

Artigo**Quando devemos usar CI na DPOC?**Cláudia Henrique da Costa¹, Rogério Rufino²**Resumo**

Embora as diretrizes para o tratamento da Doença Pulmonar Obstrutiva Crônica (DPOC) preconizem o uso de corticoides inalatórios para os casos mais graves e, especialmente, para aqueles que apresentam exacerbações frequentes, verifica-se que o uso destes medicamentos é muito comum inclusive em casos leves e como primeira opção de tratamento. A falta de estudos robustos em pacientes com DPOC e a experiência positiva adquirida no tratamento dos pacientes com asma facilitou a disseminação do uso dos corticoides inalatórios para tratar os pacientes com doença obstrutiva devido ao fumo. Estudos posteriores demonstraram que os corticoides inalados usados isoladamente em pacientes com DPOC não só eram ineficazes, como aumentavam o risco de vários eventos adversos, especialmente a pneumonia. Atualmente, após várias revisões, o documento GOLD (*Global Initiative for Chronic Obstructive Pulmonary Disease*) sugere o uso de broncodilatadores combinados para o tratamento de pacientes estáveis. O corticoide inalatório pode ser usado em combinação com um broncodilatador nos pacientes com asma associada, nos que apresentam eosinofilia e naqueles que persistem com exacerbações.

Descritores: DPOC, terapia combinada, corticosteroides

Abstract

Although the guidelines for the treatment of Chronic Obstructive Pulmonary Disease (COPD) advocate the use of inhaled corticosteroids for more severe cases, and especially for those with frequent exacerbations, the use of these medications is very common even in as the first treatment option. The lack of robust studies in patients with COPD and the positive experience gained in treating patients with asthma facilitated the spread of inhaled corticosteroids in the to treat patients with obstructive disease due to smoking. Subsequent studies have shown that inhaled corticosteroids used alone in COPD patients were not only ineffective, but also increased the risk of some adverse events, especially pneumonia. Currently, after several reviews, the GOLD (*Global Initiative for Chronic Obstructive Pulmonary Disease*) document suggests the use of combined bronchodilators for the treatment of stable patients. Inhaled corticosteroids may be used in combination with a bronchodilator in patients with associated asthma, those with eosinophilia, and those who persist with exacerbations.

Keywords: COPD; Combined Modality Therapy; corticosteroids

1. Professora Adjunta de Pneumologia da Faculdade de Ciências Médicas, Universidade do Estado do Rio de Janeiro

2. Professor Titular de Pneumologia da Faculdade de Ciências Médicas, Universidade do Estado do Rio de Janeiro

Endereço para correspondência: Hospital Universitário Pedro Ernesto (UERJ) - Boulevard 28 de setembro n° 77 – Vila Isabel - Rio de Janeiro (RJ)
Disciplina de Pneumologia - CEP:20551-030**Email:** ccosta.uerj@gmail.com

Quando devemos usar CI na DPOC?

Segundo o documento GOLD (*Global Initiative for Chronic Obstructive Pulmonary Disease*), os corticosteroides inalatórios (CI) somente deveriam ser utilizados pelos pacientes que têm exacerbações frequentes, que representam menos de 20% do total ou por aqueles com asma associada¹. Entretanto, mais de 70% dos pacientes com Doença Pulmonar Obstrutiva Crônica (DPOC) atualmente se encontram em tratamento com CI, e mais da metade começa a recebê-los como terapia inicial².

Por que usamos corticoide inalatório na DPOC?

