

AS NOSSAS LEITURAS/OUR READINGS

Coordenador: Renato Sotto-Mayor

Tratamento a longo prazo com budesonido inalado em pessoas com doença pulmonar obstrutiva crónica, que mantêm hábitos tabágicos

Long-term treatment with inhaled budesonide in persons with chronic obstructive pulmonary disease who continue smoking

PAWELS RA, LÖFDAHL C-G, LAITINEN LA, SCHOUTEN JP, POSTMA DS, PRIDE NB, OHLSSON SV, FOR THE EUROPEAN RESPIRATORY SOCIETY STUDY ON CHRONIC OBSTRUCTIVE PULMONARY DISEASE (EUROSCOP)

N Engl J Med 1999; 340: 1948-53.

RESUMO

A Doença Pulmonar Obstrutiva Crónica (DPOC) é caracterizada por uma limitação progressiva e predominantemente irreversível do débito das vias aéreas. O declínio da função pulmonar na DPOC relaciona-se com a presença de alterações inflamatórias nas vias aéreas e no parênquima pulmonar. A inflamação das vias aéreas na DPOC difere da que ocorre na asma. Os glucocorticóides inalados são usados com sucesso na asma e alguns estudos de mostraram um efeito destes fármacos na inflamação

das vias aéreas na DPOC. Neste estudo, os autores testaram a hipótese de que um tratamento regular com budesonido inalado poderia reduzir a taxa de declínio da função pulmonar em doentes com DPOC ligeira que mantinham os hábitos tabágicos.

Tratou-se de um estudo multicêntrico aleatorizado, controlado com placebo, em dupla ocultação, que incluiu 1277 doentes, com idade média de 52 anos, sendo 73% do sexo masculino, fumadores de uma média de 39 UMA, com um volume expiratório máximo no 1º segundo (FEV₁) médio de 77% do valor teórico e uma fraca reversibilidade a 1 mg de terbutalina inalada (em média: 2.85% do valor teórico). Foram medicados com 400 µg duas vezes por dia ou placebo, inalados através de um sistema de inalador de pó seco (Turbuhaler), durante um período de três anos.

Nos 912 doentes que completaram o estudo, verificou-se um declínio médio do FEV₁ pós-broncodilatador de 140 ml no grupo do budesonido e de 180 ml no grupo placebo, no final dos 3 anos (p = 0.05). Nos primeiros 6 meses do estudo, o FEV₁ melhorou 17 ml/ano no grupo do budesonido e teve um declínio de 81 ml/ano no grupo placebo (p < 0.001). Do nono mês até ao final do tratamento, o declínio do FEV₁ foi paralelo nos dois grupos (respectivamente -57ml/ano vs -69ml/ano, p = 0.39). O budesonido teve um efeito benéfico mais notório nos doentes com menor carga tabágica (≤ 36 UMA), a saber, um declínio de 120 ml no grupo do budesonido contra um declínio de 190 ml no grupo placebo durante os 3 anos do estudo (p < 0.001). Percentagens similares de doentes (cerca de 10%) suspenderam os hábitos tabágicos nos dois grupos, pelo que a evicção tabágica não explica a diferença encontrada na variação do FEV₁.

A avaliação da segurança permitiu detectar no

grupo do budesonido, maior número de equimoses (10% versus 4%, $p < 0.001$), de candidíase e de irritação da orofaringe, não se verificando diferenças nos dois grupos quanto à ocorrência de outros efeitos secundários, como a hipertensão recentemente diagnosticada, as fracturas ósseas, as cataratas pós-capsulares, a miopatia ou a diabetes ($< 5\%$ nos 2 grupos, $p > 0.36$).

Os autores concluem que o efeito global do tratamento com budesonido nos doentes com DPOC nos 3 anos de estudo foi limitado, quando comparado com o efeito que é obtido nos doentes asmáticos. O pequeno efeito benéfico na função pulmonar que ocorre no início do tratamento e o possível efeito benéfico mais pronunciado no subgrupo de doentes com menor carga tabágica, devem ser contrabalançados com o risco de efeitos secundários locais e sistémicos.

COMENTÁRIO

O processo inflamatório que envolve as vias aéreas na asma e na DPOC em fase clinicamente estável é diferente, predominando na asma os linfócitos CD4+, os eosinófilos e os mastócitos, enquanto que na DPOC, o infiltrado inflamatório é sobretudo composto por neutrófilos, macrófagos e linfócitos CD8+. A eosinofilia das vias aéreas não é patognomónica da asma, ocorrendo também nas exacerbações da DPOC (1).

