

O uso dos corticosteróides em períodos curto e longo nas exacerbações da Doença Pulmonar Obstrutiva Crônica: uma revisão de literatura**The use of corticosteroids in short and long periods in exacerbations of Chronic Obstructive Pulmonary Disease: a literature review**

DOI:10.34119/bjhrv3n4-359

Recebimento dos originais: 20/07/2020

Aceitação para publicação: 28/08/2020

Diego Handeri Hermes

Graduação em Medicina, pela Pontifícia Universidade Católica de Minas Gerais

Instituição: PUC MG

Endereço: Rua do Rosário, 1081, Bairro Angola - Betim, Minas Gerais, CEP: 32604-115

E-mail: diegohanderi@gmail.com

Sersie Lessa Antunes Costa Almeida

Médica formada pela Pontifícia Universidade Católica de Minas Gerais

Instituição: PUC MG

Endereço: Rua do Rosário, 1081, Bairro Angola – Betim, MG, CEP: 32604-115

E-mail: sersie.almeida@sga.pucminas.br

Ana Luíza Reis Amaral

Graduação em Medicina, pela Universidade do Vale do Sapucaí

Instituição: UNIVÁS

Endereço: Av Alfredo Custódio de Paula, 320, Bairro Santa Helisa - Pouso Alegre, Estado, CEP: 37550-000

E-mail: analuizamaralr@gmail.com

Edivanei Siqueira da Silva

Graduação em Medicina, pelo Centro Universitário São Lucas (UniSL)

Instituição: UniSL

Endereço: Rua Alexandre Guimarães, 1927, Bairro Areal, Porto Velho - Rondônia, CEP: 76805-846

E-mail: edivanei_ap@hotmail.com

Julia Demichelli Silva Bubani

Graduação em Medicina, pelo Centro Universitário de Belo Horizonte

Instituição: UNI-BH

Endereço: Avenida Professor Mário Werneck, 1685 - Buritis, Belo Horizonte - MG, CEP: 30575-180

E-mail: juliabubani@gmail.com

Laura Valério dos Reis

Graduação em Medicina, pela Universidade Potiguar (UnP)
Instituição: Universidade Potiguar
Endereço: Av. Senador Salgado Filho, 1610, Bairro Lagoa Nova - Natal, Rio Grande do Norte,
CEP:59056000
E-mail: lauravreiss@gmail.com

Luiza Barbosa Brito

Médica, pela Universidade José do Rosário Vellano (Unifenas - Alfenas)
Instituição: Prefeitura Municipal de Três Pontas - Minas Gerais
Endereço: Rodovia MG-179, Km 0 - Alfenas, Minas Gerais
E-mail: luizabbrito18@hotmail.com

Luiza Lacerda Teixeira

Graduação em Medicina, pela Universidade do Vale do Sapucaí
Instituição: UNIVÁS
Endereço: Av Alfredo Custódio de Paula, 320, Bairro Santa Helisa - Pouso Alegre, Minas Gerais,
CEP: 37550-000
E-mail: luizalacerdat@hotmail.com

Mirella Marques Freire

Graduação em medicina, pela Pontifícia Universidade Católica de Minas Gerais
Instituição: PUC-MG
Endereço: Rua do Rosário, 1081, Bairro Angola – Betim, MG, CEP: 32604-115
E-mail: mirella5marquesfreire@gmail.com

João Paulo da Rocha Santos

Graduação em medicina, pela Pontifícia Universidade Católica de Minas Gerais
Instituição: PUC MG
Endereço: Rua do Rosário, 1081, Bairro Angola - Betim, Minas Gerais, CEP: 32604-115
E-mail: joaopaulorochasantos@gmail.com

