Int J Chron Obstruct Pulmon Dis.* 2020;15:3105–22.
73. Han J, Dai L, Zhong N. Indacaterol on dyspnea in chronic obstructive pulmonary disease: A systematic review and meta-analysis of randomized placebo-controlled trials. *BMC Pulm Med.* 2013;13:26.
74. Kew KM, Mavergames C, Walters JAE. Long-acting beta2-agonists for chronic obstructive pulmonary disease. *Cochrane Database Syst Rev.* 2013;2013(7):CD010177.
75. Chu R, Bajaj P. Asthma Medications In Children. *StatPearls [Internet].* 2019 [citado 20 Jun 2024]. Disponível em: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK441823/>.
76. Janson C, Wiklund F, Telg G, Stratelis G, Sandelowsky H. High use of short-acting β 2-agonists in COPD is associated with an increased risk of exacerbations and mortality. *ERJ Open Res.* 2023;9(3):00722-2022.
77. Fan VS, Gylys-Colwell I, Locke E, Sumino K, Nguyen HQ, Thomas RM, et al. Overuse of short-acting beta-agonist bronchodilators in COPD during periods of clinical stability. *Respir Med.* 2016;116:100–6.
78. Ma LH, Jia L, Bai L. Safety outcomes of salbutamol: A systematic review and meta-analysis. *Clin Respir J.* 2023;17(12):1254–64.
79. Calzetta L, Ritondo BL, Zappa MC, Manzetti GM, Perduno A, Shute J, et al. The impact of long-acting muscarinic antagonists on mucus hypersecretion and cough in chronic obstructive pulmonary disease: a systematic review. *Eur Respir Rev.* 2022;31(166):220105.
80. Ismaila AS, Huisman EL, Punekar YS, Karabis A. Comparative efficacy of long-acting muscarinic antagonist monotherapies in COPD: a systematic review and network meta-analysis. *Int J Chron Obstruct Pulmon Dis.* 2015;10:2495–517.

81. Kesten S, Jara M, Wentworth C, Lanes S. Pooled clinical trial analysis of tiotropium safety. *Chest*. 2006;130(5):1695–703.
82. Duse M, Santamaria F, Verga MC, Bergamini M, Simeone G, Leonardi L, et al. Inter-society consensus for the use of inhaled corticosteroids in infants, children and adolescents with airway diseases. *Ital J Pediatr*. 2021;47(1):1-14.
83. Whalen K, Finkel R, Panavelil TA. *Farmacologia Ilustrada*. 6^a ed. Porto Alegre: Artmed; 2016. p. 386–7.
84. Ramakrishnan S, Jeffers H, Langford-Wiley B, Davies J, Thulborn SJ, Mahdi M, et al. Blood eosinophil-guided oral prednisolone for COPD exacerbations in primary care in the UK (STARR2): a non-inferiority, multicentre, double-blind, placebo-controlled, randomised controlled trial. *Lancet Respir Med*. 2024;12(1):67–77.
85. Brunton SA, Hogarth DK. Overuse of long-acting β 2-agonist/inhaled corticosteroids in patients with chronic obstructive pulmonary disease: time to rethink prescribing patterns. *Postgrad Med*. 2023;135(6):784–802.
86. Sivapalan P, Ingebrigtsen TS, Rasmussen DB, Sørensen R, Rasmussen CM, Jensen CB, et al. COPD exacerbations: the impact of long versus short courses of oral corticosteroids on mortality and pneumonia: nationwide data on 67,000 patients with COPD followed for 12 months. *BMJ Open Respir Res*. 2019;6(1):e000407.
87. Gottwalt B, Tadi P. Methylxanthines. In: StatPearls [Internet]. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2025 [citado 10 de Janeiro de 2025]. Disponível em: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK549828/>.
88. Kunisaki KM, Sin DD. Methylxanthines in COPD: Yes to caffeine, no to theophylline. *Eur Respir J*. 2021;57(3):2004248.
