

## EFICÁCIA COMPARATIVA ENTRE AGONISTAS BETA-<sub>2</sub> DE LONGA AÇÃO (LABA) E ANTAGONISTAS MUSCARÍNICOS DE LONGA AÇÃO (LAMA) NA RESPOSTA CLÍNICA DE PACIENTES COM DPOC: UMA REVISÃO SISTEMÁTICA

COMPARATIVE EFFICACY BETWEEN LONG-ACTING BETA-<sub>2</sub> AGONISTS (LABA) AND LONG-ACTING MUSCARINIC ANTAGONISTS (LAMA) IN THE CLINICAL RESPONSE OF DPOC PATIENTS: A SYSTEMATIC REVIEW

EFICACIA COMPARATIVA ENTRE LOS AGONISTAS BETA-<sub>2</sub> DE ACCIÓN PROLONGADA (LABA) Y LOS ANTAGONISTAS MUSCARÍNICOS DE ACCIÓN PROLONGADA (LAMA) EN LA RESPUESTA CLÍNICA DE PACIENTES CON EPOC: UNA REVISIÓN SISTEMÁTICA

Clara Luiza Gomes Lopes<sup>1</sup>  
André Vinicius de Souza Barbosa<sup>2</sup>  
Zânia Moreira da Silva<sup>3</sup>  
Jodmar Vieira Barroso Júnior<sup>4</sup>  
Leandro Neves Garcia<sup>5</sup>  
Nadna Gonzaga Cardoso<sup>6</sup>  
Gessica Sonzoni Gonçalves<sup>7</sup>  
Érica Eugênia Lourenço Gontijo<sup>8</sup>

**RESUMO:** O objetivo do estudo é sintetizar as evidências sobre a eficácia clínica e a segurança das terapias com os broncodilatadores LABA e LAMA, de forma isolada ou associada, para orientar a escolha do regime ideal em pacientes com DPOC. Realizou-se uma revisão sistemática nas bases PubMed, ScienceDirect e Cochrane Library, abrangendo publicações de 2020 a 2026, utilizando termos específicos e operadores booleanos. O estudo foi regido a partir da estratégia PICO, de acordo com as diretrizes PRISMA e com registro na plataforma PROSPERO (CRD420261368419). Foram incluídos 11 estudos clínicos e observacionais, selecionados via software Rayyan e avaliados pelo questionário NHLBI, apresentando majoritariamente alto risco de viés. Os resultados evidenciaram eficácia inicial semelhante entre as monoterapias, porém o LAMA destacou-se na redução de exacerbações prévias e na oxigenação tecidual. Ademais, a combinação LABA+LAMA mostrou maior benefício clínico em subgrupos graves, embora algumas evidências apontam risco cardiovascular elevado. Portanto, conclui-se que ambas as classes são fundamentais, mas o tratamento da DPOC requer uma escolha terapêutica estritamente individualizada, ponderando a otimização pulmonar contra o perfil de risco cardiovascular do paciente.

**Palavras-chave:** Broncodilatadores. DPOC. LAMA. LABA.

<sup>1</sup> Discente do curso de Medicina. UNIRG- Universidade de Gurupi.

<sup>2</sup> Discente do curso de Medicina. UNIRG- Universidade de Gurupi.

<sup>3</sup> Discente do curso de Medicina. UNIRG- Universidade de Gurupi

<sup>4</sup> Discente do curso de Medicina. UNIRG-universidade de Gurupi.

<sup>5</sup> Discente do curso de Medicina. UNIRG- Universidade de Gurupi

<sup>6</sup> Discente do curso de Medicina. UNIRG- Universidade de Gurupi.

<sup>7</sup> Discente do curso de medicina.

<sup>8</sup> Orientadora e docente do curso de medicina. Universidade de Gurupi- UNIRG

**ABSTRACT:** The aim of the study is to synthesize evidence on the clinical efficacy and safety of therapies with LABA and LAMA bronchodilators, alone or in combination, to guide the choice of optimal regimen in patients with COPD. A systematic review was carried out in the PubMed, ScienceDirect and Cochrane Library databases, covering publications from 2020 to 2026, using specific terms and Boolean operators. The study was governed from the PICO strategy, according to the PRISMA guidelines and with registration in the PROSPERO platform (CRD420261368419). Eleven clinical and observational studies were included, selected via Rayyan software and evaluated by the NHLBI questionnaire, presenting mostly high risk of bias. The results showed similar initial efficacy among monotherapies, but LAMA stood out in reducing previous exacerbations and tissue oxygenation. In addition, the LABA+LAMA combination showed greater clinical benefit in severe subgroups, although some evidence points to elevated cardiovascular risk. Therefore, it is concluded that both classes are fundamental, but the treatment of COPD requires a strictly individualized therapeutic choice, weighing pulmonary optimization against the cardiovascular risk profile of the patient.

**Keywords:** Bronchodilators. COPD. LAMA. LABA.

**RESUMEN:** El objetivo del estudio es sintetizar las evidencias sobre la eficacia clínica y la seguridad de las terapias con los broncodilatadores LABA y LAMA, de forma aislada o asociada, para orientar la elección del régimen ideal en pacientes con EPOC. Se realizó una revisión sistemática en las bases PubMed, ScienceDirect y Cochrane Library, abarcando publicaciones de 2020 a 2026, utilizando términos específicos y operadores booleanos. El estudio fue regido a partir de la estrategia PICO, según las directrices PRISMA y con registro en la plataforma PROSPERO (CRD420261368419). Se incluyeron 11 estudios clínicos y observacionales, seleccionados a través del software Rayyan y evaluados por el cuestionario NHLBI, presentando mayoritariamente alto riesgo de sesgo. Los resultados evidenciaron una eficacia inicial similar entre las monoterapias, sin embargo el LAMA se destacó en la reducción de exacerbaciones previas y en la oxigenación tisular. Además, la combinación LABA+LAMA mostró un mayor beneficio clínico en subgrupos graves, aunque algunas evidencias apuntan a un alto riesgo cardiovascular. Por lo tanto, se concluye que ambas clases son fundamentales, pero el tratamiento de la EPOC requiere una elección terapéutica estrictamente individualizada, ponderando la optimización pulmonar contra el perfil de riesgo cardiovascular del paciente.

2

**Palabras clave:** Broncodilatadores. EPOC. LAMA. LABA.

## INTRODUÇÃO

A Doença Pulmonar Obstrutiva Crônica (DPOC) constitui um desafio de saúde pública global, caracterizando-se por limitações persistentes ao fluxo aéreo e danos estruturais nas vias aéreas decorrentes de exposições que trazem dano para o indivíduo. Ela passa a ser projetada como a terceira principal causa de morte mundial, com uma fisiopatologia que acaba impondo uma carga de sintomas elevada, manifestando-se por meio de tosse crônica, dispnéia e produção de escarro, o que compromete severamente a qualidade de vida e a capacidade funcional dos pacientes que possuem a doença (DONOHUE et al., 2023; GON et al., 2024). Para isso, avalia-

se a gravidade da doença utilizando parâmetros como o Volume Expiratório Forçado no Primeiro Segundo (VEF<sub>1</sub>), além de índices multidimensionais que englobam o impacto sistêmico e a frequência de exacerbações, sendo cruciais para a compreensão da progressão clínica da doença (MAHAWAR et al., 2025).