RESUMO

A doença pulmonar obstrutiva crônica (DPOC) é uma desordem decorrente da diminuição crônica do fluxo expiratório de ar e possui como sintomas principais tosse, expectoração e dispnéia. Pode cursar com exacerbações, que são um agravamento agudo dos sintomas respiratórios que necessita de tratamento rápido e eficiente, principalmente com corticosteróides. **RESULTADOS:** Dentre os estudos, observou-se que a administração de corticóides em exacerbações aumenta o volume expiratório forçado no primeiro segundo e reduz a probabilidade de falha no tratamento. Alguns artigos evidenciaram que não há vantagem no uso corticosteróides orais além de 5 dias nos pacientes exacerbados. **DISCUSSÃO:** A administração de corticosteróides em pacientes com exacerbações na DPOC reduz o tempo de hospitalização e a probabilidade de falha no seu tratamento. Ademais, o tempo de uso de corticóide sistêmico (5 dias versus 14 dias) não mostra vantagem do longo período em relação ao curto, visto que não influencia significativamente no intervalo entre novas exacerbações e na ocorrência de outros efeitos adversos. **CONCLUSÃO:** Ainda que necessitem de mais estudos sobre o tema, sabe-se que a escolha do fármaco e a via de administração são estabelecidos de forma individualizada e a duração do tratamento deve ocorrer em um período de 5 a 7 dias.

Palavras-chave: doença pulmonar obstrutiva crônica, exacerbação dos sintomas, corticosteróides.

ABSTRACT

INTRODUCTION: Chronic obstructive pulmonary disease (COPD) is a pathology resulting from the chronic decrease in the expiratory air flow and its main symptoms are cough, sputum and dyspnea. It can be accompanied by exacerbations, an acute worsening of respiratory symptoms that requires rapid and efficient treatment, especially with corticosteroids. **RESULTS:** Among the studies found, it was observed that the administration of corticosteroids in exacerbations improves forced expiratory volume in one second and reduces the probability of treatment failure. **DISCUSSION:** The administration of corticosteroids to patients with exacerbations, reduces hospitalization time and the probability of failure in your treatment. In addition, the time of using systemic corticosteroids (5 days x 14 days) does not show an advantage of the long period in relation to the short period, since it does not significantly influence the interval between new exacerbations and the occurrence of adverse effects. **CONCLUSION:** Although more studies and updates on the subject need to be made, it is known that the choice of the drug and the route of administration are individually determined and the duration of treatment should occur in a period of 5 to 7 days.

Keywords: chronic obstructive pulmonary disease, exacerbation of symptoms, corticosteroids.

1 INTRODUÇÃO

A Doença Pulmonar Obstrutiva Crônica (DPOC) é um problema de saúde pública mundial e é responsável por cerca de 300 milhões de mortes anualmente, e com a tendência ascendente da mortalidade, estima-se que em 2060 serão 5,6 milhões de mortes por ano no mundo. No Brasil a prevalência estimada é de 7,3 milhões e de acordo com o estudo Proyecto Latinoamericano de Investigación en Obstrucción Pulmonar (PLATINO), em 2005, 15,8% da população da cidade de São Paulo tinha a doença (GOLD, 2020; MENEZES AMB *et al*, 2005).

A DPOC é caracterizada pela limitação crônica do fluxo expiratório de ar e ocorre principalmente pela exposição a partículas e a gases nocivos que geram a inflamação das vias aéreas e do parênquima do pulmão, o que ao longo do tempo modifica a estrutura pulmonar. Nesse contexto, o tabagismo representa o fator de risco mais relacionado com a doença e o mais estudado, constituindo o perfil epidemiológico dos pacientes com DPOC: homens com mais de 40 anos tabagistas ou com história prévia de tabagismo. Quase 50% das pessoas que fumam desenvolvem a DPOC em algum momento durante a vida (GOLD,2020).

Em relação à etiopatogenia, há interação de fatores de risco ambientais e individuais para o desenvolvimento da Doença Pulmonar Obstrutiva Crônica. Além do tabaco, a exposição ocupacional a poeiras de produtos orgânicos e inorgânicos; e a exposição a partículas de combustão de biomassa também são fatores ambientais importantes. Entre os fatores individuais, é importante destacar a influência genética; os problemas do crescimento e desenvolvimento do pulmão; a história de

hipersensibilidade pulmonar e infecções respiratórias recorrentes; e a de deficiência da alfa-1 antitripsina (GOLD, 2020).

