



UNIVERSIDADE DA BEIRA INTERIOR

Ciências da Saúde

Papel dos corticoides inalados na prevenção de exacerbações da Doença Pulmonar Obstrutiva Crónica

Teresa Maia Mota Garcia

Dissertação para obtenção do Grau de Mestre em

Medicina

(Ciclo de estudos integrado)

Orientador: Dr. José Manuel Silva

Co-orientador: Prof^a. Dr^a. Célia Nunes

Covilhã, maio de 2017

Agradecimentos

Em primeiro lugar, gostaria de agradecer aos meus orientadores, o Dr. José Manuel Silva e a Prof^a. Dr^a. Célia Nunes, pelo apoio e dedicação que sempre disponibilizaram.

Aos meus pais, pela educação, apoio e amor que sempre me deram. Nada seria possível sem vocês.

À minha irmã, agradeço o apoio incondicional, a força e o carinho especial que sempre me deu.

Aos meus amigos, por todos os momentos que alegraram este percurso, pela amizade que me abraçou numa terra estranha, e pela companhia que nunca faltou.

“O sonho é o que temos de realmente nosso, de impenetravelmente e inexpugnavelmente
nosso.”

- Fernando Pessoa, in “Livro do Desassossego”

Resumo

Introdução: A doença pulmonar obstrutiva crónica afeta 14,2% dos indivíduos portugueses com mais de 40 anos, e a prevenção das suas exacerbações é um passo importante para diminuir a morbilidade e mortalidade que esta doença acarreta. Há vários estudos com diferentes recomendações relativamente ao uso de corticoides inalados para o controlo das exacerbações, e como tal é importante definir a sua verdadeira utilidade.

Objetivo: Verificar se existe associação entre o uso de corticoides inalados e o número mais reduzido de exacerbações da doença, em pacientes do Hospital Sousa Martins da Guarda.

Metodologia: Estudo de coorte observacional de pacientes inscritos em consulta externa de pneumologia no Hospital Sousa Martins. Depois de aplicados os critérios de exclusão, incluíram-se no estudo 54 pacientes, divididos em dois grupos: um grupo constituído por pacientes a realizar terapêutica com corticoides inalados e outro de controlo. Para realizar o tratamento estatístico dos dados foi usado o software Statistical Package for Social Sciences®, versão 23, e utilizaram-se os testes do qui-quadrado ou exato de Fisher, teste t ou teste de Mann-Whitney e o coeficiente de correlação Rho de Spearman, dependendo das características das variáveis.

Resultados: Não se verificaram diferenças significativas entre o grupo de controlo e o grupo com corticoides inalados relativamente ao número de exacerbações da doença pulmonar obstrutiva crónica ($p=0.680$). Verificou-se relação significativa entre a condição tabágica e o grupo terapêutico ($p=0.046$); entre a severidade da limitação do fluxo aéreo e o grupo terapêutico ($p\leq 0.001$); e entre o número de exacerbações e a exposição ocupacional ($p=0.039$). Verificou-se ainda uma correlação moderada positiva entre a carga tabágica e o número de exacerbações subsequentes ($p=0.506$) e a severidade da limitação do fluxo aéreo ($p=0.313$).

Discussão: Este estudo não encontrou associação entre o uso de CI e a diminuição das exacerbações da DPOC. A incerteza do mecanismo de ação dos corticoides inalados, juntamente com os resultados diferentes de vários estudos, leva a ponderar a importância destes no tratamento da doença. A nova atualização do relatório de 2017 da *Global Initiative for Chronic Obstructive Lung Disease* vem remover os corticoides inalados da primeira linha de tratamento. Desta forma, torna-se importante apostar em terapêuticas não farmacológicas, nomeadamente a cessação tabágica e a reabilitação respiratória, igualmente importantes na estabilização da doença e prevenção de exacerbações.

Palavras-chave

DPOC, exacerbações, corticoides inalados, terapêutica

Abstract

Introduction: The Chronic Obstructive Pulmonary disease affects 14.2% of Portuguese individuals over 40 years of age, and the prevention of its exacerbations is an important step to reduce the morbidity and mortality brought about by this disease. There are several studies with different recommendations regarding the use of inhaled corticosteroid to control exacerbations, and thus it is important to define their real utility.