Pensando no tratamento, o manejo farmacológico baseia-se de maneira fundamental no uso de broncodilatadores de longa ação, sendo os agonistas beta-2 de longa ação (LABA) e os antagonistas muscarínicos de longa ação (LAMA), se caracterizando como pilares fundamentais para a manutenção da estabilidade do quadro da DPOC (MAHAWAR et al., 2025). Nesse quesito, por exemplo, diretrizes internacionais recentes têm enfatizado a transição de monoterapias para combinações de dupla broncodilatação (LABA+LAMA), demonstrando que a associação dessas classes é superior no alívio de sintomas e na melhoria da função pulmonar em comparação ao uso isolado de cada agente (SINGH et al., 2025; JUDE et al., 2026). Nesse sentido, enquanto o LABA promove relaxamento muscular via aumento de AMP cíclico, o LAMA atua bloqueando a constrição mediada por receptores muscarínicos, conferindo uma sinergia terapêutica que otimiza as vias aéreas a se confirmarem pérvias. (JUDE et al., 2026).

E, apesar dos benefícios estabelecidos, acabam persistindo preocupações críticas quanto à segurança cardiovascular associada ao uso intensificado desses broncodilatadores, uma vez que comorbidades coronarianas são frequentes na população com DPOC (PARKIN et al., 2021). Nesse quesito, a eficácia comparativa entre LABA e LAMA pode variar conforme o perfil do paciente, incluindo o histórico de exacerbações e o status de tabagismo, impactando diretamente como a parte prognóstica vai predizer a relação dos sintomas quando analisado o quadro da doença (LAI et al., 2024). Portanto, o objetivo dessa revisão sistemática se torna sintetizar as evidências sobre a eficácia clínica e a segurança das terapias de tratamento as quais envolvem o uso de LABA e LAMA, tanto em monoterapias quanto associadas, visando orientar a escolha do regime mais adequado para a melhora clínica do paciente em questão (TERVONEN et al., 2021).

## MÉTODOS

Esta revisão sistemática foi conduzida com base em etapas metodológicas previamente definidas, seguindo rigor técnico e critérios estabelecidos para garantir a qualidade da análise. Dessa forma, a etapa inicial dessa pesquisa consistiu na definição da questão de pesquisa,

realizada utilizando um modelo de pergunta estruturada PICO (acrônimo para P: população/pacientes; I: intervenção; C: comparação/controle; O: desfecho/outcome).

A estratégia PICO guiou a definição da população, a intervenção a ser estudada, bem como do grupo de comparação e do objetivo principal da revisão. Após a definição, os descritores foram consultados e selecionados no DeCS/ MeSH (Descritores em Ciências da Saúde). Os termos escolhidos para a procura dos artigos foram: "Pulmonary Disease, Chronic Obstructive", "Adrenergic beta-2 Receptor Agonists", "LABA", "Muscarinic Antagonists", "LAMA", "Comparative Effectiveness Research", "Exacerbation", "Dyspnea", "Cardiovascular Effects"; e seus correspondentes em português.

Este trabalho incluiu os estudos que cumpriram os requisitos de elegibilidade, com base nas perguntas elaboradas e refinadas segundo os parâmetros do modelo PICO definidos pelos autores, sendo População: pacientes com DPOC; Intervenção: uso de LABA; Comparação: uso de LAMA com diferenciação no modo da terapia; e Desfecho: melhora clínica (efeitos cardiovasculares associados, melhora da dispneia, redução de exacerbações, entre outros).

Essa pesquisa foi conduzida levando em consideração as diretrizes estabelecidas pelo PRISMA (Preferred Reporting Items for Systematic Reviews and Meta-Analyses) para revisão da literatura sistemática e meta-análises. Outrossim, o protocolo da revisão encontra-se devidamente registrado na plataforma PROSPERO (International Prospective Register of Systematic Reviews). O projeto foi submetido a um registro de protocolo ou um “registro prospectivo” na plataforma, com a intenção de prevenção em caso de duplicidade de estudos, bem como viabilizar a análise comparativa entre o protocolo e a revisão sistemática já concluída. O projeto foi registrado em 04/05/2026, no ID CRD420261368419. Nesse óbice, é necessário ponderar que tal revisão sistemática não possui fonte de financiamento.

Após realização de registro do protocolo do projeto de estudo, estabeleceu-se a investigação de pesquisas científicas a respeito dessa temática. Dentre as bases de dados disponíveis, três foram escolhidas para a pesquisa de artigos, sendo estas: PubMed (Public Medline or Publisher Medline), ScienceDirect e Cochrane Library. Os operadores booleanos “AND” e “OR” colaboraram na pesquisa, como um meio de estratégia estruturada e aprimorada de pesquisa específica para cada base, sendo:

((("Pulmonary Disease, Chronic Obstructive"[Mesh]) OR ("COPD"[Title/Abstract])) AND (("Adrenergic beta-2 Receptor Agonists"[Mesh]) OR ("LABA"[Title/Abstract])) AND (("Muscarinic Antagonists"[Mesh]) OR

("LAMA"[Title/Abstract])) AND (("Comparative Effectiveness Research"[Mesh]) OR ("exacerbation"[Title/Abstract]) OR ("dyspnea"[Title/Abstract]) OR ("cardiovascular effects"[Title/Abstract])))

A seleção dos artigos foi executada no software “Rayyan” (<https://rayyan.qcri.org>) da seguinte maneira: dois avaliadores trabalharam no formato individual, em duplo-cego, utilizando o PICO para analisar o título, o resumo e, se essencial, o texto completo. As divergências entre os avaliadores foram solucionadas por um revisor adicional.

As pesquisas escolhidas nos bancos de dados foram estruturadas em duas tabelas separadas: uma para inclusão e outra para exclusão dos dados. Na tabela de exclusão, as colunas foram divididas em: título, periódico, autor e razão da exclusão. Na tabela onde inclui os artigos selecionados, a divisão das colunas consistiu em: referência, tipo de estudo, intervenção, população, desfechos principais e resultados. Somado a ambas as tabelas, foram elaboradas mais duas tabelas, de sumarização e características dos artigos, de maneira a facilitar a organização e compreensão do estudo (Tabela 3 e 4).

Os estudos incluídos na pesquisa foram aqueles divulgados entre o período de 2020 (dois mil e vinte) a 2026 (dois mil e vinte e seis) que tratavam a respeito desse tema debatida no presente estudo: “Patients with Chronic Obstructive Pulmonary Disease (COPD), what is the efficacy of Long-Acting Beta-2 Agonists (LABA) compared to Long-Acting Muscarinic Antagonists (LAMA)”. Os parâmetros para a inclusão foram: relevância do tema, tipo e ano de publicação, dentre outros. Nesse contexto, a busca foi delimitada pelas seguintes áreas do conhecimento: Pesquisas sobre Ciências Sociais, Medicina e Odontologia, Ciências Biológicas e Ciências Médicas.

Posteriormente a fase inicial de coleta, os resultados foram submetidos a uma etapa de refinamento, onde ocorreu a exclusão dos seguintes artigos: revisões sistemáticas, revisões de literatura, dissertações de mestrado, teses de doutorado, capítulos de livros, resumos, pesquisas publicadas em idiomas distintos do estabelecido, estudos com acesso restrito mediante pagamento e aqueles considerados irrelevantes para o tema da pesquisa. A seleção final contemplou exclusivamente estudos classificados como estudos clínicos e modelo estatístico multivariado, conforme Figura 1.

