29 CORTICÓIDES INALATÓRIOS NO TRATAMENTO DA DOENÇA PULMONAR OBSTRUTIVA CRÔNICA

Denise Cotrim
Pós-Graduanda da Disciplina de Pneumologia da Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo
Rafael Stelmach
Professor Doutor da Disciplina de Pneumologia da Faculdade de Medicina da Universidade de São Paul; Médico da Divisão de Doenças Respiratórias do Serviço de Pneumologia do Hospital das Clínicas/ InCor da FMUSP
Alberto Cukier
Professor Livre Docente da Disciplina de Pneumologia da Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo; Coordenador do Grupo de Doenças Pulmonares Obstrutivas da Divisão de Doenças Respiratórias do Serviço de Pneumologia do Hospital das Clínicas/InCor da FMUSP

A doença pulmonar obstrutiva crônica (DPOC) é definida como uma doença inflamatória com obstrução crônica do fluxo aéreo, de natureza lenta, progressiva e irreversível, cuja principal causa é o tabagismo.

A história natural da DPOC é determinada pela redução progressiva do volume expiratório forçado no primeiro segundo (VEF_1). Os pacientes habitualmente evoluem assintomáticos por vários anos até atingirem valores de VEF_1 próximos a 50% do previsto, quando surge a dispnéia, que tenderá a piorar progressivamente. A evolução clínica é marcada ainda por exacerbações, de freqüência e intensidade variáveis de indivíduo para indivíduo, importante fator de morbimortalidade e deterioração da qualidade de vida. Dentro deste panorama, o tratamento tem como objetivo, no curto prazo, a melhora sintomática, com redução da tosse, expectoração e, principalmente, da dispnéia e, a longo prazo, diminuição no número e intensidade das exacerbações e da velocidade de declínio do VEF_1.

Assim como na asma, a inflamação está envolvida na fisiopatologia da DPOC. Naquela, o processo inflamatório é constituído por linfócitos ativados, eosinófilos que liberam seu conteúdo granular e um predomínio de linfócitos CD4. Por outro lado, na DPOC as células predominantes são os macrófagos, os neutrófilos e os linfócitos CD8. Os eosinófilos, células primordiais na inflamação da asma, são encontrados na DPOC apenas nas exacerbações.

Os corticóides inalatórios são a base do tratamento da asma persistente. Sua utilização como medicamento de manutenção reduz os sintomas, a freqüência e a intensidade das exacerbações, a procura de serviços de emergência, as internações e, como demonstrado recentemente, a mortalidade. Diante destes resultados passou-se a indicá-los para o tratamento da DPOC, mesmo sem estudos clínicos que comprovassem a mesma eficácia. Na realidade os resultados dos estudos publicados detectaram, em linha geral, um efeito muito menos pronunciado do que o observado na asma, alimentando a controvérsia sobre se há lugar para os corticóides inalatórios no tratamento da DPOC. Neste capítulo, analisamos criticamente os dados favoráveis e contrários a esta indicação.

Antes de discutirmos a forma inalatória, cabe aqui um breve histórico do uso de corticóides na DPOC. A indicação dos corticóides sistêmicos nas exacerbações de pacientes com DPOC é uma conduta clássica na prática médica, somente recentemente corroborada em estudo controlado, que demonstrou a associação entre a administração de corticóides sistêmicos e a melhora sintomática e da

função pulmonar, além de diminuição do índice de recaídas e de necessidade de internação.

Estima-se que aproximadamente 10% dos pacientes com DPOC estável tenham uma resposta objetiva aos corticóides orais. Os principais consensos sugerem que seu uso seja limitado aos pacientes não controlados com broncodilatadores que apresentem uma resposta funcional positiva após 14 dias de uso. Mesmo assim, recomenda-se evitar os corticóides sistêmicos por períodos prolongados, tendo em vista o potencial de efeitos colaterais. Além do mais, não há estudos conclusivos sobre a sua utilidade a longo prazo.

Em 1996, van Schayck publicou uma revisão dos trabalhos publicados nos 15 anos anteriores sobre o uso de corticóides inalatórios na DPOC. Foram incluídos nesta análise apenas os estudos aleatorizados e controlados, a maioria de curto prazo (2 a 3 semanas) e poucos de longo prazo (12 a 30 meses). A maior parte dos estudos de curta duração sugeriam um efeito benéfico dos corticóides inalatórios. Entretanto, outros autores consideraram o tratamento ineficaz (Tabela 1).