Os sintomas mais característicos desta doença são a tosse crônica, a expectoração e a dispneia, que, somados à presença dos fatores de risco relacionados, sugerem fortemente o diagnóstico. Para confirmação é realizada espirometria, teste respiratório que demonstra a obstrução do fluxo expiratório persistente, com expiração forçada após a aplicação do broncodilatador: volume expiratório forçado em 1 segundo/capacidade vital forçada $< 0,7$ (VEF1/CVF $< 0,7$) (WALTERS JAE *et al*, 2018).

Além disso, a Doença Pulmonar Obstrutiva Crônica pode cursar com exacerbações, que são definidas como um agravamento agudo dos sintomas respiratórios que resulta em terapia adicional. As exacerbações são causadas por vírus respiratórios em 40% das vezes. Esses eventos podem ser classificados como leve (tratado apenas com broncodilatadores de ação curta), moderado (tratado com broncodilatadores de ação curta mais antibióticos e/ ou corticosteróides orais) ou grave (o paciente requer hospitalização ou ida à emergência em hospital) (FERNANDES FLA, *et al.*, 2017; GOLD, 2020).

As ações dos glicocorticóides sobre a biologia celular e seus efeitos anti-inflamatórios e imunossuppressores fizeram deles instrumentos fundamentais no tratamento de diversas alterações inflamatórias agudas e crônica, bem como em doenças autoimunes e hematológicas (DALEY-YATES PT, 2015).

Os corticosteróides (glicocorticóides) sistêmicos, como prednisolona, prednisona e cortisona, são comumente usados no tratamento de pacientes com exacerbações na Doença Pulmonar Obstrutiva Crônica (WALTERS JAE *et al*, 2018). Isso porque essas medicações diminuem o tempo de recuperação e melhoram a função pulmonar e a oxigenação, bem como diminuem o risco de recidiva precoce, a falha de tratamento e o tempo de hospitalização (GOLD, 2020).

Além disso, é importante destacar, que mesmo com a importância do tratamento para esta doença, no Brasil, muitos pacientes não recebem a terapia adequada. Segundo o estudo PLATINO (2014), em São Paulo, 83,3% dos indivíduos diagnosticados não estavam recebendo tratamento farmacológico (MOREIRA GL *et al*, 2014).

Apesar de sua grande importância na prática clínica, o uso de corticóide possui risco de efeitos indesejáveis. Dentre eles, perda de massa muscular, conjuntiva e óssea, hipertensão arterial, hipercolesterolemia, fragilidade capilar, estrias cutâneas e catarata (LIU D *et al*, 2013).

Dessa forma, o objetivo deste artigo é discutir e comparar os resultados encontrados na literatura em relação ao uso dos corticosteróides sistêmicos por sete dias ou menos e por mais de sete

dias na exacerbação aguda da Doença Pulmonar Obstrutiva Crônica (DPOC), por meio de uma revisão narrativa da literatura.

2 RESULTADOS E DISCUSSÃO

A administração de corticosteróides em pacientes com exacerbações agudas da Doença Pulmonar Obstrutiva Crônica pareceu reduzir o tempo de hospitalização e a probabilidade de falha no tratamento, além de aumento no VEF1, com base em evidências de ensaios clínicos controlados por placebo (SINGH, 2002).

A mudança na espirometria a partir da administração de corticóides foi evidenciada no estudo “Effect of systemic glucocorticoids on exacerbations of chronic obstructive pulmonary disease”. No primeiro dia de observação, a máxima alteração na VEF1 foi de 0.120L, sendo que uma diferença significativa persistiu durante os três dias seguintes. Após duas semanas, entretanto, não foi notada diferença entre no VEF1 entre os pacientes que receberam corticóide e aqueles que receberam o placebo. A taxa de melhora na VEF1 de pacientes tratados com corticosteróides, portanto, foi mais rápida nesse estudo, quando comparada à daqueles que utilizaram o placebo (SINGH et al, 2002).

Não há evidências sugerindo um benefício dos esteróides que durem além dos primeiros 5 dias de terapia ou da internação imediata no hospital. A terapia de esteroides orais por mais de 2 semanas não parece promover vantagem, sendo que a menor duração útil da administração é desconhecida (SINGH, 2002).