89. Kawamatawong T. Roles of roflumilast, a selective phosphodiesterase 4 inhibitor, in airway diseases. *J Thorac Dis*. 2017;9(4):1144–54.
90. Williams D. The Role of the Pharmacist in Optimizing Outcomes With Roflumilast, a PDE4 Inhibitor for the Treatment of COPD. *J Pharm Pract*. 2022;35(4):445–54.
91. Shen LF, Lv XD, Chen WY, Yang Q, Fang ZX, Lu WF. Effect of roflumilast on chronic obstructive pulmonary disease: a systematic review and meta-analysis. *Ir J Med Sci*. 2018;187(3):731–8.
92. Cazzola M, Page CP, Wedzicha JA, Celli BR, Anzueto A, Matera MG. Use of thiols and implications for the use of inhaled corticosteroids in the presence of oxidative stress in COPD. *Respir Res*. 2023;24:194.
93. Barnes PJ. Oxidative stress-based therapeutics in COPD. *Redox Biol*. 2020;33:101544.

94. Pace E, Cerveri I, Lacedonia D, Paone G, Sanduzzi Zamparelli A, Sorbo R, et al. Clinical efficacy of carbocysteine in COPD: Beyond the mucolytic action. *Pharmaceutics*. 2022;14(6):1190.
95. Mokra D, Mokry J, Barosova R, Hanusrichterova J. Advances in the use of N-acetylcysteine in chronic respiratory diseases. *Antioxidants (Basel)*. 2023;12(9):1796.
96. Benson VS, Hartl S, Barnes N, Galwey N, Van Dyke MK, Kwon N. Blood eosinophil counts in the general population and airways disease: A comprehensive review and meta-analysis. *Eur Respir J*. 2022;59(1):2004590.
97. Pavord ID, Chapman KR, Bafadhel M, Scirba FC, Bradford ES, Harris SS, et al. Mepolizumab for eosinophil-associated COPD: Analysis of METREX and METREO. *Int J Chron Obstruct Pulmon Dis*. 2021;16:1755–70.
98. Bhatt SP, Rabe KF, Hanania NA, Vogelmeier CF, Bafadhel M, Christenson SA, et al. Dupilumab for COPD with Blood Eosinophil Evidence of Type 2 Inflammation. *N Engl J Med*. 2024;390(22):2274–83.
99. Bhatt SP, Rabe KF, Hanania NA, Vogelmeier CF, Cole J, Bafadhel M, et al. Dupilumab for COPD with type 2 inflammation indicated by eosinophil counts. *N Engl J Med*. 2023;389(1):205–14.
100. Varricchi G, Poto R. Towards precision medicine in COPD: Targeting type 2 cytokines and alarmins. *Eur J Intern Med*. 2024;125:28–31.
101. Wechsler ME, Nair P, Terrier B, Walz B, Bourdin A, Jayne DRW, et al. Benralizumab versus Mepolizumab for Eosinophilic Granulomatosis with Polyangiitis. *N Engl J Med*. 2024;390(10):911–21.
102. Singh D, Criner GJ, Agustí A, Bafadhel M, Söderström J, Saraiva GL, et al. Benralizumab Prevents Recurrent exacerbations in patients with chronic obstructive pulmonary disease: A Post Hoc Analysis. *Int J Chron Obstruct Pulmon Dis*. 2023;18:1595–9.
103. D'Urzo AD, Kardos P, Wiseman R. Practical considerations when prescribing a long-acting muscarinic antagonist for patients with COPD. *Int J Chron Obstruct Pulmon Dis*. 2018;13:1089–104.
104. Ding Y, Sun L, Wang Y, Zhang J, Chen Y. Efficacy of ICS versus Non-ICS Combination Therapy in COPD: A Meta-Analysis of randomised controlled trials. *Int J Chron Obstruct Pulmon Dis*. 2022;17:1051–67.

105. Stanford RH, Parker ED, Reinsch TK, Buikema AR, Blauer-Peterson C. Assessment of COPD-related outcomes in patients initiating a once daily or twice daily ICS/LABA. *Respir Med.* 2019;150:1–7.