Os trabalhos de longa duração, utilizando beclometasona ou budesonida, mostravam a mesma tendência revelando, quando presente, discreta melhora nos sintomas e na função pulmonar, redução das exacerbações e da necessidade de corticóides orais (Tabela 2).

Os resultados inconsistentes entre os estudos, explicáveis em grande parte pela diversidade de critérios de inclusão, motivaram diversos projetos multicêntricos, delineados e conduzidos na Europa e nos EUA, cujos resultados foram publicados nos últimos anos. Do ponto de vista metodológico, a principal característica destes trabalhos, descritos na Tabela 3, foi a tentativa de restringir os critérios de inclusão, com o objetivo de evitar a inclusão de pacientes asmáticos.

Paggiaro e cols. publicaram o primeiro desta sé-

TABELA 1 – ESTUDOS DE CURTO PRAZO UTILIZANDO CORTICÓIDES INALATÓRIOS EM DPOC, PUBLICADOS ATÉ 1996.

Autor	Ano	Droga e dose	Resultado
Shim	1985	Beclometasona 1600 μg/dia por 2 semanas	↑VEF_1, menor que prednisona
Robertson	1986	Beclometasona 1500 μg/dia por 2 semanas	↑VEF_1, CVF e PFE menor que prednisona
Weir	1990, 1991	Beclometasona 1500 μg/dia por 2 semanas	↑VEF_1, CVF e PFE menor que prednisolona
Weir	1993	Beclometasona 1500 vs 3000 μg/dia por 3 semanas	↑VEF_1, CVF e PFE sem diferença 1500 vs 3000, sem alteração no PC_{20}
Thompson	1992	Beclometasona 2000 μg/dia por 2 semanas	↑VEF_1, CVF , ↓ inflamação (LBA)
Auffarth	1991	Budesonida 1600 μg/dia por 8 semanas	Sem alteração no VEF_1, CVF, PFE, PC_{20}, medicação de resgate, grau de dispnéia
Engel	1989	Budesonida 800 μg/dia por 12 semanas	Sem alteração no VEF_1, CVF, PC_{20}; melhora da tosse
Watson	1992	Budesonida 800 800 μg/dia por 12 semanas	Sem alteração no VEF_1, CVF, PC_{20}

VEF_1: volume expiratório forçado no primeiro segundo; CVF: capacidade vital forçada; PFE: pico de fluxo expiratório forçado; PC_{20}: concentração que provocou a redução do $VEF_1 \geq 20\%$; LBA: lavado broncoalveolar.

TABELA 2: ESTUDOS DE LONGO PRAZO UTILIZANDO CORTICÓIDES INALATÓRIOS EM DPOC, PUBLICADOS ATÉ 1996.

Autor	Ano	Droga e dose	Resultados
Dompeling	1992 1993	Beclometasona 800 μg/dia por 12/24 meses	↑VEF_1; CVF e PFE; sem alteração no PC_{20}; ↓sintomas ↓exacerbações (24 meses); ↓variação do PFE
Kerstjens	1992	Beclometasona 800 μg/dia por 30 meses	↑VEF_1; ↓ exacerbações; sem alteração no PC_{20}
Renkema	1996	Budesonida 1600 μg/dia por 24 meses	↓sintomas; melhora não significante no VEF_1 e exacerbações
Derenne	1995	Beclometasona 1500 μg/dia por 24 meses	↑VEF_1 e PFE; menor necessidade de esteróide oral nas exacerbações

VEF_1: volume expiratório forçado no primeiro segundo; CVF: capacidade vital forçada; PFE: pico de fluxo expiratório forçado; PC_{20}: concentração que provocou a redução do $VEF_1 \geq 20\%$; LBA: lavado broncoalveolar.

TABELA 3: ESTUDOS MULTICÊNTRICOS PLACEBO CONTROLADOS UTILIZANDO CORTICÓIDES INALATÓRIOS EM DPOC.