De acordo com o artigo “Different durations of corticosteroid therapy for exacerbations of chronic obstructive pulmonary disease”, em que foi feita a análise de um estudo, o tempo de uso de corticóide sistêmico (5 dias versus 14 dias) não influencia de forma significativa no tempo de ocorrência de uma nova exacerbação da DPOC. Essa investigação foi realizada por 6 meses (n = 311; razão de risco (HR) 0,95, IC 95% 0,66 a 1,37) (LEUPPI JD, 2013)

Também foi analisado no mesmo artigo se haveria diferença na probabilidade de alguns efeitos adversos, como hipertensão arterial sistêmica. De acordo com o estudo supracitado, não foi observada diferença quando o uso de corticóide sistêmico é feito por 7 ou menos dias e mais de 7 dias (n = 311; OR 0,61, IC95% 0,31 a 1,22). O tempo de uso do corticóide sistêmico também não influenciou de maneira significativa na ocorrência de outros efeitos adversos, tais como sangramento e refluxo gastrointestinal, distúrbios do sono, entre outros (n = 503; OR 0,89, IC 95% 0,46 a 1,69). O resultado acerca desses últimos possíveis efeitos adversos, entretanto, foi classificado de qualidade moderada (LEUPPI JD, 2013)

Nenhuma diferença significativa foi observada nas taxas de mortalidade de até um mês, mas houve um aumento de pelo menos duas vezes nos efeitos adversos dos medicamentos, especialmente na hiperglicemia, que mostrou um aumento de quatro vezes. O tratamento com corticosteróides parenteral foi associado a uma taxa significativamente aumentada da hiperglicemia por efeito adverso do medicamento em comparação com o tratamento oral (WALTERS JAE et al, 2014).

Segundo o artigo “Inhaled corticosteroids for stable chronic obstructive pulmonary disease” deve-se equilibrar entre os benefícios potenciais do uso prolongado de esteróides inalados, como a redução das exacerbações e a melhora da qualidade de vida, e seus possíveis efeitos colaterais, como hiperglicemia, candidíase orofaríngea, rouquidão e risco de pneumonia (YANG IA, et al., 2012)

O uso prolongado de corticóides inalatórios (mais de seis meses) não reduziu consistentemente a taxa de declínio no volume expiratório forçado no primeiro segundo (VEF₁) em pacientes com Doença Pulmonar Obstrutiva Crônica (DPOC) (análise de variância inversa genérica: diferença média (MD) 5,80mL / ano com ICS sobre placebo, intervalo de confiança de 95% (IC) - 0,28 a 11,88, 2333 participantes; análise de médias combinadas: 6,88 mL / ano, 95% IC 1,80 a 11,96, 4823 participantes). Não houve efeito estatisticamente significativo na mortalidade em pacientes com DPOC (odds ratio (OR) 0,98, IC 95% 0,83 a 1,16, 8390 participantes) (YANG IA, et al., 2012).

Por outro lado, reduziu a taxa média de exacerbações nos estudos em que o agrupamento de dados era possível (análise de variância inversa genérica: MD -0,26 exacerbações por paciente por ano, IC95% -0,37 a -0,14, 2586 participantes; médias agrupadas análise: MD -0,19 exacerbações por paciente por ano, IC95% -0,30 a -0,08, 2.253 participantes). O ICS também diminuiu a taxa de declínio na qualidade de vida, medida pelo Questionário Respiratório de St George (MD -1,22 unidades / ano, IC95% -1,83 a -0,60, 2507 participantes) (YANG IA, et al., 2012).

Segundo o artigo “Systemic corticosteroids for acute exacerbations of chronic obstructive pulmonary disease” em 2014, existem evidências de alta qualidade para apoiar o tratamento de exacerbações da Doença Pulmonar Obstrutiva Crônica (DPOC) com corticosteróide sistêmico. Os corticosteróides sistêmicos reduziram o risco de falha do tratamento em mais da metade em comparação com o placebo em nove estudos (n = 917) com duração média do tratamento em 14 dias, odds ratio (OR) 0,48 (intervalo de confiança de 95% (IC) 0,35 a 0,67). A evidência foi classificada como de alta qualidade e seria necessário tratar nove pessoas (IC95% 7 a 14) com corticosteróides sistêmicos para evitar uma falha no tratamento. A mortalidade em até 30 dias não foi reduzida pelo tratamento com corticosteróide sistêmico em comparação ao controle em 12 estudos (n = 1319; OR 1,00; IC95% 0,60 a 1,66). O VEF₁, medido até 72 horas, mostrou benefícios significativos do

tratamento (7 estudos; n = 649; diferença média (MD) 140 mL; IC 95% 90 a 200); no entanto, esse benefício não foi observado em momentos posteriores (WALTERS JAE, et al., 2014).