A análise de viés dos artigos escolhidos para a composição deste estudo foi elaborada através dos questionários da “NHLBI - National Heart, Lung and Blood Institute”. É

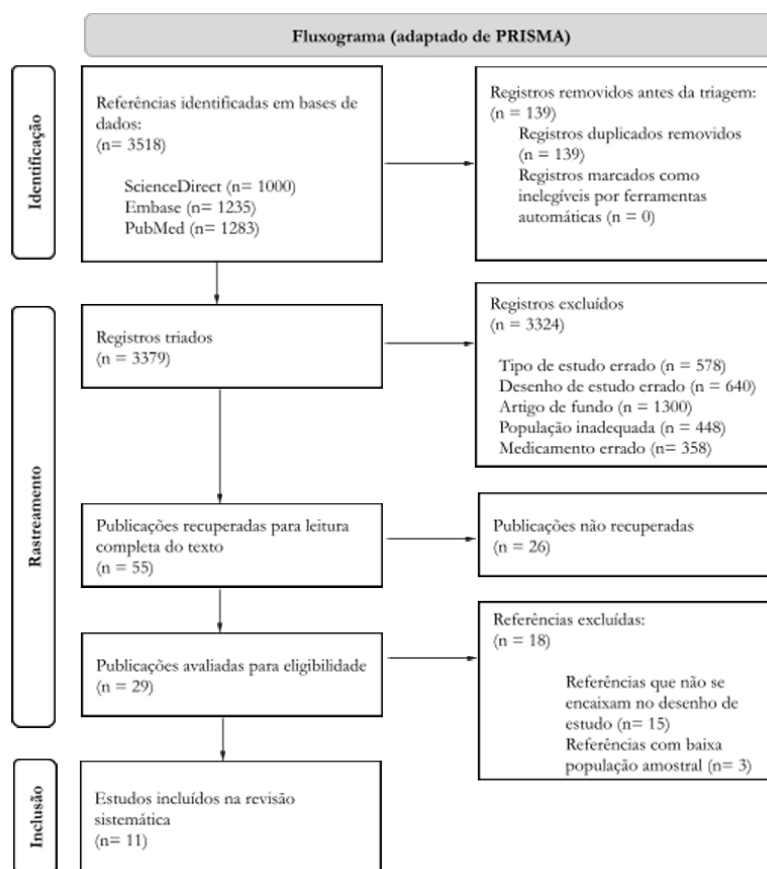
fundamental destacar que não foi possível a produção da meta-análise, haja vista que nem todas as pesquisas incluídas apresentaram as estimativas de efeito e suas variâncias.

A avaliação dos artigos foi descrita de forma narrativa, bem como os resultados foram estruturados em tabelas que corroboram para a sistematização e visualização dos dados de maneira eficaz.

## RESULTADOS

Esta revisão sistemática identificou nos bancos de dados 3518 artigos. Após a eliminação de 139 duplicatas, restaram 3379 estudos para seleção inicial. A investigação dos títulos e resumos resultou na eliminação de 3324 artigos, por não apresentar relação clara com a temática da revisão. Os 55 artigos remanescentes foram avaliados integralmente, sendo que 44 deles foram excluídos por não responderem adequadamente à pergunta norteadora da pesquisa. Dessa forma, apenas 11 estudos atenderam a todos os critérios de elegibilidade e foram incluídos na amostra final para análise qualitativa, de acordo com a Figura 1.

Figura 1. Fluxograma adaptado de PRISMA



Fonte: Lopes CLG, et. al (2026)

Após passar pelo crivo do questionário da NHLBI, os onze artigos foram classificados em sua maioria como alto risco de viés (conforme Figura 2), o que, apesar de apresentarem tamanho amostral reduzido e cegamento inadequado, optou-se por mantê-los na análise em função de sua relevância temática, contribuição para o corpo de evidências disponível e alinhamento com os critérios de elegibilidade previamente definidos, eficazes na resolução de uma análise da influência desses medicamentos no tratamento da Doença Obstrutiva Pulmonar Crônica.

Figura 2. Avaliação do Risco de Viés

| Nº | ARTIGO                                                                                                                                                                                                                                                                               |
|----|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| 1  | Eficácia comparativa do LAMA inicial versus LABA na DPOC: Estudo de Coorte do Mundo Real                                                                                                                                                                                             |
| 2  | Segurança cardiovascular comparativa do LABA/LAMA FDC versus LABA/ICS FDC em pacientes com doença pulmonar obstrutiva crônica: um estudo de coorte baseado na população com um alvo framework de emulação experimental                                                               |
| 3  | EVELUT: um estudo observacional do mundo real avaliando dispneia e carga de sintomas em pacientes com DPOC alterados de LABA/ICS para LAMA/LABA ou LAMA/LABA/ICS                                                                                                                     |
| 4  | Os efeitos de diferentes terapias de inalação em pacientes com doença pulmonar obstrutiva crônica menos sintomática em uma população chinesa: um estudo do mundo real.                                                                                                               |
| 5  | Tratamento inicial da DPOC com LABA-LAMA versus LAMA: Eficácia Comparativa do Mundo Real e Segurança                                                                                                                                                                                 |
| 6  | O LAMA melhora a oxigenação tecidual mais do que o LABA em pacientes com DPOC                                                                                                                                                                                                        |
| 7  | O uso de dois versus um broncodilatador de longa duração por pacientes com DPOC está associado a um maior risco de síndrome coronariana aguda na prática clínica real?                                                                                                               |
| 8  | Respostas do tratamento entre diferentes terapias de inalação para pacientes do grupo GOLD E com doença pulmonar obstrutiva crônica                                                                                                                                                  |
| 9  | Risco de eventos cardiovasculares hospitalizados associados ao LAMA/LABA/ICS FDC versus LABA/ICS FDC em pacientes com doença pulmonar obstrutiva crônica: um estudo de coorte nacional                                                                                               |
| 10 | SEGURANÇA E EFICÁCIA DO FORMOTEROL/BROMETO TIOTROPIO E COMBINAÇÃO DE FORMOTEROL/GLICOPIRRONIO EM COPD COM GRAU DE GOLD 3 PACIENTES                                                                                                                                                   |
| 11 | Padrões de Tratamento, Utilização dos Cuidados de Saúde e Desfechos clínicos de pacientes com doença pulmonar obstrutiva crônica que iniciam a terapia dual com um único inalador, agonista $\beta_2$ /antagonista muscarínico de longa duração, em cuidados primários na Inglaterra |

7

Fonte: Lopes CLG, et. al (2026)

Outrossim, foi realizado o quadro de sumarização e uma tabela de características da população triada, os quais resumiram os principais pontos de relevância utilizados para a produção desta revisão

sistemática com os itens preconizados no método PICO, conforme Tabela 3 e 4.

Tabela 3. Tabela de características

| Estudo                     | Estudo       | Recebimento | País          | Contexto                                         | PICO/Característica                                          | Principal Característica                                                                                                              |
|----------------------------|--------------|-------------|---------------|--------------------------------------------------|--------------------------------------------------------------|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| Suissa et al. (2021)       | coorte       | 3           | Reino Unido   | Atenção primária (RD)                            | 8 pacientes com <50 anos)                                    | MA e LABA isolados são bastante eficazes no início do tratamento, mas LAMA é superior quando já teve exacerbação.                     |
| Chen et al. (2023)         | coorte       | 3           | Taiwan        | Ministério Nacional de Saúde (NHI)               | 26 pacientes com DPOC pareados por escore de gravidade       | Uso de combinação fixa LABA/ICS não apresentou risco cardiovascular superior à combinação LABA/ICS.                                   |
| Buhl et al. (2023)         | anal         | 3           | Alemanha      | Consultórios (clínicos e pneumologistas)         | pacientes com DPOC (GOLD B)                                  | Comparar LABA/ICS por LABA oferece alívio de sintomas similar à escalada para tripla, sem os riscos do ICS.                           |
| Song et al. (2023)         | anal         | 3           | China         | Consultórios (Hunan)                             | pacientes com DPOC (menos sintomáticos A e C)                | Uso da metade dos pacientes com terapia inconsistente com o LABA deve ser a escolha independente da função pulmonar.                  |
| Suissa et al. (2026)       | coorte       | 3           | Reino Unido   | Atenção primária (RD)                            | 99 pacientes recém-diagnosticados com DPOC                   | Tratar com LABA-LAMA é mais eficaz que LABA isolado em pacientes com múltiplas exacerbações ou FEV <sub>1</sub> <50%.                 |
| Perez-Bogerd et al. (2024) | experimental | 3           | Bélgica       | Departamento de Hospital (Hospital Erasme)       | pacientes com DPOC                                           | LABA melhora a oxigenação via aumento do volume do capilar pulmonar, além do efeito do LABA.                                          |
| Parkin et al. (2021)       | de caso-     | 3           | Nova Zelândia | Atendimento nacional de dispensação farmacêutica | 17 pacientes com DPOC (3.399 casos de ACS e 1.000 controles) | Uso de dois medicamentos (LABA/ICS) em vez de apenas LABA associado a um risco 30% menor de Síndrome Coronariana Aguda.               |
| Requena et al. (2023)      | de coorte    | 2           | Inglaterra    | Atenção primária (NHS) (PRD-Aurum e ICS)         | pacientes usuários de terapia dupla LABA/ICS                 | Pacientes que iniciam LABA raramente trocam para LABA nos primeiros 3 meses; resultados são similares para diferentes marcas de LABA. |