Objective: To verify if there is an association between the use of inhaled corticosteroids and the more reduced number of exacerbations of the disease in patients of the Sousa Martins Hospital, in Guarda.

Methods: Observational cohort study of patients enrolled in outpatient Pneumology medical consultations at the Sousa Martins Hospital. After the exclusion criteria were applied, 54 individuals were included in the study, who were divided in two groups: one group with patients undergoing inhaled corticosteroid therapy and the other as control. To treat the statistical data, the program Statistical Package for Social Sciences®, version 23, was used; and the chi-square test, the Fisher's exact test, t-test or Mann-Whitney test and the Spearman's Rho correlation coefficient were used, depending on the characteristics of the variable.

Results: There were no significant differences between the control group and the group with inhaled corticosteroid therapy as far as the number of exacerbations of chronic obstructive pulmonary disease ($p = 0.680$) are concerned. There was a significant association between the smoking status and the therapeutic group ($p = 0.046$); between the severity of airflow limitation and the therapeutic group ($p = 0.000$); and between the number of exacerbations and the occupational exposure ($p = 0.039$). There was also a moderate positive correlation between the smoking load and the number of subsequent exacerbations ($\rho = 0.506$) and between the smoking load and the severity of the airflow limitation ($\rho = 0.313$).

Discussion: This study found no association between the use of IC and the reduction of exacerbations of COPD. The uncertainty of the mechanism of action of inhaled corticosteroids, together with the different results of several studies, leads to the questioning of their importance in the treatment of the disease. The new update to the 2017 Global Initiative for Chronic Obstructive Lung Disease report removes inhaled corticosteroids from the first line treatment. Thus, it becomes important to focus on non-pharmacological therapies, such as smoking cessation and respiratory rehabilitation, which are equally important in stabilizing the disease and preventing exacerbations.

Keywords

COPD, exacerbations, inhaled corticosteroids, treatment

Índice

Agradecimentos	iii
Resumo	iv
Palavras-chave	iv
Abstract.....	v
Keywords	v
Lista de Tabelas.....	vii
Lista de Acrónimos.....	viii
1. Introdução	1
2. Métodos	3
2.1 Desenho do estudo e participantes	3
2.2 Variáveis em análise.....	3
2.3 Análise estatística	4
3. Resultados	6
4. Discussão	9
4.1 Limitações.....	11
6. Conclusão	12
7. Bibliografia	13
Anexos	16
Anexo I - Verificação dos pressupostos para a realização da estatística paramétrica	16

Lista de Tabelas

Tabela 1. Variáveis em estudo	6
Tabela 2. Variáveis quantitativas em estudo	7
Tabela 3. Relação das variáveis com o grupo terapêutico	7
Tabela 4. Relação das variáveis com o número de exacerbações posteriores	8
Tabela 5. Relação das variáveis n°. de exacerbações e classificação GOLD com UMA	8
Tabela A.1. Teste de Normalidade para a variável “idade”	16
Tabela A.2. Teste de Normalidade para a variável “UMA”	16

Lista de Acrónimos

CI	Costicoides inalados
DPOC	Doença pulmonar obstrutiva crónica
LABA	β -agonista de longa duração
SNS	Sistema Nacional de Saúde
UMA	Unidades maço/ano
DP	Desvio padrão
HDAC	Enzimas histona deacetilases
LAMA	Anti-muscarínico de longa duração

1. Introdução

A Doença Pulmonar Obstrutiva Crónica (DPOC) é um estado patológico definido por uma obstrução crónica do fluxo aéreo, progressiva e não totalmente reversível. (1) Esta obstrução é causada por uma reação inflamatória, mais comumente devido à exposição a partículas e gases nocivos, que leva a um estreitamento das pequenas vias aéreas e à destruição do parênquima pulmonar, características que apresentam variedade interindividual. (1) Estas alterações são influenciadas pela genética e pela exposição ambiental, e levam a uma diminuição da função pulmonar e à persistência de sintomas respiratórios.

Atualmente, esta doença afeta cerca de 328 milhões de pessoas a nível mundial, (2) e estima-se que em 2020 seja a terceira causa de mortalidade. (3) Em toda a União Europeia, a DPOC acarreta um equivalente de 38.6 mil milhões de euros anualmente. (1) Em Portugal, a prevalência na população geral com mais de 40 anos é de 14,2%, (4) com um enorme custo económico para o paciente e para qualquer sistema de saúde, nomeadamente o Sistema Nacional de Saúde (SNS). (5) Assim sendo, torna-se imperativo atuar na prevenção da doença e na otimização da sua terapêutica.