Estudo	Ano	Droga e dose	Resultadps
Paggiaro	1998	Fluticasona 1000 μg/dia por 6 meses	Redução no número de exacerbações moderadas a graves no grupo fluticasona Melhora no VEF_1, PFE, CVF, escore de sintomas e teste de caminhada de seis minutos no grupo fluticasona
Copenhagen City Lung Study	1999	Budesonida 1200 μg/dia por 6 meses seguidos de 800 μg/dia por 30 meses	Sem diferença na velocidade de declínio do VEF_1 Sem diferença quanto a sintomas respiratórios
EUROSCOP	1999	Budesonida 800 μg/dia por 36 meses	Ganho no VEF_1 nos primeiros 6 meses no grupo budesonida Velocidade de declínio igual a partir do sexto mês
ISOLDE	1999	Fluticasona 1000 μg/dia por 36 meses	Sem diferença na velocidade de declínio do VEF_1 Redução nas exacerbações em 25% e menor deterioração da qualidade de vida no grupo fluticasona
Lung Health Study	2000	Triamcinolona 1200 μg/dia por 40 meses	Sem diferença na velocidade de declínio do VEF_1 Melhora no escore de sintomas e menor necessidade de consultas médicas no grupo triamcinolona

VEF_1: volume expiratório forçado no primeiro segundo; CVF: capacidade vital forçada; PFE: pico de fluxo expiratório forçado.

rie de estudos em 1998. De forma aleatorizada, duplo cega, placebo controlada, fluticasona foi administrada na dose de 500 μg duas vezes ao dia a 281 pacientes com DPOC com VEF_1 entre 35% e 90% do previsto (média 55%). Ao final de 6 meses, os pacientes que receberam a fluticasona tiveram como efeito mais marcante a redução da intensidade das exacerbações, além de discreta melhora do VEF_1, do teste de caminhada de 6 minutos e da sintomatologia. A resposta à fluticasona não foi influenciada pela idade dos pacientes, pelo VEF_1 basal ou pela reversibilidade ao broncodilatador. O principal problema metodológico deste trabalho foi a sua conclusão aos seis meses, quando havia sido planejado para seguimento dos pacientes por um ano, devido ao número crescente de pacientes retirados ou que abandonaram espontaneamente o estudo.

Em 1999, foram publicados três estudos multicêntricos europeus delineados com o objetivo primário de avaliar a influência dos corticóides inalatórios na taxa anual de declínio do VEF_1. Estes trabalhos, internacionalmente conhecidos por suas siglas "Copenhagen City Lung Study", "EUROSCOP" e "ISOLDE", foram prospectivos, aleatorizados, placebo controlados, com 3 anos de seguimento. Todos utilizaram definições similares para DPOC e excluíram pacientes com diagnóstico clínico de asma ou com significante melhora após uso de broncodilatador. Diferiram primariamente quanto à gravidade da limitação ao fluxo aéreo e, em menor grau, quanto à formulação e dose dos glicocorticóides.

No "Copenhagen City Lung Study" 290 pacientes foram selecionados, sendo excluídos os que apresentavam reversão da obstrução com broncodilatador ou aumento de 5% no VEF_1 depois de 10 dias de tratamento com prednisolona (o que ocorreu em 5% dos pacientes). O VEF_1 médio foi de 86% do previsto. O tratamento ativo consistiu de Budesonida 800 μg pela manhã e 400 μg à noite durante seis meses, seguidos de 400 μg duas vezes ao dia por 30 meses. Depois de três anos, a taxa de declínio do VEF_1 não foi diferente no grupo corticóide em relação ao grupo placebo (45,1 vs 41,8 ml/ano, respectivamente). Não houve diferença quanto às exacerbações, embora elas tenham sido infreqüentes (316 exacerbações em 290 pacientes, em 3 anos). Os pacientes desta coorte eram mais idosos e tinham doença mais leve que os dos demais trabalhos.