A reversibilidade aos corticosteróides na DPOC é encontrada em cerca de 10 a 15% dos doentes (2). O número de neutrófilos obtido a partir do líquido do lavado brônquico correlaciona-se com o grau de limitação da função pulmonar e com a carga tabágica (3). O tratamento de doentes com DPOC com 1500 µg de dipropionato de beclometasona por dia durante 2 meses, induziu uma redução de 27% dos neutrófilos e de 42% do total de células nas amostras obtidas por expectoração induzida, mas não teve qualquer efeito nos parâmetros espirométricos (4).

A reversibilidade obtida em 12 dos 25 doentes

com DPOC submetidos a um curso de 1.5 mg/kg/dia de prednisolona durante 15 dias, definida como um aumento do valor de FEV₁ de pelo menos 12% com um aumento absoluto ≥ 200 ml, correlaciona-se com um número significativamente aumentado de eosinófilos na biópsia pulmonar, valores mais elevados de proteína catiónica do eosinófilo no líquido do lavado bronco-alveolar e um espessamento marcado da membrana basal reticular, comparativamente aos doentes que não responderam a esta terapêutica (5).

A reversibilidade aos corticóides na DPOC parece pois relacionar-se com marcadores que são comuns na asma. Outros estudos demonstram que os corticóides inalados não afectam o número de macrófagos recuperado pela expectoração induzida, mas reduzem o número de neutrófilos e melhoram outros parâmetros inflamatórios como a extravasão de macromoléculas e proteínas plasmáticas para as vias aéreas (SAETTA M, comunicação oral, Lisboa 1999).

Os efeitos a curto prazo do tratamento com corticosteróides orais nas exacerbações da DPOC, com benefício clínico significativo e encurtamento da estadia hospitalar foram demonstrados em dois estudos recentes (6,7). A prescrição de corticóides orais no tratamento das exacerbações da DPOC (ex.: 40 mg de prednisolona/dia ou equivalente durante 2 semanas) é aconselhada nas recomendações preliminares do projecto GOLD (Global Initiative for Obstructive Lung Disease), não sendo recomendado o seu uso crónico em doentes estáveis, pela má relação benefícios/riscos.

Nos últimos anos têm sido publicados múltiplos estudos que utilizam os corticóides inalados em doentes com DPOC, visando em particular os efeitos a curto prazo, em pequenos grupos de doentes. Contudo, sendo a taxa de declínio acelerado da função pulmonar, um dos factores que tem maior peso predictivo negativo na evolução desta doença, as atenções estão agora voltadas para os efeitos destes fármacos a longo prazo e em grandes grupos de doentes. Uma meta-análise publicada recentemente demonstra uma evolução benéfica do FEV₁ durante dois anos de tratamento com doses relativamente altas de corti-

cóides inalados (800 e 1500 µg de beclometasona ou 1600 µg de budesonido diariamente) (8).

Três grandes estudos avaliaram o efeito dos corticóides inalados na taxa de declínio do FEV₁ num período de 3 anos. No Copenhagen City Lung Study foi recrutada da comunidade uma coorte de 290 doentes com DPOC ligeira (FEV₁ médio: 2.5 L), que após um tratamento inicial com budesonido em altas doses, recebeu 800 µg de budesonido/dia. Não se observou diferença na taxa de declínio da função pulmonar entre o grupo tratado activamente e o grupo placebo (9). O estudo EUROSCOP, aqui apresentado, envolveu doentes com obstrução ligeira a moderada, e demonstrou uma melhoria significativa do FEV₁ nos primeiros 3 a 6 meses de tratamento com budesonido inalado. Contudo, no restante período do estudo, o declínio do FEV₁ foi idêntico ao observado no grupo placebo. No estudo ISOLDE (Inhaled Steroids in Chronic Obstructive Lung Disease in Europe), os 990 doentes envolvidos tinham uma DPOC grave, com FEV₁ de cerca de 1.3 L. Tal como no EUROSCOP, verificou-se uma melhoria do FEV₁ pós-broncodilatador nos primeiros 3 a 6 meses após o tratamento com corticóide inalado, desta vez com fluticasona 500 µg duas vezes por dia, não se verificando diferenças na taxa de declínio após esta melhoria. Tratando-se de doentes com maior gravidade, apresentavam *a priori* grande número de exacerbações, tendo o grupo tratado com fluticasona reduzido em 25% a taxa de exacerbações nos 3 anos do estudo. O estudo ISOLDE avaliou também os parâmetros de qualidade de vida relacionada com a saúde, através do questionário respiratório de St. George (de Paul Jones), verificando-se que o tratamento com fluticasona reduziu significativamente a taxa de declínio do estado de saúde, no que concerne os sintomas, a actividade e o impacto da doença (10).