Embora a cessação tabágica seja o único tratamento capaz de limitar a progressão da doença, (6, 7) a terapêutica da DPOC tem como objetivo estabilizar os doentes, pelo alívio sintomático e redução das exacerbações, de modo a aumentar a qualidade de vida. Uma exacerbação da DPOC define-se por um agravamento dos sintomas respiratórios, de forma aguda, que vai além das normais variações do dia-a-dia, e que eventualmente leva a uma mudança na medicação. (1) Além de serem responsáveis por um declínio no estado físico do doente, com diminuição da função pulmonar, as exacerbações acarretam grandes custos económicos e estão associadas a uma taxa de mortalidade significativa, que pode chegar aos 10% só no internamento. (1, 8)

Prevenir estas agudizações é, então, um passo importante para reduzir a carga da doença e proporcionar qualidade de vida aos doentes. Evitar factores precipitantes - como o tabaco ou infeções respiratórias (1) - e realizar a medicação adequada, fazendo o uso correto da mesma, são algumas das medidas a tomar. No entanto, saber qual a medicação apropriada para obter uma estabilização da doença é ainda alvo de muitos estudos.

Várias guidelines e estudos mundiais recomendam o uso de corticoides inalados (CI), nomeadamente nos estadios mais avançados da doença, de modo a reduzir o número de exacerbações e a melhorar a função pulmonar. (9-11) No entanto, alguns estudos demonstram que apesar do seu efeito nas exacerbações, os CI não apresentam uma redução na mortalidade. (12, 13) Outros estudos referem ainda não haver benefício na combinação de um β -agonista de longa duração (LABA) com um CI, quando comparado com o LABA isolado. (8, 14) Além disso, o risco de iatrogenia está a ganhar cada vez mais relevância na decisão terapêutica, e os efeitos

adversos dos CI não podem ser ignorados, como o aumento do risco de pneumonia e diabetes mellitus. (6, 15) Por estas razões, a importância ainda dada aos CI começa a ser questionada. (16-18)

Com a finalidade de aumentar a qualidade de vida, reduzir a iatrogenia e reduzir os custos, torna-se impreterível obter uma otimização do tratamento desta doença. Assim, para melhor compreender o papel dos CI, este estudo tem como objetivo principal verificar a existência de uma associação entre o uso de CI como terapêutica da DPOC e a redução do número de exacerbações desta, em pacientes do Hospital Sousa Martins da Guarda.

O estudo englobou ainda os seguintes objetivos específicos:

- Verificar qual a relação entre a condição tabágica e o uso de CI;
- Verificar qual a relação entre a carga tabágica e o número de exacerbações;
- Verificar a existência de relação entre ocupação de risco e o número de exacerbações.
- Verificar a existência de relação entre a carga tabágica e a severidade da doença

2. Métodos

2.1 Desenho do estudo e participantes

Neste estudo de coorte observacional, foram inicialmente identificados 64 pacientes com o diagnóstico de DPOC, inscritos em consulta externa de pneumologia no Hospital Sousa Martins no período de Junho a Setembro de 2015.

Foram considerados os seguintes critérios de exclusão:

- ≥ 3 exacerbações nos últimos 12 meses (n=3); uma vez que a natureza em cluster das exacerbações (19) leva a um aumento da probabilidade de haver uma subsequente, principalmente quando existe história de uma elevada frequência de exacerbações no último ano (20);
- início do tratamento há menos de 6 meses (n=1); de modo a reduzir o número de indivíduos que não cumprem persistentemente a terapêutica instituída (21);
- diagnóstico concomitante de asma (n=3); pois estes indivíduos apresentam um maior benefício com a terapêutica com CI (6);
- informações insuficientes sobre a classificação da severidade da limitação do fluxo aéreo - classe GOLD (n=3).

Depois de aplicados os critérios de exclusão permaneceram no estudo 54 pacientes, constituindo desta forma a amostra do presente estudo.