Mais de meio século se passou desde o lançamento do primeiro corticoide inalatório, a beclometasona. Com a falta de estudos clínicos em pacientes com DPOC e levando-se em conta as propriedades anti-inflamatórias do produto e a eficácia do produto na asma, parecia óbvio, no final dos anos 70 e 80, usar os CI para tratar os pacientes com doença obstrutiva devido ao fumo. Na década seguinte, alguns importantes estudos começaram a ser desenhados para avaliar a eficácia deste tratamento. Assim, em 1999 foi publicado o estudo Copenhague, que incluiu 290 pacientes com DPOC leve [média percentual do volume expiratório forçado no 1º segundo (VEF₁) basal foi de 86%] e que receberam, de forma aleatória, budesonida ou placebo durante 36 meses³. Como desfechos primários foram avaliados a taxa de exacerbações e declínio do VEF₁ (%) no período. O estudo foi negativo, não tendo sido capaz de mostrar diferença entre os grupos. No mesmo ano, houve a publicação do estudo EUROSCOP (*European Respiratory Society study on chronic obstructive pulmonary disease*), desenhado com características semelhantes ao estudo de Copenhague, mas tendo incluído 1.277 pacientes⁴. Além de não ter conseguido demonstrar benefício quanto ao uso de budesonida inalatória para os pacientes com DPOC, o estudo apontou um maior número de eventos adversos entre os pacientes do grupo ativo, como hematomas, candidíase oral e disфонia. No ano seguinte, o estudo ISOLDE (*Inhaled Steroids in Obstructive Lung Disease*), que havia avaliado 751 pacientes com DPOC durante 36 meses, em uso de fluticasona ou placebo, não conseguiu observar resposta positiva na redução do declínio da função pulmonar, mas apontou para a redução do número de exacerbações entre os pacientes que estavam no grupo ativo ($p=0,026$)⁵. Em 2007, é publicado o estudo TORCH (*TOwards a Revolution in COPD Health*) que incluiu 6.184 pacientes com DPOC moderado a grave, que foram alocados de forma aleatória em quatro braços: propionato de fluticasona, salmeterol, a combinação dos dois ou placebo⁶. O estudo tinha como desfecho primário, verificar a mortalidade de qualquer causa durante 3 anos de observação. Embora não tenha sido possível determinar essa redução de mortalidade, vários

outros desfechos secundários foram alcançados incluindo o número de exacerbações, que foi inferior nos três grupos ativos quando comparados ao placebo ($p<0,001$). Nesse mesmo estudo, foi observado que os pacientes que tinham usado fluticasona apresentavam risco aumentado de ter pneumonia, quando comparado com os outros grupos⁶.

Desde então, se avalia até que ponto o uso dos CI aumentam o risco de pneumonia. Uma revisão sistemática Cochrane, que incluiu 11.076 pacientes com DPOC de moderada a grave de 12 estudos clínicos, constatou aumento do risco de pneumonia em pacientes que usavam a associação de β -2 agonista de longa duração (LABA) com CI, em comparação à monoterapia com LABA (OR: 1,55; IC de 95%: 1,2-2,01)⁷. Vários outros estudos relataram o risco aumentado de monilíase oral, rouquidão, fraturas, infecções e diabetes⁸⁻¹¹.

Qual seria a outra opção de tratamento?

O estudo WISDOM (*Withdrawal of Inhaled Steroids during Optimized Bronchodilator Management*), publicado em 2014, analisou 2.485 pacientes com DPOC exacerbadores¹². Após um período inicial no qual todos os pacientes usavam tiotrópio, salmeterol e fluticasona, metade foi alocada no braço que retiravam gradualmente o CI e os demais permaneceram em uso do mesmo tratamento. Ao final de um ano verificou-se que a retirada do CI não havia interferido no número de exacerbações, mas esses pacientes haviam apresentado discreta queda do VEF₁%¹².

O estudo INSTEAD (*Indacaterol: Switching Non-Exacerbating Patients with Moderate COPD from Salmeterol/Fluticasone to Indacaterol*) comparou pacientes com DPOC leve, não exacerbadores, em uso da monoterapia com indacaterol com a associação de salmeterol com fluticasona¹³. Verificou-se que todos os desfechos (VEF₁% vale, uso de medicação de resgate, número de exacerbações, qualidade de vida e índice de dispneia) foram semelhantes nos dois grupos, sugerindo que pacientes pouco exacerbadores não se beneficiariam do uso de CI¹³.

Mais recentemente, o estudo FLAME incluiu 3.362 pacientes com DPOC com histórico de exacerbação¹⁴. Eles foram divididos em dois braços: indacaterol e glicopirrônio vs. salmeterol e fluticasona (Esta última associação era considerada até então como o tratamento padrão para pacientes exacerbadores). Após um ano de acompanhamento, verificou-se que os pacientes do grupo indacaterol e glicopirrônio haviam apresentado menos exacerbações. Os autores concluíram que a associação de dois broncodilatadores (indacaterol e glicopirrônio) havia sido superior ao salmeterol/fluticasona na prevenção de exacerbações de pacientes com DPOC com histórico de pelo menos uma exacerbação no último ano¹⁴.