106. Wedzicha JA, Banerji D, Chapman KR, Vestbo J, Roche N, Ayers RT, et al. Indacaterol–Glycopyrronium versus salmeterol–fluticasone for COPD. *N Engl J Med.* 2016;374(23):2222–34.
107. Feldman WB, Avorn J, Kesselheim AS, Gagne JJ. Chronic obstructive pulmonary disease exacerbations and pneumonia hospitalizations among new users of combination maintenance inhalers. *JAMA Intern Med.* 2023;183(7):685–95.
108. McCormack M, Paczkowski R, Gronroos NN, Noorduynd SG, Lee L, Veeranki P, et al. Outcomes of patients with COPD treated with ICS/LABA before and after initiation of single-inhaler triple therapy with fluticasone furoate/umeclidinium/vilanterol (FF/UMEC/VI). *Adv Ther.* 2024;41(3):1245-61.
109. Calzetta L, Ritondo BL, de Marco P, Cazzola M, Rogliani P. Evaluating triple ICS/LABA/LAMA therapies for COPD patients: a network meta-analysis of ETHOS, KRONOS, IMPACT, and TRILOGY studies. *Expert Rev Respir Med.* 2021;15(2):143-152.
110. Singh D, Fabbri LM, Corradi M, Georges G, Guasconi A, Vezzoli S, et al. Extrafine triple therapy in patients with symptomatic COPD and history of one moderate exacerbation. *Eur Respir J.* 2019;53(4):1801941.
111. Papi A, Vestbo J, Fabbri L, Corradi M, Prunier H, Cohuet G, et al. Extrafine inhaled triple therapy versus dual bronchodilator therapy in chronic obstructive pulmonary disease (TRIBUTE): a double-blind, parallel group, randomised controlled trial. *Lancet.* 2018;391(10125):1076-84.
112. Nici L, Aaron SD, Alexander PE, Au DH, Boyd CM, Charbek E, et al. Pharmacologic management of chronic obstructive pulmonary disease: an official American Thoracic Society clinical practice guideline. *Am J Respir Crit Care Med.* 2020;201(9):56-69.
113. Spruit MA, Singh SJ, Garvey C, Zu Wallack R, Nici L, Rochester C, et al. An official American Thoracic Society/European Respiratory Society statement: key concepts and advances in pulmonary rehabilitation. *Am J Respir Crit Care Med.* 2013;188(8):13-64.
114. Principe R, Zagà V, Martucci P, Di Michele L, Barbetta C, Serafini A, et al. Smoking cessation in the management of chronic obstructive pulmonary disease (COPD): narrative review and recommendations. *Ann Ist Super Sanita.* 2024;60(1):14–28.

115. Wei X, Guo K, Shang X, Wang S, Yang C, Li J, et al. Effects of different interventions on smoking cessation in chronic obstructive pulmonary disease patients: a systematic review and network meta-analysis. *Int J Nurs Stud.* 2022;136:104284.
116. Troosters T, Janssens W, Demeyer H, Rabinovich RA. Pulmonary rehabilitation and physical interventions. *Eur Respir Rev.* 2023;32(168):220222.
117. Beijers RJHCG, Steiner MC, Schols AMWJ. The role of diet and nutrition in the management of COPD. *Eur Respir Rev.* 2023;32(168):220210.
118. Cosío BG, Hernández C, Chiner E, Gimeno-Santos E, Pleguezuelos E, Seijas N, et al. Spanish COPD Guidelines (GesEPOC 2021): non-pharmacological treatment update. *Arch Bronconeumol.* 2022;58(4):345–351.
119. Hess MW. Oxygen therapy in COPD. *Respir Care.* 2023;68(7):998–1012.
120. Jacobs SS, Lederer DJ, Garvey CM, Hernandez C, Lindell KO, McLaughlin S, et al. Optimizing home oxygen therapy: an official American Thoracic Society workshop report. *Ann Am Thorac Soc.* 2018;15(12):1369–1381.