Com o objetivo de perceber a influência dos corticoides inalados nesta doença, foram considerados dois grupos: um grupo com pacientes que já se encontravam a realizar tratamento com CI (n=29) e um grupo de controlo, com pacientes que se encontravam sem esta terapêutica (n=25). Os dois grupos foram seguidos por um período de 12 meses. Ao longo deste período não se verificaram casos omissos.

2.2 Variáveis em análise

Os dados que se seguem foram obtidos a partir dos processos clínicos de cada paciente. Com exceção da variável “exacerbações”, que foi medida apenas após a conclusão do período de estudo, todas as restantes variáveis foram colhidas antes do início do mesmo.

- *Unidades maço/ano (UMA)* - permite medir a carga tabágica, através da multiplicação do número de maços de tabaco fumados por dia pelo número de anos que a pessoa fumou.

- *Condição tabágica* - descreve os hábitos tabágicos atuais do indivíduo. Classificada em “nunca fumou”, “ex-fumador” e “fumador ativo”.
- *Classe GOLD* - classifica a severidade da limitação do fluxo aéreo, com base no valor do volume de ar exalado durante o primeiro segundo (FEV_1) obtido em espirometria. (1) Os resultados são divididos em 4 categorias que vão de I (menos severa) a IV (mais severa).
- *Exposição ocupacional* - reporta a existência de exposição a partículas que aumentam o risco de desenvolvimento e evolução da doença. (1) Dividido em “risco”, e “não risco”, dependendo de haver exposição a partículas e poeiras nocivas como: ambiente de fumo passivo; agentes e fumos químicos; poeiras orgânicas e inorgânicas; queima de biomassa em locais com pobre ventilação.
- *Exacerbações* - a quantificação do número de exacerbações foi realizada com base no diagnóstico feito em episódio de urgência ou de internamento - dados acedidos através do processo clínico eletrónico Alert®.

2.3 Análise estatística

Recorreu-se ao software estatístico Statistical Package for Social Sciences®, versão 23 para Windows®, para realizar a análise estatística dos dados.

Inicialmente foi feita uma análise descritiva de modo a sumariar os dados em análise.

Seguidamente recorreu-se a alguns métodos de inferência estatística. Utilizou-se o teste do qui-quadrado para verificar a existência de relação entre duas variáveis nominais ou entre uma variável nominal e uma ordinal. Sempre que os pressupostos para a utilização deste teste não se verificaram (mais de 20% de células da tabela de contingência apresentavam uma frequência esperada inferior a 5) recorreu-se ao teste exato de Fisher. A fim de quantificar o grau de associação entre estas variáveis recorreu-se ao cálculo do coeficiente de associação V de Cramer. O grau de associação foi classificado com base no seguinte critério (22):

- $0 < V < 0.1$: associação muito fraca;
- $0.1 \leq V < 0.3$: associação fraca;
- $0.3 \leq V < 0.5$: associação moderada;
- ≥ 0.5 : associação forte

Recorreu-se ao teste t para amostras independentes a fim de verificar a existência de diferença significativas entre as médias das variáveis quantitativas para os dois grupos e ao teste de Mann-Whitney sempre que os pressupostos para a utilização deste (normalidade dos dados) não se verificaram. A normalidade foi verificada pelo teste de Shapiro-Wilk (uma vez que $n < 30$), Anexo I.

Utilizou-se ainda o coeficiente de correlação Rho de Spearman para quantificar a correlação existente entre a variável UMA e uma variável ordinal. A classificação da correlação entre as variáveis foi feita com base no seguinte critério (23):

- $\rho = 1$: correlação perfeita positiva entre as duas variáveis;
- $\rho = -1$: correlação perfeita negativa entre as duas variáveis;
- $\rho = 0$: ausência de correlação entre as variáveis;
- $0 < |\rho| < 0,30$: existência de correlação fraca (positiva ou negativa);
- $0,30 \leq |\rho| < 0,70$: existência de correlação moderada (positiva ou negativa);
- $0,70 \leq |\rho| < 1$: existência de correlação forte (positiva ou negativa).

3. Resultados

A tabela 1 apresenta as principais características das variáveis em estudo. Da análise da mesma salienta-se o facto de apenas 2 pacientes serem do género feminino.