A probabilidade de eventos adversos aumentou com o tratamento com corticosteróides (OR 2,33; IC 95% 1,59 a 3,43). No geral, ocorreu um efeito adverso extra para cada seis pessoas tratadas (IC 95% 4 a 10). O risco de hiperglicemia aumentou significativamente (OR 2,79; IC 95% 1,86 a 4,19). Para o tratamento hospitalar geral, a duração da internação foi significativamente menor com o tratamento com corticosteróides (MD - 1,22 dias; IC95% -2,26 a -0,18), sem diferença no tempo de permanência na unidade de terapia intensiva (UTI). A comparação do tratamento parenteral versus o tratamento oral não mostrou diferença significativa nos desfechos primários de falha do tratamento, recaída ou mortalidade ou para quaisquer desfechos secundários (WALTERS JAE, et al., 2014).

A partir dos resultados, é possível fazer uma discussão mais aprofundada sobre o que foi encontrado nos estudos mais atuais sobre o tratamento das exacerbações agudas da DPOC. Primeiramente, é importante entender o quadro clínico e as possíveis causas das exacerbações, e também a relevância do tratamento sistêmico com o uso de glicocorticóides.

Pacientes com Doença Pulmonar Obstrutiva Crônica podem cursar com exacerbações, identificadas clinicamente a partir de sintomas relacionados com a piora da função respiratória: aumento da tosse, alteração da cor e aumento na produção de escarro, agravamento da dispneia e febre. Além disso, em quadros graves, o paciente pode apresentar uso da musculatura acessória, movimentos paradoxais da parede torácica, cianose central, edema periférico e rebaixamento de consciência (GOLD, 2020; WALTERS JAE *et al.*, 2018).

A principal etiologia das exacerbações é a infecciosa, principalmente bacteriana e viral, que acarretam o aumento da inflamação das vias aéreas. Outras causas importantes são a exposição a poluentes do ar e a descompensação de um quadro cardíaco de base, como a insuficiência cardíaca congestiva, miocardiopatia isquêmica e arritmias. Porém nos casos não infecciosos, o quadro clínico pode cursar apenas com o aumento da dispnéia e não apresentar os sintomas clássicos supracitados, que estão mais relacionados com a etiologia infecciosa (WALTERS JAE *et al.*, 2018).

A ocorrência de exacerbações pode impactar na qualidade de vida do paciente, pois reduzem a função pulmonar a longo prazo, a capacidade da realização de atividade física e aumentam o risco de morte. Desta forma, como esses episódios possuem morbi-mortalidade importante, contribuem para a progressão da doença e aumentam a propensão para novos episódios, o tratamento farmacológico deve ser realizado de forma rigorosa a fim de evitá-las (GOLD, 2020; WALTERS JAE *et al.*, 2018).

Os corticóides são medicamentos essenciais em pacientes com exacerbação. Estes podem ser administrados pelas vias oral (VO), intramuscular (IM), intravenosa (IV), intra-articular (IA) e tópica (cutânea, inalatória ou como colírio). De acordo com a duração da sua ação, podem ser classificados em ação curta (suprimem o ACTH por 8 a 12 horas; como a cortisona e hidrocortisona), ação média (suprimem o ACTH por 12 a 36 horas; como a prednisona, prednisolona, metilprednisolona e triancinolona) e ação prolongada (suprimem o ACTH por 36 a 72 horas; como a dexametasona e betametasona) (LIU D *et al.*, 2013).