121. Osadnik CR, Tee VS, Carson-Chahhoud KV, Picot J, Wedzicha JA, Smith BJ. Non-invasive ventilation for the management of acute hypercapnic respiratory failure due to exacerbation of chronic obstructive pulmonary disease. *Cochrane Database Syst Rev.* 2017;2017(7):CD004104.
122. Raveling T, Vonk J, Struik FM, Goldstein R, Kerstjens HAM, Wijkstra PJ, et al. Chronic non-invasive ventilation for chronic obstructive pulmonary disease. *Cochrane Database Syst Rev.* 2021;2021(8):CD013196.
123. Potchileev I, Doroshenko M, Mohammed AN. Positive pressure ventilation. *StatPearls.* 2023; 2025:NBK560916.
124. Stein SW, Thiel CG. The history of therapeutic aerosols: a chronological review. *J Aerosol Med Pulm Drug Deliv.* 2017;30(1):20–41.
125. Nahar K, Gupta N, Gauvin R, Absar S, Patel B, Gupta V, et al. In vitro, in vivo and ex vivo models for studying particle deposition and drug absorption of inhaled pharmaceuticals. *Eur J Pharm Sci.* 2013;49(5):805–818.
126. Jin X, Song L, Ma CC, Zhang YC, Yu S. Pulmonary route of administration is instrumental in developing therapeutic interventions against respiratory diseases. *Saudi Pharm J.* 2020;28(12):1655–65.
127. Sou T, Bergström CAS. Contemporary formulation development for inhaled pharmaceuticals. *J Pharm Sci.* 2021;110(1):66–86.

128. Borghardt JM, Kloft C, Sharma A. Inhaled therapy in respiratory disease: the complex interplay of pulmonary kinetic processes. *Can Respir J*. 2018;2018:2732017.
129. Yıldız-Peköz A, Ehrhardt C. Advances in pulmonary drug delivery. *Pharmaceutics*. 2020;12(10):922.
130. Sims MW. Aerosol therapy for obstructive lung diseases: device selection and practice management issues. *Chest*. 2011;140(3):781–788.
131. Darquenne C, Corcoran TE, Lavorini F, Sorano A, Usmani OS. The effects of airway disease on the deposition of inhaled drugs. *Expert Opin Drug Deliv*. 2024;21(1):1-16.
132. Islam N, Suwandecha T, Srichana T. Dry powder inhaler design and particle technology in enhancing pulmonary drug deposition: challenges and future strategies. *DARU J Pharm Sci*. 2024;32(1):45-60.
133. Ke WR, Chang RYK, Chan HK. Engineering the right formulation for enhanced drug delivery. *Adv Drug Deliv Rev*. 2022;191:114-134.
134. Guo Y, Bera H, Shi C, Zhang L, Cun D, Yang M. Pharmaceutical strategies to extend pulmonary exposure of inhaled medicines. *Acta Pharm Sin B*. 2021;11(8):2565–2584.
135. Chaurasiya B, Zhao YY. Dry powder for pulmonary delivery: a comprehensive review. *Pharmaceutics*. 2021;13(2):170.
136. Barjaktarevic IZ, Milstone AP. Nebulized therapies in COPD: past, present, and the future. *Int J Chron Obstruct Pulmon Dis*. 2020;15:1665–77
137. Ahookhosh K, Yaqoubi S, Mohammadpourfard M, Hamishehkar H, Aminfar H. Experimental investigation of aerosol deposition through a realistic respiratory airway replica: an evaluation for MDI and DPI performance. *Int J Pharm*. 2019;566:157–172.
138. Ahookhosh K, Saidi M, Mohammadpourfard M, Aminfar H, Hamishehkar H, Farnoud A, et al. Flow structure and particle deposition analyses for optimization of a pressurized metered dose inhaler (pMDI) in a model of tracheobronchial airway. *Eur J Pharm Sci*. 2021;164:105902.