Tabela 1. Variáveis em estudo (n=54)

	No.	%	Média (\pm DP)	Min.	Max.
<i>Género</i>					
Feminino	2	3.7			
Masculino	52	96.3			
<i>Exposição ocupacional</i>					
Não-risco	27	50.0			
Risco	27	50.0			
<i>Condição tabágica</i>					
Nunca fumou	15	27.8			
Ex-fumador	32	59.3			
Fumador ativo	7	13.0			
<i>Classificação GOLD</i>					
I	11	20.4			
II	19	35.2			
III	15	27.8			
IV	9	16.7			
<i>Terapêutica CI</i>					
Sem CI	25	46.3			
Com CI	29	53.7			
<i>Exacerbações</i>					
0	35	64.8			
1	9	16.7			
2	8	14.8			
3	2	3.7			
<i>UMA</i>			40.28 (\pm 35.306)	0	150
<i>Idade</i>			71.89 (\pm 10.350)	48	91

CI - corticoesteroides inalados; UMA - unidades maço ano; DP - desvio padrão

Na Tabela 2, verifica-se que a média das idades no início do estudo era de aproximadamente 72 anos (71.89 ± 10.350), existindo uma diferença significativa entre as médias das idades dos dois grupos em análise ($p=0.001$), sendo que o grupo com corticoides apresenta uma média de idades significativamente maior do que a do grupo sem CI.

Verifica-se ainda que a carga tabágica, medida por UMA, é significativamente maior no grupo terapêutico com CI do que no grupo de controlo ($p=0.034$).

Tabela 2. Variáveis quantitativas em estudo, de acordo com o grupo terapêutico (n=54)

	Sem CI (n=25)			Com CI (n=29)			p-value
	Média (±DP)	Máx.	Min.	Média (±DP)	Máx.	Min.	
Idade	76.80 (±8.926)	91	58	67.66 (±9.715)	85	48	0.001 ^{#1*}
UMA	30.40 (±30.508)	120	0	48.79 (±37.410)	150	0	0.034 ^{#2*}

CI - corticosteroides inalados; UMA - unidades maço ano; DP - desvio padrão; #1 - t-teste; #2 - teste de Mann-Whitney; * - p-value<0.05

Através da Tabela 3 podemos concluir que existe uma relação significativa entre a condição tabágica e o grupo terapêutico (p=0.046), sendo que a maioria dos pacientes que se encontra no grupo com CI são ex-fumadores, enquanto que pacientes que nunca fumaram se encontram em maior percentagem no grupo sem CI. O grau de associação entre estas variáveis é moderada (V=0.341). Existe ainda uma relação significativa entre a classificação GOLD e o grupo terapêutico (p<0.001), sendo que indivíduos com uma maior classificação pertencem mais ao grupo terapêutico com CI. Neste caso existe uma associação forte entre as variáveis (V=0.790).

Tabela 3. Relação das variáveis com o grupo terapêutico (n=54)

	Sem CI (n = 25)	Com CI (n = 29)	p-value	Coeficiente V de Cramer (p-value)	
	No. (%)	No. (%)			
<i>Exposição ocupacional</i>					
Não-risco	15 (60.0)	12 (41.4)	0.275 ^{#1}	0.341 (0.049 [*])	
Risco	10 (40.0)	17 (58.6)			
<i>Condição tabágica</i>					
Nunca fumou	11 (44.0)	4 (13.8)	0.046 ^{#2*}		
Ex-fumador	11 (44.0)	21 (72.4)			
Fumador ativo	3 (12.0)	4 (13.8)			
<i>Classificação GOLD</i>					
I	11 (44.0)	0 (0.0)	0.000 ^{#2*}	0.790 (0.000 [*])	
II	13 (52.0)	6 (20.7)			
III	1 (4.0)	14 (48.3)			
IV	0 (0.0)	9 (31.0)			

CI - corticosteroides inalados; #1 - Teste do qui-quadrado; #2 - Teste Exato de Fisher; * - p-value<0,05

A Tabela 4 sumariza a incidência de exacerbações, durante o período de estudo, associado às variáveis em estudo. Não se verificaram diferenças significativas entre os grupos terapêuticos relativamente ao número de exacerbações da DPOC (p=0,680). Contudo, verificou-se uma relação significativa entre o número de exacerbações e a exposição ocupacional (p=0,039), sendo que os pacientes que tinham uma ocupação de risco apresentavam um maior número de exacerbações. O grau de associação entre as variáveis é moderado (V=0.385). Verificou-se ainda que não existe relação significativa nem entre a condição tabágica nem entre a classificação GOLD e o número de exacerbações (p>0.05).