Além disso, na exacerbação aguda desta doença pulmonar, o uso de corticóides inalatórios e sistêmicos são parte integrante do tratamento indicado. Atuam de forma importante para reduzir sintomas; a frequência e intensidade das exacerbações; melhorar a qualidade de vida do paciente e a capacidade de realização de atividades físicas. O uso de broncodilatadores inalatórios melhoram a expiração e a hematose e os corticóides orais diminuem a inflamação pulmonar (GOLD, 2020; WALTERS JAE *et al.*, 2018).

O tratamento sistêmico, por sua vez, também possui uma especial importância no contexto de pacientes hospitalizados ou que chegam na emergência com exacerbações agudas, visto que melhoram a dispneia e a função pulmonar; diminuem o tempo de recuperação e de hospitalização do paciente; diminuem a taxa de falha do tratamento; previnem a ocorrência de novos episódios de exacerbações (GOLD, 2020).

Vale ressaltar que os corticóides sistêmicos não possuem recomendação para o tratamento de manutenção na Doença Pulmonar Obstrutiva Crônica (DPOC). A alta taxa de efeitos colaterais sistêmicos a longo prazo superam os possíveis benefícios (GOLD, 2020). Além disso, o uso de corticosteróides sistêmicos a longo prazo é um fator de risco independente para aumento da mortalidade nos pacientes com DPOC (GROENEWEGEN, 2003 apud LEUPPI JD, 2013).

De acordo com a diretriz internacional de manejo da Doença Pulmonar Obstrutiva Crônica (DPOC) (GOLD, 2020, p. 52), os possíveis efeitos adversos são a miopatia esteróide, que pode cursar com fraqueza muscular, perda da funcionalidade e até insuficiência respiratória em pacientes com DPOC muito grave. Também foram encontrados outros efeitos adversos no uso prolongado dos glicocorticóides na literatura como osteoporose, hiperglicemia e hipertensão (LEUPPI JD, 2013; WALTERS JAE *et al.*, 2018).

Como essas exacerbações agudas são frequentes, com uso intermitente dos glicocorticóides, ocorre o acúmulo da medicação, que também podem acarretar os efeitos colaterais supracitados (MA Z e ZHANG W, 2016). Porém, devido a limitação de tempo de acompanhamento dos pacientes,

alguns estudos pesquisados não conseguiram comprovar a maior taxa de incidência desses efeitos no tratamento por mais de sete dias (LEUPPI JD, 2013; WALTERS JAE *et al.*, 2018).

Ademais, o tratamento das exacerbações agudas com glicocorticóides sistêmicos pode ser realizado por um período curto de tempo, de 3 a 7 dias, ou por um período mais prolongado, de 10 a 15 dias (MA Z e ZHANG W, 2016). Atualmente, essa recomendação não varia tanto na literatura. Na diretriz internacional de DPOC (GOLD, 2020, p. 106-107) é recomendado o tratamento com prednisolona na dose de 40mg por dia durante 5 a 7 dias (nível de evidência A); na recomendação da diretriz do National Institute for Health and Care Excellence (NICE) de 2019 é recomendado o uso de prednisolona na dose de 30mg por dia durante 5 dias; no último consenso brasileiro de DPOC em 2004 foi recomendado o uso de prednisona na dose de 30mg por 14 dias (SBPT, 2004, p.7).

A fim de evitar a exposição desnecessária aos glicocorticóides sistêmicos e os possíveis efeitos indesejáveis desses medicamentos, diversos estudos foram realizados para comprovar que o tempo mais curto de uso dessa medicação, menor do que sete dias, nas exacerbações agudas da DPOC, possui eficiência comparável ao tratamento por mais de sete dias (WALTERS JAE *et al.*, 2018; MA Z e ZHANG W, 2016; LEUPPI JD, 2013).

Assim, três estudos concluíram que não houve diferenças entre os tratamentos mais curtos e os mais longos no tratamento das exacerbações. Os pacientes tratados com corticosteróide sistêmico por sete dias ou menos, tiveram taxa de falha, tempo para a próxima exacerbação, tempo de internação e função pulmonar semelhantes aos pacientes tratados por mais de sete dias (WALTERS JAE *et al.*, 2018; MA Z e ZHANG W, 2016; LEUPPI JD, 2013).