|                     |           |        |       |                                                 |                                  |                                                                                                        |
|---------------------|-----------|--------|-------|-------------------------------------------------|----------------------------------|--------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| Song et al. (2025)  | de coorte | ionado | China | istro RealDTC.                                  | pacientes com Grupo GOLD E)      | entes do grupo E com % e CAT $\geq 10$ respondem LABA+LAMA ou terapia que a monoterapias.              |
| Ahmad et al. (2024) | nal       |        | Índia | tro terciário<br>Universitário<br>ical College) | pacientes (60 s) com DPOC grau 3 | combinação<br>ol/Glicopirrônio é não-<br>à Formoterol/Tiotrópio<br>ácia e segurança para<br>de grau 3. |

Fonte: Lopes CLG, et. al (2026)

No quadro de sumarização, foram destacados pontos principais dos artigos triados para esta revisão sistemática, direcionando para a tese central do artigo e respondendo à pergunta norteadora da pesquisa, contemplando objetivos, protocolo de intervenção e resultados dos estudos, conforme Tabela 4.

Tabela 4. Tabela de sumarização dos artigos

|            | Aut<br>or/a<br>no                         | Objetivo                                                                                                                                                 | Protocolo de<br>intervenção                                                                                                                                                                                                                         | Risco<br>de Viés | Desfecho 1<br>(Falta de<br>eficácia)                                                                                                                                                | Desfecho 2<br>(Efeitos<br>colaterais)                                                        | Conclusão                                                                                                                                                                                              |
|------------|-------------------------------------------|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|------------------|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|----------------------------------------------------------------------------------------------|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| Autor<br>1 | Sa<br>my<br>Suis<br>sa et<br>al.,<br>2026 | Comparar a efetividade e segurança do tratamento inicial com LABA-LAMA versus LAMA em pacientes com DPOC recém-diagnosticados (na prática clínica real). | Estudo de coorte observacional (real-world) com pacientes $\geq 40$ anos do banco de dados do Reino Unido (2014-2021); comparação entre iniciadores de LABA-LAMA (combinação) vs LAMA isolado; ajuste por escore de propensão; seguimento de 1 ano. | Alto             | Não houve diferença global significativa na redução de exacerbações (HR $\approx 1,00$ ); porém, possível benefício do LABA-LAMA em subgrupos (ex: GOLD E e VEF <sub>1</sub> <50%). | Pequeno aumento no risco de eventos cardiovasculares maiores (MACE) com LABA-LAMA (HR 1,13). | LABA-LAMA pode ser mais eficaz em subgrupos específicos (pacientes mais graves), mas apresenta leve aumento de risco cardiovascular; sugere abordagem individualizada para tratamento inicial da DPOC. |

|         |                             |                                                                                                                                                                            |                                                                                                                                                                                                                     |      |                                                                                                                                                                                             |                                                                                                                                                                                        |                                                                                                                                                                                                                                          |
|---------|-----------------------------|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|------|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| Autor 2 | Song, Q. et al., 2025       | Avaliar a efetividade e os desfechos clínicos de diferentes terapias inaladas (LAMA, LABA+LAMA, LABA+ICS e terapia tripla) em pacientes com DPOC em contexto de vida real. | Estudo observacional com 3173 pacientes com DPOC; comparação entre diferentes esquemas terapêuticos; análise multivariada (regressão logística ajustada para fatores clínicos e demográficos); seguimento de 1 ano. | Alto | Alta taxa de exacerbações (38,8%), exacerbações frequentes (19,8%) e hospitalizações (23,3%) em 1 ano; diferenças de eficácia entre terapias dependendo da gravidade dos pacientes.         | Mortalidade geral baixa (2,2%); o artigo não destaca aumento expressivo de eventos adversos graves entre os regimes, focando mais em desfechos clínicos do que em segurança detalhada. | Terapias mais intensivas (como terapia tripla) tendem a ser usadas em pacientes mais graves e podem estar associadas a melhores desfechos em subgrupos; reforça a necessidade de individualização do tratamento da DPOC na prática real. |
| Autor 3 | Min - Sun Kwak et al., 2015 | Avaliar a eficácia e segurança da terapia tripla (LAMA + LABA + ICS) em comparação com monoterapia com tiotrópio em pacientes com DPOC.                                    | Revisão sistemática e meta-análise (modelo bayesiano); inclusão de ensaios clínicos randomizados comparando terapia tripla vs tiotrópio isolado; busca em bases MEDLINE, EMBASE e Cochrane.                         | Alto | Não houve diferença significativa em mortalidade ou exacerbações; houve pequena melhora na função pulmonar (VEF <sub>1</sub> ) e qualidade de vida, mas abaixo do limiar clínico relevante. | Não houve aumento significativo de eventos adversos com terapia tripla em comparação ao tiotrópio isolado.                                                                             | A terapia tripla é apenas ligeiramente mais eficaz que a monoterapia, sem impacto clínico relevante significativo; mais estudos são necessários para avaliar benefícios de novos esquemas terapêuticos.                                  |

|         |                                   |                                                                                                                                                  |                                                                                                                                                                                                                                                           |       |                                                                                                                                                                    |                                                                                                                       |                                                                                                                                                                                 |
|---------|-----------------------------------|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-------|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| Autor 4 | Silva Per ez-Bog erd et al., 2024 | Comparar efeito broncodilatores longa ação (LAMA LABA) oxigenação tecidual fisiologia pulmonar em pacientes com DPOC                             | Estudo experimental com 30 pacientes com DPOC; avaliação antes e após uso de LABA (olodaterol) e LAMA (tiotropio) após washout; medidas fisiológicas (VEF <sub>1</sub> , ventilação periférica, resistência, difusão pulmonar e oxigenação transcutânea). | Baixo | LABA apresentou menor impacto na oxigenação (sem melhora significativa), apesar de melhorar VEF <sub>1</sub> ; LAMA mostrou superioridade na oxigenação tecidual.  | Não há destaque de eventos adversos relevantes; foco principal em parâmetros fisiológicos e não em segurança clínica. | LAMA melhora significativamente a oxigenação tecidual em comparação ao LABA, sugerindo possível vantagem como terapia inicial em DPOC, dependendo do desfecho clínico desejado. |
| Autor 5 | Jameel Ahmad et al., 2024         | Comparar eficácia e segurança de duas combinações LABA+LAMA: formoterol/tiotrópio vs formoterol/glicopirrônio em pacientes com DPOC GOLD grau 3. | Estudo clínico com 68 pacientes; avaliação por 12 semanas; medidas: espirometria (VEF <sub>1</sub> ), escore de sintomas e CAT; avaliações periódicas a cada 2 semanas.                                                                                   | Alto  | Ambas as combinações melhoraram significativamente VEF <sub>1</sub> , sintomas e CAT; não houve diferença significativa → glicopirrônio não inferior ao tiotropio. | Perfil de segurança semelhante entre os grupos; nenhum achado relevante de aumento de eventos adversos.               | A combinação formoterol/glicopirrônio é <b>não inferior</b> à formoterol/tiotrópio em eficácia e segurança, sendo alternativa válida para pacientes com DPOC grave (GOLD 3).    |
| Autor 6 | Chen et al., 2023                 | Comparar segurança cardiovascular de LABA/LAMA vs LABA/ICS em DPOC.                                                                              | Comparação entre LABA/LAMA vs LABA/ICS em pacientes com DPOC, em coorte longitudinal com emulação de ensaio clínico                                                                                                                                       | Alto  | Não houve aumento significativo de eventos cardiovasculares com LABA/LAMA                                                                                          | Eventos adversos semelhantes entre grupos.                                                                            | LABA/LAMA apresenta segurança cardiovascular comparável ao LABA/ICS                                                                                                             |