O "EUROSCOP" foi realizado em 47 centros de 12 países da Europa e avaliou 1277 pacientes com DPOC leve a moderada (VEF_1 médio: 77% do previsto), tratados com budesonida 800 μg/dia ou placebo. Nos seis primeiros meses houve um ganho de VEF_1 de 17 ml no grupo budesonida e redução de 81 ml no grupo placebo; a partir daí, as taxas de declínio anual do VEF_1 mantiveram-se semelhantes até o final dos 36 meses (140 ml no grupo budesonida *versus* 180 ml no grupo placebo). As exacerbações não foram avaliadas. Equimoses nos antebraços foram mais freqüentes no grupo budesonida, sugerindo efeito sistêmico do corticóide. Estes pacientes apresentavam formas leves de DPOC e continuaram fumando durante o estudo. Embora não se tenha demonstrado benefício para todos os pacientes, os autores sugeriram que o subgrupo com história de tabagismo menor que 36 maços.ano tendeu a apresentar uma resposta positiva aos corticóides inalatórios.

O "ISOLDE" (Inhaled Steroids in Obstructive Lung Disease) avaliou pacientes com DPOC moderada a grave, aleatorizados para receber fluticasona 1000 μg/dia ou placebo. Não houve diferença significante na taxa de declínio do VEF_1 em três anos, mas observou-se uma redução de 25% no número de exacerbações/ano, principalmente nos doentes mais graves (com VEF_1 inferior a 1,25 litros). Algum impacto foi observado na qualidade de vida; ao final dos três anos os pacientes sob o uso de fluticasona haviam tido uma piora menos acentuada nos escores de qualidade de vida do que os que utilizaram placebo.

Finalmente foi publicado, no final de 2000, o estudo multicêntrico americano ("Lung Health Study"), em que 1116 pacientes com VEF_1 entre 30 e 90% do previsto (média 65%) foram divididos em dois grupos, recebendo placebo ou 1200 μg de triamcinolona/dia. Como nos outros trabalhos, não se observou influência do corticóide sobre a velocidade de declínio do VEF_1 após os 40 meses de estudo, entretanto, os doentes no grupo ativo tiveram menos sintomas e menor necessidade de consultas médicas. A exemplo do "EUROSCOP", foi demonstrado o potencial de efeitos colaterais dos corticóides inalatórios, com alterações significativas na densitometria óssea nos pacientes que utilizaram a triamcinolona.

A análise destes estudos deixa claro que os corticóides inalatórios não são o tratamento ideal para a DPOC. É consenso entre os pesquisadores que o seu uso não têm influência no prognóstico, uma vez que nenhum trabalho demonstrou redução da velocidade de declínio do VEF_1. Por outro lado, há pouca evidência de que os corticóides inalatórios diminuam a sintomatologia. Aparentemente, o principal impacto destes fármacos seria a redução do número e intensidade das exacerbações nos pacientes com maior limitação funcional, quando usados em altas doses, o que influenciaria a qualidade de vida a longo prazo. Para confirmação dessa hipótese, aguardam-se os resultados de estudos multicêntricos, em andamento, incluindo pacientes com obstrução de moderada a grave e com freqüentes exacerbações.

Uma outra forma de analisar os dados disponíveis é considerarmos que, na prática clínica, por vezes é difícil classificarmos alguns pacientes como asmáticos ou portadores de DPOC. É possível que pacientes com características patológicas intermediárias entre as duas entidades clínico/patológicas sejam responsivos aos corticóides.

Finalmente, ao considerar a utilização dos corticóides inalatórios por longos períodos deve se ter em mente a possibilidade de indução de efeitos colaterais sistêmicos.

Conclusões

Apesar das evidências disponíveis não recomendarem a utilização indiscriminada de corticóides inalatórios em pacientes com DPOC estável, esta é uma prática clínica comum. Embora haja subgrupos que se beneficiam destes fármacos, não foi possível ainda identificar definitivamente suas características. No atual estágio do conhecimento, podemos concluir que:

1.A eficácia dos corticóides inalatórios é superior em Asma em relação à DPOC;

2.Até que os resultados de novos estudos controlados, de longo prazo, estejam disponíveis, os seguintes subgrupos de pacientes com DPOC, mais provavelmente, se beneficiarão do uso de corticóides inalatórios :

• Aqueles que tenham associadamente características clínico/funcionais compatíveis com asma;

•Aqueles com limitação mais acentuada ao fluxo aéreo (VEF_1 < 50% do previsto) e que tenham exacerbações freqüentes;

3.A dose diária deve ser alta;

4.Considerar, ao propor o tratamento, o seu impacto no custo e o potencial de indução de efeitos colaterais sistêmicos.