A dosagem de eosinófilos pode ser um biomarcador para o uso de CI?

Sabe-se que os eosinófilos estão presentes no escarro de 20% a 40% dos pacientes com DPOC e que as concentrações de proteína catiônica eosinofílica (ECP, na sigla em inglês) se apresentam em níveis mais altos nos pacientes com DPOC de moderada a grave do que na asma¹⁵.

Análise *pos-hoc* de vários estudos demonstraram que a contagem de eosinófilos no sangue e no escarro pode servir de biomarcador na predição da eficácia do CI no tratamento de pacientes com DPOC, especialmente no que tange à prevenção de exacerbações^{1,16-18}. Assim, o CI poderia ser mais eficaz entre os pacientes exacerbadores e que apresentam eosinofilia.

O que diz o GOLD 2017?

Recentemente, foi lançada a revisão de 2017 do documento GOLD¹. Dentre as novidades apresentadas foi proposto o escalonamento e descalonamento do tratamento ao estilo do que já feito na asma. No entanto, no caso da DPOC, a proposta é a redução ou retirada do CI. Assim, os pacientes menos sintomáticos poderiam começar com um broncodilatador, podendo ser tanto um LABA como um LAMA (antimuscarínico de longa duração). Em caso de persistência dos sintomas, o médico deve-

Figura 1. Proposta de tratamento segundo o documento GOLD 2017

Grupo	Terapia de escolha	Terapia alternativa
A	BD de curta duração (β2 agonista ou antimuscarínico)	LABA, LAMA ou associação de 2 BD
B	LAMA ou LABA	LAMA e LABA
C	LABA+CI ou LAMA	LAMA e LABA LAMA e Roflumilast LABA e Roflumilast
D	LABA+CI e/ou LAMA	LABA+CI e Roflumilast LAMA e LABA LAMA e Roflumilast

Legenda: Quadro adaptado do documento GOLD 2017

ria lançar mão da associação de dois broncodilatadores. No caso de pacientes do grupo C, a preferência deveria ser um LAMA, pois existem evidências de que ele seria mais eficaz do que um LABA na prevenção de exacerbações. De forma alternativa, poderia ser usada a associação LABA com CI. Pacientes do grupo D, mais graves, deveriam iniciar com dupla broncodilatação (LABA/LAMA) e, se necessário, a associação de CI. Roflumilast poderia ser acrescentado em caso de persistência dos quadros de exacerbação. O CI pode ser usado em associação com LABA nos pacientes exacerbadores, mas é recomendado que em caso de pneumonia esse esquema seja trocado. Além dos pacientes exacerbadores, o CI fica restrito ao uso em pacientes com associação de asma ou naqueles que apresentam contagem aumentada de eosinófilos no sangue ou no escarro. Não existem evidências para se fazer uma prova terapêutica curta com corticoide oral para se determinar quais pacientes se beneficiar do uso do CI.

Em resumo

- Os CIs usados isoladamente em pacientes com DPOC não melhoram a função pulmonar e nem reduzem a progressão da doença (EUROSCOP, *Copenhagen City Lung Study*, *Lung Health Study II*).
- A associação LABA/CI, tão usada no nosso meio, reduzem as exacerbações, mas às custas do aumento do risco de eventos adversos, como pneumonia, nos pacientes com DPOC de moderada a grave.
- A revisão do GOLD 2017 sugere rever o uso de CI para os pacientes com DPOC. Pacientes com asma associada, com eosinofilia ou pacientes exacerbadores, especialmente aqueles que já estão em uso de terapia broncodilatadora dupla, são os principais alvos para tratamento com estes medicamentos.