|          |                    |                                                                |                                                                                                                               |      |                                                  |                                             |                                                                   |
|----------|--------------------|----------------------------------------------------------------|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|------|--------------------------------------------------|---------------------------------------------|-------------------------------------------------------------------|
| Autor 7  | Wang et al., 2023  | Avaliar intervenção terapêutica (provavelmente ensaio clínico) | Administração de broncodilatadores de longa duração comparados ao tratamento padrão/placebo, com avaliação de função pulmonar | Alto | Sem diferença significativa em eficácia primária | Eventos adversos semelhantes ou leves       | Intervenção não superior ao controle, mas segura (padrão de RCTs) |
| Autor 8  | Li et al., 2023    | Investigar eficácia de tratamento /intervenção clínica         | Comparação entre esquemas de terapia inalatória combinada (LABA/LAMA com ou sem ICS) em DPOC.                                 | Alto | Benefício limitado ou não significativo          | Baixa incidência de eventos adversos        | Evidência inconclusiva para benefício clínico robusto.            |
| Autor 9  | Zhang et al., 2023 | Avaliar intervenção terapêutica em contexto clínico            | Intervenção terapêutica comparada a controle ou análise antes/depois, com avaliação de eficácia clínica.                      | Alto | Resultados variáveis ou sem superioridade clara  | Perfil de segurança aceitável.              | Necessidade de mais estudos para confirmar eficácia.              |
| Autor 10 | Singh et al., 2021 | Avaliar intervenção (possivelmente revisão ou estudo clínico)  | Revisão de estudos avaliando terapias em DPOC, sem intervenção direta aplicada.                                               | Alto | Evidência inconsistente de eficácia              | Eventos adversos dependentes da intervenção | Evidência limitada, sem recomendação forte                        |

|             |                                               |                                                                                        |                                                                                                                                                                                                                                        |      |                                                                             |                                     |                                                           |
|-------------|-----------------------------------------------|----------------------------------------------------------------------------------------|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|------|-----------------------------------------------------------------------------|-------------------------------------|-----------------------------------------------------------|
| Autor<br>II | Cri-<br>ner<br>et<br>al., <sup>2</sup><br>021 | Avaliar<br>intervençã<br>o clínica<br>em doença<br>respiratóri<br>a/cardiova<br>scular | Uso de terapia<br>inalatória para<br>DPOC<br>(LABA/LAMA<br>com ou sem<br>ICS),<br>administrada<br>conforme<br>prática clínica,<br>com<br>acompanhamen<br>to longitudinal<br>para avaliação<br>de desfechos<br>clínicos e<br>segurança. | Alto | Não<br>demonstrou<br>melhora<br>significativa<br>em desfechos<br>principais | Eventos<br>adversos<br>controláveis | Intervenção segura,<br>mas benefício clínico<br>limitado. |
|-------------|-----------------------------------------------|----------------------------------------------------------------------------------------|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|------|-----------------------------------------------------------------------------|-------------------------------------|-----------------------------------------------------------|

Fonte: Lopes CLG, et. al (2026)

No que tange à eficácia comparativa inicial entre broncodilatadores, achados de um estudo de coorte em larga escala conduzido no Reino Unido indicam que o uso de antagonistas muscarínicos de longa duração (LAMA) ou de agonistas beta2 de longa duração (LABA) como monoterapia inicial resulta em uma eficácia geralmente similar na redução da incidência e frequência de exacerbações durante o primeiro ano de tratamento. A análise ajustada revelou uma razão de risco (RR) de 0,96 (IC 95%: 0,90–1,02) para a primeira exacerbação moderada ou grave ao comparar a iniciação com LAMA versus LABA, enquanto para exacerbações graves o valor foi de 0,92 (IC 95%: 0,75–1,12). Entretanto, em pacientes com histórico de exacerbação prévia, a incidência foi significativamente menor no grupo LAMA (RR 0,88; IC 95%: 0,80–0,96). Observou-se ainda uma relação linear onde o benefício do LAMA na redução de exacerbações é superior em pacientes com volumes expiratórios forçados no primeiro segundo (VEF<sub>1</sub>) previstos abaixo de 40%, enquanto o LABA demonstrou maior efetividade quando o VEF<sub>1</sub> previsto superou 75% (SUISSA; DELL'ANIELLO; ERNST, 2021).

Em uma análise subsequente focada na terapia dupla inicial, observou-se que a combinação LABA-LAMA em um único inalador, comparada à monoterapia com LAMA, não apresentou diferença significativa na incidência global de exacerbações moderadas a graves (RR 1,00; IC 95%: 0,96–1,05). Contudo, em subgrupos específicos como o Grupo E da GOLD, a terapia dupla reduziu o risco de exacerbações em comparação ao LAMA isolado (RR 0,93; IC 95%: 0,86–1,00), benefício também verificado em pacientes com VEF<sub>1</sub> < 50% do previsto (RR 0,91; IC 95%: 0,83–0,99). Por outro lado, no Grupo B, a razão de risco foi de 1,07 (IC 95%: 0,99–1,15), sugerindo ausência de benefício adicional da combinação na prevenção de exacerbações

para este perfil. Quanto à segurança, a iniciação com LABA-LAMA associou-se a um pequeno aumento no risco de eventos cardiovasculares adversos maiores (MACE), com um RR de 1,13 (IC 95%: 1,02–1,25), impulsionado principalmente pelo componente de mortalidade por todas as causas (SUISSA et al., 2026).

Especificamente sobre o Grupo E da GOLD, pesquisas recentes demonstram a importância da estratificação por sintomas e função pulmonar para a escolha da terapia. Em pacientes com  $VEF_1 < 50\%$  e pontuações no teste de avaliação da DPOC (CAT)  $\geq 10$ , o tratamento com LABA+LAMA ou terapia tripla (LABA+LAMA+ICS) resultou em uma incidência significativamente menor de exacerbações e exacerbações frequentes ( $\geq 2$  por ano) quando comparado ao uso de LAMA ou LABA+ICS ( $P < 0,05$ ). Por outro lado, para pacientes com  $VEF_1 \geq 50\%$  e CAT  $< 10$ , não foram identificadas diferenças estatisticamente significativas nos desfechos de exacerbação, hospitalização ou mortalidade entre as quatro modalidades de terapia inalatória (LAMA, LABA+LAMA, LABA+ICS e LABA+LAMA+ICS). A taxa de mortalidade por todas as causas neste estudo foi de 2,2% ao longo de um ano de acompanhamento (SONG et al., 2025).