Uma análise conjunta destes 3 estudos, poderá dar-nos o "espectro" da resposta aos corticóides

inalados, seleccionando os doentes em estadio moderado a grave, como aqueles que aparentemente mais beneficiarão com esta terapêutica. Não existindo marcadores biológicos de fácil acesso que possam prever a resposta à corticoterapia, as indicações terapêuticas devem ser o mais possível baseadas na evidência, ou seja nos efeitos documentados na função pulmonar e na qualidade de vida. As recomendações do projecto GOLD para a terapêutica com corticóides inalados são:

Os doentes com DPOC moderada, que mantêm sintomas e limitação do débito aéreo, apesar do tratamento regular com broncodilatadores, devem receber um tratamento de 3 meses com doses moderadas de corticóides inalados. Quando é possível demonstrar uma reversibilidade significativa e consistente do FEV₁ (pelo menos 200 ml) medido após broncodilatação, a corticoterapia inalada deve ser mantida.

Os doentes com exacerbações frequentes (uma ou mais exacerbações por ano), bem como os doentes com DPOC grave, devem receber corticoterapia inalada regularmente (Pauwels R. Workshop GOLD; ERS 1999).

As recomendações anteriores que sugeriam recorrer a curtos períodos de corticoterapia oral para prever a resposta à corticoterapia inalada a longo prazo serão retiradas do conjunto das recomendações actuais, uma vez que o estudo ISOLDE provou que a resposta à primeira destas terapêuticas não prediz a resposta à última e por outro lado, receia-se que os doentes continuem a automedicar-se *ab eternum* com a corticoterapia oral.

Palavras-chave: Corticosteróides inalados; Doença pulmonar obstrutiva crónica

Key-words: Corticosteroids; Chronic obstructive pulmonary disease

MENSAGEM

- O efeito dos glicocorticóides inalados na DPOC é pequeno, nomeadamente quando comparado com o seu efeito na asma e ocorre em apenas 10 a 15% dos doentes.
- Devido aos possíveis efeitos secundários locais e sistémicos, o seu uso não deve ser

generalizado a todos os doentes ou prescrito de forma crónica.

- Embora beneficiando um pequeno número de doentes, os glicocorticóides inalados podem melhorar significativamente a sua qualidade de vida, sendo inaceitável não prescrever nestes doentes uma terapêutica que tem provado ser eficaz e relativamente segura.

BIBLIOGRAFIA

1. DOW L. Asthma versus Chronic Obstructive Pulmonary Disease – Exploring why "Reversibility versus Irreversibility" is no longer an Appropriate Approach. *Clinical and Experimental Allergy* 1999; 29: 739-43. Edição para Portugal 1999; 2: 202-208.
2. CALLAHAN CM, DITTUS RS, KATZ BP. Oral Corticosteroid Therapy for Patients with Stable Chronic Obstructive Pulmonary Disease. *Ann Intern Med* 1991; 114: 216-223.
3. THOMPSON AB, DAUGHTON D, ROBBINS RA, GHAFOURI MA, OEHLERKING M, RENNARD SI. Intraluminal Airway Inflammation in Chronic Bronchitis Characterization and Correlation with Clinical Parameters. *Am Rev Respir Dis* 1989; 140: 1527-1537.
4. CONFALONIERI M, MAINARDI E, PORTA RD et al. Inhaled Corticosteroids reduce Neutrophilic Bronchial Inflammation in Patients with Chronic Obstructive Pulmonary Disease. *Thorax* 1998; 53: 583-585.
5. CHANEZ P, VIGNOLA AM, O'SHAUGNESSY T et al. Corticosteroid Reversibility in COPD is related to Features of Asthma. *Am J Crit Care Med* 1997; 155: 1529-1534.
6. NIEWOEHRER DE, ERBLAND ML, DEUPREE RH et al. Effects of Systemic Glucocorticosteroids on Exacerbations of Chronic Obstructive Pulmonary Disease. *N Engl J Med* 1999; 340: 1941-1947.
7. DAVIES L, ANGUS RM, CALVERLEY PMA. Oral Corticosteroids in Patients admitted to Hospital with Exacerbations on Chronic Obstructive Pulmonary Disease: a Prospective Randomized Controlled Trial. *Lancet* 1999; 354: 456-460.
8. VAN GRUNSVEN PM, VAN SCHAYCK CP, DERENNE JP, KERSTJENS HAM et al. Long Term Effects of Inhaled Corticosteroids in Chronic Obstructive Pulmonary Disease: a Meta-analysis. *Thorax* 1999; 54: 7-14.
9. VESTBO J, SÖRENSEN T, LANGE P, BRIX A, TORRE P, VISKUM K. Long Term Effects of Inhaled Budesonide in Mild and Moderate Chronic Obstructive Pulmonary Disease: a Randomized Trial. *Lancet* 1999; 353: 1819-1823.
10. BURGE PS. EUROSCOP, ISOLDE and the Copenhagen City Lung Study. *Thorax* 1999; 54: 287-288.

Fátima Rodrigues, 99/11/24