139. Chandel A, Goyal AK, Ghosh G, Rath G. Recent advances in aerosolised drug delivery. *Biomed Pharmacother*. 2019;112:108615.
140. Zhu B, Traini D, Lewis DA, Young P. The solid-state and morphological characteristics of particles generated from solution-based metered dose inhalers: influence of ethanol concentration and intrinsic drug properties. *Colloids Surf A Physicochem Eng Asp*. 2014;443:345–355.
141. Myrdal PB, Sheth P, Stein SW. Advances in metered dose inhaler technology: formulation development. *AAPS PharmSciTech*. 2014;15(3):434–55.

142. María S. Dispositivos de inhalación para asma y EPOC [Internet]. Sevilla: Centro Andaluz de Información de Medicamentos (CADIME); [citado 2025 Janeiro 5]. Disponível em: <https://www.cadime.es/bta/bta/348-dispositivos-de-inhalaci%C3%B3n-para-asma-y-epoc.html>.
143. Haidl P, Heindl S, Siemon K, Bernacka M, Cloes RM. Inhalation device requirements for patients' inhalation maneuvers. *Respir Med.* 2016;118:65–75.
144. Gregory K, Elliot D, Dunne P. Guide to aerosol delivery devices for physicians, nurses, pharmacists, and other health care professionals. 3rd ed: American Association for Respiratory Care; 2013. p. 1–64.
145. MacLoughlin R, Martin-Loeches I. Not all nebulizers are created equal: considerations in choosing a nebulizer for aerosol delivery during mechanical ventilation. *Expert Rev Respir Med.* 2023;17(2):131–42.
146. Khairnar SV, Jain DD, Tambe SM, Chavan YR, Amin PD. Nebulizer systems: A new frontier for therapeutics and targeted delivery. *Ther Deliv.* 2022;13(1):31-49.
147. Mahler DA, Ohar JA, Barnes CN, Moran EJ, Pendyala S, Crater GD. Nebulized versus dry powder long-acting muscarinic antagonist bronchodilators in patients with COPD and suboptimal peak inspiratory flow rate. *Chronic Obstr Pulm Dis.* 2019;6(4):321-31.
148. Mirza S, Clay RD, Koslow MA, Scanlon PD. COPD guidelines: A review of the 2018 GOLD report. *Mayo Clin Proc.* 2018;93(10):1488-1501.
149. Anderson P. Use of Respimat Soft Mist inhaler in COPD patients. *Int J Chron Obstruct Pulmon Dis.* 2006;1(3):251-9.
150. Kässner F, Hodder R, Bateman ED. A review of ipratropium bromide/fenoterol hydrobromide (Berodual®) delivered via Respimat® Soft Mist™ Inhaler in patients with asthma and chronic obstructive pulmonary disease. *Drugs.* 2004;64(15):1671-82.
151. Sanchis J, Gich I, Pedersen S. Systematic review of errors in inhaler use: Has patient technique improved over time? *Chest.* 2016;150(2):394-406.
152. Bell JP, Ringall A, Khezrian M, Kocks JWH, Usmani OS. An assessment of pressurized metered-dose inhaler use in countries in Europe and the rest of the world. *Am J Respir Crit Care Med.* 2023;207:A6315.
153. Usmani OS, Lavorini F, Marshall J, Dunlop WCN, Heron L, Farrington E, et al. Critical inhaler errors in asthma and COPD: A systematic review of impact on health outcomes. *Respir Res.* 2018;19(1):10.
154. Ram FSF, Brocklebank DDM, White J, Wright JJ, Jones P, Lasserson TJ. Pressurised metered dose inhalers versus all other hand-held inhaler devices to deliver beta-2 agonist

- bronchodilators for non-acute asthma. *Cochrane Database Syst Rev*. 2009;(2):CD007316.
155. Ceyhan Y, Tekinsoy Kartir P. The effects of breathing exercises and inhaler training in patients with COPD on the severity of dyspnea and life quality: a randomized controlled trial. *Trials*. 2022;23(1):982.