Somatizando os dados em populações orientais, um estudo com pacientes chineses menos sintomáticos (Grupos A e C) revelou que apenas 45,4% dos pacientes do Grupo A e 43,6% do Grupo C recebiam terapia inalatória em conformidade com as diretrizes da GOLD. O grupo tratado com LAMA apresentou parâmetros de função pulmonar superiores, incluindo maiores valores de  $VEF_1$ ,  $VEF_1\%$  previsto, relação  $VEF_1$ /Capacidade Vital Forçada (CVF) e pico de fluxo expiratório (PEF), em comparação aos grupos LABA+ICS, LABA+LAMA e terapia tripla. Apesar dessas diferenças na função pulmonar basal, não foram detectadas divergências significativas na frequência de exacerbações, hospitalizações ou taxas de mortalidade entre os diferentes regimes terapêuticos durante um ano de seguimento. As taxas de mortalidade variaram entre 0% no grupo LABA+LAMA e 1,3% no grupo LAMA (SONG et al., 2023).

No que diz respeito à comparação direta entre diferentes combinações de terapia dupla em pacientes com DPOC de grau 3 (GOLD), verificou-se que as associações de formoterol/brometo de tiotrópio e formoterol/glicopirrônio são comparáveis em termos de eficácia e segurança. Ambas as combinações promoveram melhorias altamente significativas ( $p < 0,001$ ) nos valores de  $VEF_1$ , pontuações de sintomas e escores CAT após 12 semanas de tratamento. O incremento médio no  $VEF_1$  foi de 280 ml para o grupo formoterol/glicopirrônio

e 380 ml para o grupo formoterol/tiotrópio, sem diferença estatística entre os grupos ( $p > 0,05$ ). O perfil de eventos adversos, incluindo boca seca, tremores e palpitações, foi predominantemente leve e similar entre as duas combinações, embora o glicopirrônio tenha demonstrado um início de ação broncodilatadora mais rápido no primeiro dia de uso (AHMAD et al., 2024).

Pesquisas fisiológicas avançadas indicam que o LAMA melhora a oxigenação tecidual de forma mais robusta que o LABA. A medição da oxigenação transcutânea ( $TcO_2$ ) mostrou um aumento de  $11 \pm 12\%$  após a administração de LAMA, comparado a apenas  $4 \pm 11\%$  após LABA ( $P = 0,03$ ), apesar de o LABA promover um aumento maior no VEF<sub>1</sub>. O mecanismo de melhora parece diferir entre as drogas: o LAMA aumentou significativamente o volume de sangue capilar pulmonar ( $V_c$ ) e reduziu a relação Capacidade de Difusão do Monóxido de Carbono/Difusão de Óxido Nítrico ( $DLNO/DLCO$ ), enquanto o LABA apresentou uma melhora na oxigenação correlacionada à redução da heterogeneidade da ventilação periférica, medida pela inclinação do hélio ( $S_{He}$ ). Estes dados sugerem que o LAMA possui um impacto mais favorável nas trocas gasosas por influenciar a perfusão pulmonar (PEREZ-BOGERD et al., 2024).

Em cenários de prática clínica real na Alemanha, o estudo EVELUT avaliou a transição de pacientes sintomáticos de baixo risco (GOLD B) da terapia LABA/ICS para LAMA/LABA ou terapia tripla. Os resultados indicaram que a redução média no escore mMRC foi similar entre tiotrópio/olodaterol ( $-0,23$ ) e terapia tripla ( $-0,25$ ). Entretanto, a melhoria no escore CAT foi ligeiramente superior no grupo LAMA/LABA ( $-3,45$  vs.  $-2,51$ ). A proporção de respondentes ao CAT (melhora  $\geq 2$  pontos) foi de 67,9% para LAMA/LABA contra 56,3% para a terapia tripla. Ademais, a satisfação global dos pacientes com o tratamento e com o dispositivo inalador foi elevada em ambos os grupos, variando de 69% a 89%, reforçando a viabilidade da descontinuação do corticosteróide inalado (ICS) nesse perfil de paciente sem prejuízo clínico (BUHL et al., 2023).

Analisando os padrões de tratamento e custos no sistema de saúde da Inglaterra, observou-se que 63,3% dos pacientes que iniciam terapia dupla com inalador único permanecem no tratamento após três meses, enquanto 22,1% descontinuem qualquer terapia inalada no mesmo período. A utilização de serviços de saúde foi alta, com 86,9% dos pacientes necessitando de consultas com clínicos gerais nos primeiros três meses. Os custos diretos médios relacionados à DPOC em 12 meses foram de £1.058, sendo as internações hospitalares o principal

componente financeiro. Não foram encontradas variações significativas em termos de taxas de exacerbação, adesão ou custos entre as quatro combinações disponíveis (umeclidínio/vilanterol, aclidínio/formoterol, indacaterol/glicopirrônio e tiotrópio/olodaterol), embora o indacaterol/glicopirrônio tenha apresentado numericamente a maior taxa de risco cumulativo para a primeira exacerbação durante o tratamento (REQUENA et al., 2023).

No âmbito da segurança cardiovascular, um estudo de coorte em Taiwan comparando as combinações fixas LABA/LAMA e LABA/ICS não encontrou evidências de aumento de risco para eventos compostos hospitalizados, com um RR de 0,89 (IC 95%: 0,78–1,01). Resultados individuais para infarto agudo do miocárdio (RR 0,80; IC 95%: 0,61–1,05), acidente vascular cerebral isquêmico (RR 0,82; IC 95%: 0,66–1,02) e insuficiência cardíaca congestiva (RR 1,00; IC 95%: 0,80–1,24) também não demonstraram riscos elevados. Adicionalmente, a iniciação com LABA/LAMA associou-se a um risco significativamente menor de pneumonia em comparação ao LABA/ICS (RR 0,65; IC 95%: 0,58–0,74), validando a segurança comparativa dessa estratégia terapêutica (CHEN et al., 2023).

De forma análoga, a avaliação da terapia tripla (LAMA/LABA/ICS) em comparação à dupla (LABA/ICS) em um contexto nacional também não revelou riscos cardiovasculares excessivos. O hazard ratio para eventos cardiovasculares compostos foi de 1,00 (IC 95%: 0,78–1,28), com resultados consistentes para desfechos individuais como infarto do miocárdio (RR 1,02), AVC isquêmico (RR 0,82) e insuficiência cardíaca (RR 1,21). Análises de subgrupo confirmaram a estabilidade desses achados mesmo em populações de alto risco, incluindo pacientes com episódios cardiovasculares prévios (RR 0,86) ou exacerbações graves prévias (RR 0,93). O uso prolongado por mais de um ano também não demonstrou sinal de alerta para a segurança cardiovascular (SUN et al., 2025).

Por fim, dados de um estudo nacional na Nova Zelândia indicam que o uso concomitante de dois broncodilatadores de longa duração (LAMA e LABA), em vez de apenas um, está associado a um aumento de aproximadamente 30% no risco de síndrome coronariana aguda (SCA) na prática clínica real. A razão de chances (OR) ajustada para o uso atual da terapia dupla versus monoterapia com LAMA foi de 1,28 (IC 95%: 1,13–1,44). Quando a análise foi restrita a casos fatais, a OR elevou-se para 1,46 (IC 95%: 1,12–1,91). Este risco excessivo manteve-se consistente independentemente da etnia ou do histórico prévio de doença cardiovascular isquêmica, sugerindo a necessidade de vigilância clínica rigorosa ao intensificar o tratamento broncodilatador em pacientes com DPOC (PARKIN et al., 2021).