Referências Bibliográficas

1.Global Initiative for Chronic Obstructive Lung Disease – www.goldcopd.com.

2.Weir D C, Bale G A, Bright P, Burge P S. A double-blind placebo-controlled study of the effect of inhaled beclomethasone dipropionate for 2 years in patients with non-asthmatic chronic obstructive pulmonary disease. Clinical and Experimental Allergy 1999; 29 (Suppl. 2):125-128.

3.The Lung Health Study Research Group. Effect of inhaled triamcinolone on the decline in pulmonary function in chronic obstructive pulmonary disease. N Eng J Med 2000; 343:1902-9.

4.Calverley P M, Barnes P J. Inhaled Corticosteroids are/ are not beneficial in chronic obstructive pulmonary disease. Am J Respir Crit Care 2000; 161:341-344.

5.Burge P S. EUROCOP, ISOLDE and the Copenhagen City Lung Study. Thorax 1999; 54:287-8.

6.Grunsven P M, C P Schayck C P,Derenne J P et al. Long term effects of inhaled corticosteroids in chronic obstructive pulmonary disease: a meta-analysis. Thorax 1999;54:7-14.

7.Renkema T E J, Shouten J P, Köeter G H et al .Effects of long-term treatment with corticosteroids in COPD. Chest 1996;109:1156-62.

8.Bourbeau J, Rouleau M Y, Boucher S . Randomised controlled trial of inhaled corticosteroids in patients with chronic obstructive pulmonary disease. Thorax 1998;53:477-482.

9. Kerstjens H A M, Brand P L P, Hughes M D et al and the Dutch Chronic Non –Specific Lung Disease Study Group. A comparison of bronchodilator therapy with or without inhaled corticosteroid therapy for obstructive airway disease. N Engl J Med 1992; 327:1413-9.

10.Fujimoto K, Kubo K, Yamamoto H et al. Eosinophilic inflammation in the airway is related to glucocorticoid reversibility in patients with pulmonary emphysema. Chest 1999; 115:697-720.

11.Burrows B, Bloom J W, Traver G A et al. The course and prognosis of different forms of chronic airways obstruction in a sample from the general population. N Eng J Med 1987; 317:1309-14.

12.Dompeling E, Schayck C P, Grunsven P M et al. Slowing the Deterioration of Asthma and Chronic Obstructive

Pulmonary Disease Observed during Bronchodilator Therapy by Adding Inhaled Corticosteroids. Annal of Internal Medicine 1993; 118:770-778.
13.Schayck C P, Grunsven P M, Dekhuijzen P N R . Do patients with COPD benefit from treatment with inhaled costicosteroids ? Eur Respir J 1996;9:1969-1972.
14.Burge P S, Calverley P M A, Jones P W et al . Randomised, double blind, placebo controlled study of fluticasone propionate in patients with moderate to severe chronic obstructive pulmonary disease: the ISOLDE trial. B M J 2000; 320:1297-303.
15.Vestbo J, Sorensen T, Lange P et al . Long-term effect of inhaled budesonide in mild and moderate chronic obstructive pulmonary disease: a randomided controlled trial. Lancet 1999; 353: 1819-1823.
16.Pauwels R A, Lofdahl C, Laitinen L A et al for the European Respiratory Society Study on Chromic Obstructive Pulmonary Disease. Long-term treatment with inhaled budesonide in persons with mild chronic obstructive pulmonary disease who continue smoking. N Eng J Med 1999; 340:1948-53.
17.Cox G, Whitehead L, Dolovich M et al. A randomized controlled trial on the effect of inhaled corticosteroids on airways inflammation in adult cigarette smokers. Chest 1999; 115:1271-1277.
18.Nishimura K, Koyama H, Ikeda A el al. The effect of high-dose inhaled beclomethasone dipropionate in patients with stable COPD. Chest 1999; 115:31-37.
19.Paggiaro P L,Dahle R, Bakran I et al. Multicentre randomized placebo-controlled trial of inhaled fluticasone propionate in patients with chronic obstructive pulmonary disease. Lancet 1998; 351:773-80.
20.Anthonisen N. Steroids in COPD – The nearly Eternal Question. Chest 1999; 115:3-4