3 CONCLUSÃO

A Doença Pulmonar Obstrutiva Crônica (DPOC) constitui uma causa importante de mortalidade no Brasil. Seu manejo ideal baseia-se na avaliação global e nas individualidades de cada paciente, buscando reduzir o tempo de internação e a ocorrência de exacerbações. Um dos protagonistas da terapêutica das exacerbações agudas são os glicocorticóides sistêmicos, que diminuem o risco de recidiva precoce, falha de tratamento e o tempo de hospitalização. Os estudos atuais indicam que não é necessário o uso dessa medicação por mais de sete dias para o tratamento desses episódios, o que pode ser benéfico ao diminuir a chance de efeitos colaterais a longo prazo. Além disso, a escolha do fármaco, a via de administração e o tempo de tratamento devem ser estabelecidos conforme o protocolo de escolha e experiência do médico. Contudo, este manejo ainda carece de pesquisas e estudos constantes, assim, atualizações devem ser encorajadas.

REFERÊNCIAS

BARNES, Neil C.; SHARMA, Raj; LETTIS, Sally *et al.* Blood eosinophils as a marker of response to inhaled corticosteroids in COPD. **European Respiratory Journal**, [S.L.], v. 47, n. 5, p. 1374-1382, 25 fev. 2016. European Respiratory Society (ERS). <http://dx.doi.org/10.1183/13993003.01370-2015>.

CAMPOS, Hisbello S.. Corticoterapia. **Brazilian Journal Of Allergy And Immunology (Bjai)**, [S.L.], v. 2, n. 3, p. 324-334, 30 ago. 2018. GN1 Genesis Network. <http://dx.doi.org/10.5935/2526-5393.20180050>.

DAVIES, L; ANGUS, RM; CALVERLEY, PMA. Oral corticosteroids in patients admitted to hospital with exacerbations of chronic obstructive pulmonary disease: a prospective randomised controlled trial. **The Lancet**, [S.L.], v. 354, n. 9177, p. 456-460, ago. 1999. Elsevier BV. [http://dx.doi.org/10.1016/s0140-6736\(98\)11326-0](http://dx.doi.org/10.1016/s0140-6736(98)11326-0).

DOBLER CC; MORROW AS; FARAH MH *et al.* **Terapias farmacológicas e não farmacológicas em pacientes adultos com exacerbação da DPOC: uma revisão sistemática.** Rockville (MD): Agência de Pesquisa e Qualidade em Saúde (EUA); 2019 Oct. (Comparative Effectiveness Review, No. 221.) Disponível em: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK549046/>

Fernandes F.L.A; *et al.* Recomendações para o tratamento farmacológico da DPOC: perguntas e respostas. **J Bras Pneumol.** 2017;43(4):290-301

GOLD. **Global Strategy for the Diagnosis, Management and Prevention of COPD, 2020.** Disponível em: https://goldcopd.org/wp-content/uploads/2019/12/GOLD-2020-FINAL-ver1.2-03Dec19_WMV.pdf. Acesso em: 22 de julho de 2020.

LEUPPI, Jörg D.; SCHUETZ, Philipp; BINGISSER, Roland *et al.* Short-term vs Conventional Glucocorticoid Therapy in Acute Exacerbations of Chronic Obstructive Pulmonary Disease. **Jama**, [S.L.], v. 309, n. 21, p. 2223, 5 jun. 2013. American Medical Association (AMA).

MA, Zhao; ZHANG, Wei. Short-term versus longer duration of glucocorticoid therapy for exacerbations of chronic obstructive pulmonary disease. **Pulmonary Pharmacology & Therapeutics**, [S.L.], v. 40, p. 84-90, out. 2016. Elsevier BV.