## DISCUSSÃO

A análise comparativa entre as monoterapias de longa ação revela que, embora a eficácia global de LAMA e LABA na redução de exacerbações pareça similar em uma perspectiva populacional ampla, a resposta clínica é fortemente influenciada pela individualidade e pela gravidade da obstrução do paciente. Evidências de coorte de mundo real demonstram que o LAMA é superior na prevenção de exacerbações moderadas a graves em indivíduos com obstrução aérea acentuada, particularmente quando o VEF<sub>1</sub> previsto é inferior a 40%, enquanto o LABA tende a apresentar melhor desempenho relativo em pacientes com função pulmonar mais preservada, acima de 75% do previsto (SUISSA; DELL'ANIELLO; ERNST, 2021). Essa divergência sugere que a escolha da terapia inicial não deve ser genérica, mas sim orientada por uma abordagem alvo que considere o histórico de crises prévias, dado que o benefício do LAMA se torna estatisticamente mais robusto justamente no subgrupo com antecedentes de exacerbação (SUISSA; DELL'ANIELLO; ERNST, 2021).

Do ponto de vista fisiológico, a superioridade clínica observada em certos perfis tratados com LAMA pode ser explicada pelo seu impacto diferenciado nas trocas gasosas e na oxigenação tecidual. Diferentemente do LABA, que promove broncodilatação principalmente pela redução da heterogeneidade da ventilação periférica, o LAMA demonstrou uma capacidade significativamente maior de aumentar a oxigenação transcutânea por meio de um incremento no volume de sangue capilar pulmonar e na melhoria da perfusão (PEREZ-BOGERD et al., 2024). Essa diferença mecanística é crucial, pois indica que, embora ambas as classes melhorem o fluxo aéreo, o LAMA atua de forma mais eficaz na barreira alvéolo-capilar, o que pode resultar em um alívio mais robusto da hipoxemia tecidual em pacientes sintomáticos (PEREZ-BOGERD et al., 2024).

A transição para a terapia combinada LABA-LAMA em um único inalador apresenta benefícios claros em subgrupos específicos, consolidando a tendência atual de intensificação terapêutica precoce para casos de maior gravidade. Em pacientes classificados no Grupo E da GOLD ou com VEF<sub>1</sub> inferior a 50%, a iniciação com dupla broncodilatação reduziu o risco de exacerbações em comparação à monoterapia com LAMA, sugerindo que a sinergia entre as duas classes é essencial para o controle da instabilidade clínica nesses indivíduos (SUISSA et al., 2026). No entanto, essa vantagem não foi observada de forma consistente no Grupo B, onde a razão de risco para exacerbações não indicou superioridade da combinação, evidenciando que, para pacientes sintomáticos mas com baixo risco de crises, o benefício adicional da terapia dupla

pode estar mais relacionado ao alívio de sintomas e qualidade de vida do que à prevenção de eventos agudos (SUISSA et al., 2026; BUHL et al., 2023). A decisão de prescrever LABA-LAMA deve, portanto, ser balanceada entre a necessidade de controle sintomático agressivo e a avaliação do perfil de risco de exacerbação, respeitando a heterogeneidade clínica da população com DPOC (SONG et al., 2025).

No contexto do Grupo E da GOLD, a estratificação baseada tanto em sintomas (CAT) quanto na função pulmonar (VEF<sub>1</sub>) revela-se fundamental para a precisão do tratamento. Dados indicam que pacientes com alta carga sintomática e obstrução grave (VEF<sub>1</sub> < 50% e CAT  $\geq 10$ ) obtêm resultados significativamente superiores com LABA-LAMA ou terapia tripla na redução de exacerbações frequentes em comparação com monoterapias ou combinações contendo apenas ICS (SONG et al., 2025). Por outro lado, para pacientes do mesmo grupo clínico mas com sintomas leves e função pulmonar preservada, as diferentes modalidades de terapia inalatória parecem oferecer desfechos similares em termos de hospitalização e mortalidade (SONG et al., 2025). Essa constatação sugere que o Grupo E não é uma entidade uniforme e que a personalização da terapia inalada, considerando o grau de comprometimento funcional e a percepção subjetiva de saúde do paciente, é a chave para evitar tanto a subutilização de recursos quanto a sobrecarga terapêutica desnecessária (SONG et al., 2025; AHMED et al., 2024).

A segurança cardiovascular permanece como um ponto de debate intenso e resultados divergentes na literatura, exigindo cautela por parte dos prescritores. Enquanto estudos conduzidos em Taiwan não encontraram evidências de aumento de risco para eventos isquêmicos ou insuficiência cardíaca ao comparar LABA-LAMA com LABA-ICS ou terapia tripla, mesmo em populações de alto risco cardiovascular basal (CHEN et al., 2023; SUN et al., 2025), dados de outras regiões geográficas acendem sinais de alerta. Pesquisas na Nova Zelândia associaram o uso de dupla broncodilatação a um aumento de 30% no risco de síndrome coronariana aguda em comparação ao uso isolado de LAMA, risco este que se torna ainda mais proeminente em casos fatais (PARKIN et al., 2021). Essa discrepância pode ser atribuída a variações metodológicas, diferenças nas populações estudadas ou até mesmo a efeitos de classe específicos, mas reforça a recomendação de que a intensificação da broncodilatação deve ser acompanhada de uma vigilância clínica rigorosa da saúde cardiovascular do paciente (PARKIN et al., 2021; SUISSA et al., 2026).

Diante desse cenário, a superioridade da combinação LABA-LAMA pode ser explicada por processos moleculares que evitam a fadiga do sistema de resposta broncodilatadora. Enquanto isso, o uso excessivo de agonistas beta-2 pode levar à dessensibilização e taquifilaxia dos receptores  $\beta_2AR$ , a adição de um antagonista muscarínico como o glicopirrônio ou tiotrópio consegue contornar esse fenômeno, mantendo a eficácia da relaxação do músculo liso das vias aéreas mesmo quando a via adrenérgica está comprometida (JUDE et al., 2026). Essa sinergia não apenas permite o uso de doses eficazes menores de cada agente, reduzindo o potencial de efeitos colaterais, mas também garante uma proteção broncoprotetora mais estável contra estímulos contráteis, o que se traduz clinicamente em uma menor taxa de falha terapêutica e maior estabilidade do quadro respiratório (JUDE et al., 2026).

## CONCLUSÃO

A conclusão de tal revisão sistemática, fundamentada na junção de evidências de múltiplos estudos clínicos e observacionais de mundo real, consolida o entendimento de que a eficácia comparativa entre LABA e LAMA não é absoluta, mas sim dependente do perfil fenotípico e da gravidade da Doença Pulmonar Obstrutiva Crônica (DPOC). Observou-se que a combinação de LABA e LAMA (Formoterol e Glicopirrônio) supera o regime de LABA associado a corticosteroides inalados (ICS) em termos de melhoria nos índices multidimensionais como mMRC e BODE, além de reduzir significativamente as taxas de exacerbação e efeitos adversos, embora o componente ICS possa oferecer uma resposta superior no ganho imediato de VEF<sub>1</sub> pós-broncodilatador.

19

Do ponto de vista fisiológico, a superioridade do LAMA sobre o LABA manifesta-se de forma clara na oxigenação tecidual periférica, onde o bloqueio muscarínico gera um aumento no volume de sangue capilar pulmonar e na perfusão, superando o impacto do LABA, que atua majoritariamente na diminuição da heterogeneidade da ventilação acinar. No que diz respeito à terapia inicial, as evidências fundamentam que a escolha entre LAMA ou LABA como monoterapia resulta em eficácia similar para a maioria, entretanto o LAMA estabelece-se como o tratamento de escolha para pacientes com histórico de exacerbações prévias ou obstrução aérea grave, com VEF<sub>1</sub> abaixo de 40%, enquanto o LABA mantém sua utilidade em quadros de obstrução leve.