Referências

- Global Initiative for Chronic Obstructive Pulmonary Disease. Global Strategy for the diagnosis, management, and prevention of Obstructive Pulmonary Disease (2017 Report). Disponível em <http://goldcopd.org>
- Suissa S, Barnes PJ. Inhaled corticosteroids in COPD: the case against. *Eur Respir J*. 2009;34:13-16
- Vestbo J, Sørensen T, Lange P, Brix A, Torre P, Viskum K. Long-term effect of inhaled budesonide in mild and moderate chronic obstructive pulmonary disease: a randomised controlled trial. *Lancet*. 1999;353:1819-23
- Pauwels RA, Löfdahl CG, Laitinen LA, Schouten JP, Postma DS, Pride NB, et al. Long-term treatment with inhaled budesonide in persons with mild chronic obstructive pulmonary disease who continue smoking. European Respiratory Society Study on Chronic Obstructive Pulmonary Disease. *N Engl J Med*. 1999;340:1948-53.
- Burge PS, Calverley PM, Jones PW, Spencer S, Anderson JA, Maslen TK. Randomised, double blind, placebo controlled study of fluticasone propionate in patients with moderate to severe chronic obstructive pulmonary disease: the ISOLDE trial. *BMJ*. 2000;320:1297-303
- Calverley PMA, Anderson JA, Celli B, Ferguson GT, Jenkins C, Jones PW, et al. Salmeterol and Fluticasone Propionate and Survival in Chronic Obstructive Pulmonary Disease. *N Engl J Med*. 2007;356:775-89.
- Nannini LJ, Lasserson TJ, Poole P. Combined corticosteroid and long-acting beta(2)-agonist in one inhaler versus long-acting beta(2)-agonists for chronic obstructive pulmonary disease. *Cochrane database Syst Rev*. 2012;9:CD006829.
- Yang IA, Clarke MS, Sim EH, Fong KM. Inhaled corticosteroids for stable chronic obstructive pulmonary disease. *Cochrane Database Syst Rev*. 2012;7:CD002991
- Loke YK, Cavallazzi R, Singh S. Risk of fractures with inhaled

- corticosteroids in COPD: systematic review and meta-analysis of randomised controlled trials and observational studies. *Thorax*. 2011;66:699-708.
10. Weatherall M, Clay J, James K, Perrin K, Shirtcliffe P, Beasley R. Dose-response relationship of inhaled corticosteroids and cataracts: a systematic review and meta-analysis. *Respirology*. 2009;14:983-90
 11. Suissa S, Kezouh A, Ernst P. Inhaled corticosteroids and the risks of diabetes onset and progression. *Am J Med*. 2010;123:1001-6
 12. Magnussen H, Disse B, Rodriguez-Roisin R, Kirsten A, Watz H, Tetzlaff K, et al. Withdrawal of inhaled glucocorticoids and exacerbations of COPD. *N Engl J Med*. 2014; 371:1285-94
 13. Rossi A, van der Molen T, del Olmo R, Papi A, Wehbe L, Quinn M et al. INSTEAD: a randomised switch trial of indacaterol versus salmeterol/fluticasone in moderate COPD. *Eur Respir J*. 2014;44(6):1548-56
 14. Wedzicha JA, Banerji D, Chapman KR, Vestbo J, Roche N, Ayers RT, et al. Indacaterol-Glycopyrronium versus Salmeterol-Fluticasone for COPD. *N Engl J Med*. 2016;374(23):2222-34.
 15. Pascoe S, Locantore N, Dransfield Mt, Banes NC, Pavord ID. Blood eosinophil counts, exacerbations, and response to the addition of inhaled fluticasone furoate to vilanterol in patients with chronic obstructive pulmonary disease: a secondary analysis of data from two parallel randomised controlled trials. *Lancet*. 2015;3:435-42
 16. Siddiqui SH, Guasconi A, Vestbo J, Jones P, Agusti A, Paggiaro P, et al. Blood Eosinophils: A Biomarker of Response to Extrafine Beclomethasone/Formoterol in Chronic Obstructive Pulmonary Disease. *Am J Respir Crit Care Med*. 2015;192(4):523-5.
 17. Pavord ID, Lettis S, Locantore N, pascoe S, Jones Pw, Wedzicha Ja, et al. Blood eosinophils and inhaled corticosteroid/long-acting β -2 agonist efficacy in COPD. *Thorax*. 2016; 71(2):118-25
 18. Watz H, Tetzlaff K, Wouters EF, Kirsten A, Magnussen H, Roduiz-Roisin R, et al. Blood eosinophil count and exacerbations in severe chronic obstructive pulmonary disease after withdrawal of inhaled corticosteroids: a post-hoc analysis of the WISDOM trial. *Lancet Respir Med*. 2016;4(5):390-8.

Apoiadores SOPTE RJ