MAQSOOD U; HO TN; PALMER K *et al.* **Once daily long-acting beta2-agonists and long-acting muscarinic antagonists in a combined inhaler versus placebo for chronic obstructive pulmonary disease.** *Cochrane Database Syst Rev.* 2019;3(3):CD012930. Published 2019 Mar 6. doi:10.1002/14651858.CD012930.pub2

MENEZES, Ana Maria Baptista et al. Prevalência de doença pulmonar obstrutiva crônica e fatores associados: o estudo PLATINO em São Paulo, Brasil. **Caderno de Saúde Pública**, Rio de Janeiro, v. 21, n. 5, pág. 1565-1573, outubro de 2005. Disponível em: http://www.scielo.br/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0102-311X2005000500030&lng=en&nrm=iso. Acesso em: 12 de agosto de 2020.

MOREIRA, Graciane Laender; MANZANO, Beatriz Martins; GAZZOTTI, Mariana Rodriguez. PLATINO, estudo de seguimento de nove anos sobre DPOC na cidade de São Paulo: o problema do subdiagnóstico. **Jornal Brasileiro de Pneumologia**, v. 40, n. 1, São Paulo, jan/fev. 2014. Disponível em: https://jornaldepneumologia.com.br/detalhe_artigo.asp?id=2247. Acesso em: 29 de julho de 2020.

NICE. **Chronic obstructive pulmonary disease in over 16s: diagnosis and management.** jul. 2019. Disponível em: <<https://www.nice.org.uk/guidance/ng115>>. Acesso em: 31 de julho de 2020.

SINGH JM, PALDA VA, STANBROOK MB, CHAPMAN KR. **Corticosteroid therapy for patients with acute exacerbations of chronic obstructive pulmonary disease: a systematic review.** Arch Intern Med. Published 2002 Dec. <https://doi:10.1001/archinte.162.22.2527>

SOCIEDADE BRASILEIRA DE PNEUMOLOGIA E TISIOLOGIA. **Doença Pulmonar Obstrutiva Crônica: Exacerbação.** 2012. Disponível em: https://diretrizes.amb.org.br/_BibliotecaAntiga/doenca_pulmonar_obstrutiva_cronica_exacerbacao.pdf. Acesso em: 31 jul. 2020.

SOCIEDADE BRASILEIRA DE PNEUMOLOGIA. II Consenso Brasileiro sobre Doença Pulmonar Obstrutiva Crônica. **Jornal Brasileiro de Pneumologia**, v. 30, n. 5, nov. 2004. Disponível em: <https://cdn.publisher.gn1.link/jornaldepneumologia.com.br/pdf/Suple_124_40_DPOC_COMPLETO_FINALimpresso.pdf>. Acesso em: 31 de julho 2020.

VAN DIJK, Wouter *et al.* Clinical relevance of fixed ratio vs lower limit of normal of FEV1/FVC in COPD: patient-reported outcomes from the CanCOLD cohort. **The Annals of Family Medicine**, v. 13, n. 1, p. 41-48, 2015.

WALTERS JAE, TAN DJ, WHITE CJ *et al.* Different durations of corticosteroid therapy for exacerbations of chronic obstructive pulmonary disease. **Cochrane Database of Systematic Reviews**, publicação 3, Art. No: CD006897, [s.l.], mar. 2018. Disponível em: <<https://www.cochranelibrary.com/cdsr/doi/10.1002/14651858.CD006897.pub4/full>>. Acesso em: 22 de julho de 2020.

WALTERS JAE; TAN DJ; WHITE CJ *et al.* Systemic corticosteroids for acute exacerbations of chronic obstructive pulmonary disease. **Cochrane Database Syst Rev.** 2014;(9):CD001288. Published 2014 Sep 1. doi:10.1002/14651858.CD001288.pub4

WEDZICHA, Jadwiga A.; MARTINEZ, Fernando J. Intensifying Long-Acting β -Agonist/Corticosteroid Therapy at Acute Exacerbations of Chronic Obstructive Pulmonary Disease. **American Journal Of Respiratory And Critical Care Medicine**, [S.L.], v. 197, n. 9, p. 1096-1098, maio 2018. American Thoracic Society. <http://dx.doi.org/10.1164/rccm.201801-0202ed>.

YANG IA; CLARKE MS; SIM EHA *et al.* **Inhaled corticosteroids for stable chronic obstructive pulmonary disease.** Cochrane Systematic Review - Intervention Version published: 11 July 2012 <https://doi.org/10.1002/14651858.CD002991.pub3>