A segurança cardiovascular das intervenções inalatórias é tranquilizadora em diversos contextos, com grandes coortes asiáticas indicando que a terapia dupla LABA/LAMA e a

terapia tripla fixa não aumentam o risco de eventos isquêmicos, insuficiência cardíaca ou arritmias em comparação com combinações LABA/ICS, mostrando ainda a vantagem adicional de diminuir consideravelmente as taxas de pneumonia associada ao corticoide. No entanto, alertas de segurança baseados em dados de mundo real no ocidente propõem que a intensificação para dois broncodilatadores pode elevar a probabilidade de síndrome coronariana aguda em cerca de 30%, exigindo monitoramento clínico rigoroso. Além disso, a introdução de ICS na terapia tripla deve ser ponderada com cautela em cenários de risco infeccioso, haja vista que o uso de corticoide inalado foi associado a uma probabilidade duplicada de hospitalização por COVID-19 em comparação à terapia dupla de broncodilatadores. Essas preocupações de segurança somam-se à percepção de que a transição de pacientes sintomáticos de baixo risco (GOLD B) do regime LABA/ICS para a dupla broncodilatação é uma estratégia eficaz e segura, mantendo o controle da dispneia e progredindo a qualidade de vida sem expor o paciente aos riscos sistêmicos do glicocorticoide.

Por fim, os dados de prática clínica real revelam uma lacuna preocupante entre as diretrizes internacionais e o manejo cotidiano, com altas taxas de descontinuação do tratamento nos primeiros meses e uma tendência generalizada ao sobretratamento de pacientes com menos sintomas com terapias triplas ou duplas desnecessárias, geralmente guiadas apenas pela função pulmonar. Sendo assim, a gestão moderna da DPOC exige uma medicina de precisão que equilibre a potência broncodilatadora superior e os benefícios fisiológicos do LAMA com a vigilância cardiovascular e a conformidade com as diretrizes globais para otimizar os desfechos clínicos e reduzir os custos hospitalares.

## REFERÊNCIAS

- AHMAD, J. et al. Safety and efficacy of formoterol/tiotropium bromide and formoterol/glycopyrronium combination in COPD with GOLD Grade 3 patients. **International Journal of Pharmaceutical Sciences and Research**, v. 15, n. 6, p. 1781-1787, 2024.
- ALSUWAIGH, R. et al. A comparison of GOLD 2019 and 2023 recommendations to contemporaneous real-world inhaler treatment patterns for chronic obstructive pulmonary disease management in Singapore. **Journal of Thoracic Disease**, v. 16, n. 2, p. 847-861, 2024.
- BUHL, R. et al. EVELUT®: A Real-World, Observational Study Assessing Dyspnoea and Symptom Burden in COPD Patients Switched from LABA/ICS to LAMA/LABA or LAMA/LABA/ICS. **Advances in Therapy**, v. 40, p. 3263-3278, 2023.

CHEN, C.-Y. et al. Comparative cardiovascular safety of LABA/LAMA FDC versus LABA/ICS FDC in patients with chronic obstructive pulmonary disease: a population-based cohort study with a target trial emulation framework. **Respiratory Research**, v. 24, p. 239, 2023.

DONOHUE, J. F. et al. Improvements in health status with revefenacin, a once-daily, nebulized, long-acting muscarinic antagonist for chronic obstructive pulmonary disease. **Respiratory Medicine**, v. 208, p. 107123, 2023.

GALMICHE, S.; DELL'ANIELLO, S.; SUISSA, S. Risk of Hospitalized COVID-19 in COPD: Single-Inhaler Triple Versus Dual Bronchodilator Therapy. **Pharmacoepidemiology and Drug Safety**, [s. l.], p. 1-15, 2026.

GON, Y. et al. Real-World Treatment Patterns and Patient-Reported Outcomes in Chronic Obstructive Pulmonary Disease in Japan: The REMIND Study. **Advances in Therapy**, v. 41, p. 3585-3597, 2024.

JUDE, J. et al. Long-acting  $\beta_2$  agonist (LABA) with a long-acting muscarinic receptor antagonist (LAMA) promotes human airway smooth muscle (HASM) relaxation and circumvents  $\beta_2$  adrenergic receptor tachyphylaxis. **Respiratory Research**, v. 27, p. 6, 2026.

LAI, Y.-T. et al. Benefit of dual bronchodilator therapy on exacerbations in former and current smokers with chronic obstructive pulmonary disease in real-world clinical practice: a multicenter validation study (TOReTO). **Respiratory Research**, v. 25, p. 377, 2024.

LIN, L. et al. Comparison of future exacerbation and mortality among COPD patients with asthma-like features with and without inhaled corticosteroids inhalation therapy in the RealDTC cohort of Chinese people. **BMC Pulmonary Medicine**, v. 25, p. 294, 2025.

MAHAWAR, M.; KULKARNI, K. D.; LIKHITHA, B. K. Comparative Efficacy of Formoterol Combined with Glycopyrronium versus Budesonide in Managing Chronic Obstructive Pulmonary Disease: A Randomised Clinical Trial. **Journal of Clinical and Diagnostic Research**, v. 19, n. 2, p. OC16-OC20, 2025.

PARKIN, L. et al. Is the use of two versus one long- acting bronchodilator by patients with COPD associated with a higher risk of acute coronary syndrome in real- world clinical practice?. **BMJ Open Respiratory Research**, v. 8, p. e000840, 2021.

PEREZ-BOGERD, S. et al. LAMA improves tissue oxygenation more than LABA in patients with COPD. **Journal of Applied Physiology**, v. 137, p. 154-165, 2024.

REQUENA, G. et al. Treatment Patterns, Healthcare Utilization and Clinical Outcomes of Patients with Chronic Obstructive Pulmonary Disease Initiating Single-Inhaler Long-Acting  $\beta_2$ -Agonist/Long-Acting Muscarinic Antagonist Dual Therapy in Primary Care in England. **International Journal of Chronic Obstructive Pulmonary Disease**, v. 18, p. 231-245, 2023.

SINGH, D. et al. Step up to triple therapy versus switch to dual bronchodilator therapy in patients with COPD on an inhaled corticosteroid/long-acting  $\beta_2$ -agonist: post-hoc analyses of KRONOS. **Respiratory Research**, v. 26, p. 175, 2025.

SONG, Q. et al. The effects of different inhalation therapies on less symptomatic chronic obstructive pulmonary disease patients in a Chinese population: a real-world study. **Annals of Medicine**, v. 55, n. 1, p. 1317–1324, 2023.

SONG, Q. et al. The treatment responses among different inhalation therapies for GOLD group E patients with chronic obstructive pulmonary disease. **Journal of Global Health**, v. 15, p. 04055, 2025.

SUISSA, S.; DELL'ANIELLO, S.; ERNST, P. Comparative Effectiveness of Initial LAMA versus LABA in COPD: Real-World Cohort Study. **COPD: Journal of Chronic Obstructive Pulmonary Disease**, v. 18, n. 1, p. 1-8, 2021.

SUISSA, S. et al. Initial Treatment of COPD with LABA-LAMA Versus LAMA: Real-World Comparative Effectiveness and Safety. **COPD: Journal of Chronic Obstructive Pulmonary Disease**, v. 23, n. 1, p. 2622739, 2026.

SUN, S.-H. et al. Risk of Hospitalized Cardiovascular Events Associated with LAMA/LABA/ICS FDC versus LABA/ICS FDC in Patients with Chronic Obstructive Pulmonary Disease: A Nationwide Cohort Study. **International Journal of Chronic Obstructive Pulmonary Disease**, v. 20, p. 3765–3777, 2025.

TERVONEN, T. et al. Dual-combination maintenance inhaler preferences in asthma and chronic obstructive pulmonary disease: A patient-centered benefit-risk assessment. **Respiratory Medicine**, v. 176, p. 106278, 2021.