 156. Usmani OS, Lavorini F, Marshall J, Dunlop WCN, Heron L, Farrington E, et al. Critical inhaler errors in asthma and COPD: A systematic review of impact on health outcomes. *Respir Res*. 2018;19(1):10.
 157. Price DB, Román-Rodríguez M, McQueen RB, Bosnic-Anticevich S, Carter V, Gruffydd-Jones K, et al. Inhaler errors in the CRITIKAL study: Type, frequency, and association with asthma outcomes. *J Allergy Clin Immunol Pract*. 2017;5(4):1071-81.
 158. Ahookhosh K, Yaqoubi S, Mohammadpourfard M, Hamishehkar H, Aminfar H. Experimental investigation of aerosol deposition through a realistic respiratory airway replica: An evaluation for MDI and DPI performance. *Int J Pharm*. 2019;566:157-72.
 159. Wilkinson AJK, Anderson G. Sustainability in inhaled drug delivery. *Pharmaceut Med*. 2020;34(4):191-9.
 160. Jeswani HK, Azapagic A. Life cycle environmental impacts of inhalers. *J Clean Prod*. 2019;237:117733.
 161. Buttini F, Glieda S, Sonvico F, Lewis DA. Metered dose inhalers in the transition to low GWP propellants: what we know and what is missing to make it happen. *Expert Opin Drug Deliv*. 2023;20(9):1131-43.
 162. Pritchard JN. The climate is changing for metered-dose inhalers and action is needed. *Drug Des Devel Ther*. 2020;14:3043-55.
 163. Parker J. Barriers to green inhaler prescribing: ethical issues in environmentally sustainable clinical practice. *J Med Ethics*. 2022;49(2):92-98.
 164. Comissão Europeia. IPCC special report on global warming of 1.5 °C [Internet]. Brussels: European Commission; [citado 2025 jan 10]. Disponível em: <https://www.ipcc.ch/sr15/>.
 165. Vestbo J, Press-Kristensen K. Translated impact on carbon footprint from choice of inhaled therapy: a Danish scenario. *Eur Respir J*. 2023;62(3):2201383.
 166. Conselho Português para a Saúde e Ambiente (CPSA). Impacto ambiental em Portugal de inaladores pressurizados [Internet]. Lisboa: CPSA; [citado 2025 jan 7]. Disponível em: <https://cpsa.pt/media/comunicados/comunicado-impacto-ambiental-em-portugal-de-inaladores-pressurizados/>.

167. Woodcock A, Beeh KM, Sagara H, Aumônier S, Addo-Yobo E, Khan J, et al. The environmental impact of inhaled therapy: making informed treatment choices. *Eur Respir J*. 2022;60(1):2102104.
168. Nagasaki K, Kaji Y, Wada Y, Sasaki T. The environmental impact of inhaler replacement: A carbon footprint and economic calculation of the National Database of Health Insurance Claims in Japan. *J Gen Fam Med*. 2023;24(3):207-14.
169. Roche N, Usmani O, Franzini L, Labadini L, Mathews KS, Panigone S, et al. Pharmaceutical, clinical, and regulatory challenges of reformulating pressurized metered-dose inhalers to reduce their environmental impact. *J Aerosol Med Pulm Drug Deliv*. 2024;1-9.
170. Tewari SG, Bell JP, Budgen N, Platz S, Gibbs M, Newham P, et al. Pressurized metered-dose inhalers using next-generation propellant HFO-1234ze(E) deposit negligible amounts of trifluoroacetic acid in the environment. *Front Environ Sci*. 2023;11:1215285.
171. Pernigotti D, Stonham C, Panigone S, Sandri F, Ferri R, Unal Y, et al. Reducing carbon footprint of inhalers: Analysis of climate and clinical implications of different scenarios in five European countries. *BMJ Open Respir Res*. 2021;8(1):e001071.
172. Wilkinson AJK, Braggins R, Steinbach I, Smith J. Costs of switching to low global warming potential inhalers. An economic and carbon footprint analysis of NHS prescription data in England. *BMJ Open*. 2019;9(10):e028763.
173. Laube BL, Janssens HM, De Jongh FHC, Devadason SG, Dhand R, Diot P, et al. What the pulmonary specialist should know about the new inhalation therapies. *Eur Respir J*. 2011;37(6):1308-31.
174. Kaplan A, Price D. Matching inhaler devices with patients: The role of the primary care physician. *Can Respir J*. 2018;2018:7893745.
175. Rony F, Cortellini M, Guasconi A, Mathews KS, Piccinno A, Poli G, et al. Evaluating the pharmacokinetics of beclometasone dipropionate/formoterol fumarate/glycopyrronium bromide delivered via pressurised metered-dose inhaler using a low global warming potential propellant. *Pulm Pharmacol Ther*. 2024;85:102315.
176. Koura. Zephex[®] 152a: Low Carbon Footprint Medical Propellant [Internet]. [citado 2025 jan 15]. Disponível em: <https://www.kouraglobal.com/applications/medical-propellants/zephex-152a/>.
177. Minootan Z, Wang H, Connaughton P, Lachacz K, Carrigy N, Ordoubadi M, et al. On the feasibility of rugose lipid microparticles in pressurized metered dose inhalers with established and new propellants. *AAPS PharmSciTech*. 2024;25(4):102.

178. Giffen PS, Kilgour JD, Jacobsen M, Thacker K, Holmberg AA. The nonclinical assessment of trans-1,3,3,3-tetrafluoropropene (HFO-1234ze (E)), a near zero global warming potential propellant for use in metered dose inhalation products. *Int J Toxicol*. 2024;43(1):4-18.
179. Aurivillius M, Bednarczyk A, Kokot M, Madriaga J, Mei J, Collison K, et al. Relative bioavailability of budesonide/glycopyrrolate/formoterol fumarate triple therapy delivered using next generation propellants with low global warming potential. *Pulm Pharmacol Ther*. 2023;83:102292.
180. Myrdal PB, Sheth P, Stein SW. Advances in metered dose inhaler technology: Formulation development. *AAPS PharmSciTech*. 2014;15(2):434-55.
181. AstraZeneca. AstraZeneca announces the completion of the clinical programme to support the transition of Breztri to next-generation propellant with near-zero Global Warming Potential [Internet]. AstraZeneca; 2024 [cited 2025 Jan 17]. Disponível em: <https://www.astrazeneca.com/media-centre/press-releases/2024/astrazeneca-announces-the-completion-of-the-clinical-programme-to-support-the-transition-of-breztri-to-next-generation-propellant-with-near-zero-global-warming-potential.html>.
182. Kuehl PJ, Corr S, Farrar J, McDonald JD, Wermer T, Weber D, et al. HS-GC-FID method for quantification of HFA-152a in cell culture media, and plasma from a range of species and regulatory compliant validations. *J Pharmacol Toxicol Methods*. 2023;122:107241.
183. Kuehl PJ, Corr S, Leach C. Safety, tolerance and pharmacokinetics of HFA-152a in healthy volunteers. *Respir Drug Deliv*. 2022;87–96.
184. Chiesi Farmaceutici S.p.A. Climate Transition Plan [Internet]. Parma: Chiesi Farmaceutici S.p.A.; 2023 [citado 2025 jun 3]. Disponível em: <https://www.chiesi.com/pdf/chiesi-climate-transition-plan-2023.pdf>.
185. Panigone S, Sandri F, Ferri R, Volpato A, Nudo E, Nicolini G. Environmental impact of inhalers for respiratory diseases: Decreasing the carbon footprint while preserving patient-tailored treatment. *BMJ Open Respir Res*. 2020;7(1):e000571.
186. Fulford B, Mezzi K, Aumônier S, Finkbeiner M. Carbon Footprints and life cycle assessments of inhalers: a review of published evidence. *Sustainability*. 2022;14(12):7106.