Tabela 4. Relação das variáveis com o número de exacerbações subsequentes (n=54)

	No. de exacerbações subsequentes(%)				p-value	Coeficiente V de Cramer (p-value)
	0	1	2	3		
<i>CI</i>						
Não	18 (51.4)	4 (44.4)	2 (25.0)	1 (50.0)	0.680 ^{#2}	0.385 (0.035 [*])
Sim	17 (48.6)	5 (55.6)	6 (75.0)	1 (50.0)		
<i>Exposição ocupacional</i>						
Não-risco	21 (60.0)	5 (55.6)	1 (12.5)	0 (0.0)	0.039 ^{#2*}	
Risco	14 (40.0)	4 (44.4)	7 (87.5)	2 (100)		
<i>Condição tabágica</i>						
Nunca fumou	13 (37.1)	2 (22.2)	0 (0.0)	0 (0.0)	0.115 ^{#2}	
Ex-fumador	17(48.6)	7(77.8)	7 (87.5)	1 (50.0)		
Fumador ativo	5 (14.3)	0 (0.0)	1 (12.5)	1 (50.0)		
<i>Classificação GOLD</i>						
I	11 (31.4)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0.140 ^{#2}	
II	12 (34.3)	4 (44.4)	2 (25.0)	1 (50.0)		
III	7 (20.0)	4 (44.4)	4 (50.0)	0 (0.0)		
IV	5 (14.3)	1 (11.1)	2 (25.0)	1 (50.0)		

CI - corticosteroides inalados; #1 - Teste do qui-quadrado; #2 - Teste Exato de Fisher; * - p-value<0,05

A Tabela 5 demonstra as correlações entre as variáveis UMA e o número de exacerbações subsequentes e a classificação GOLD. Verificou-se uma correlação significativa ($p < 0.001$), sendo moderada positiva ($\rho = 0.506$), entre UMA e o número de exacerbações subsequentes, o que significa que quanto maior a carga tabágica, maior o número de exacerbações da doença. Também se pode concluir que quanto maior a carga tabágica, maior a gravidade da doença ($\rho = 0.313$), sendo a correlação entre as variáveis igualmente moderada e significativa ($p = 0.021$).

Tabela 5. Relação das variáveis número de exacerbações posteriores e classificação GOLD com UMA (n=54)

	UMA	
	Rho de Spearman	p-value
<i>No. exacerbações posteriores</i>	0.506	0.000 [*]
<i>Classificação GOLD</i>	0.313	0.021 [*]

UMA - unidades maço ano; * - p-value<0,05

4. Discussão

A DPOC é uma doença que está a ganhar importância a nível mundial, uma vez que comporta uma grande morbilidade e mortalidade para os pacientes. Só em Portugal, um sétimo da população com mais de 40 anos tem de viver diariamente com esta doença, (4) e com a redução da qualidade de vida e aumento dos custos que dela advêm. Deste modo, o tratamento da DPOC tem sido alvo de vários estudos, numa tentativa de conseguir encontrar uma otimização deste, com o objetivo de prevenir o declínio funcional pulmonar e as exacerbações da doença - e consequentemente reduzir taxas de morbilidade e mortalidade e também os custos.

Depois de analisar o atual estado da arte do uso de CI como terapêutica preventiva de exacerbações da DPOC, foi possível verificar que parece ainda não haver um consenso relativamente aos benefícios desta medicação. Vários estudos defendem a eficácia e importância dos CI na redução do número de exacerbações, (10, 11) enquanto outros não demonstram a sua superioridade relativamente a outros grupos de fármacos, (8, 14) e que os riscos que lhes estão associados não podem ser ignorados. (6, 15)

Desta forma, este estudo propôs-se a analisar a associação entre o uso de CI e a prevenção dessas exacerbações nos pacientes do Hospital de Sousa Martins da Guarda. De entre os 54 participantes do estudo, 29 estavam a realizar a terapêutica proposta. Os resultados revelaram não haver associação significativa entre o uso de CI e o número mais reduzido de exacerbações da DPOC. Este resultado pode ser explicado pelo papel do CI na DPOC e o seu efeito inibitório nas células mediadoras da inflamação crónica, inerente à doença. Tanto *in vitro*, como em biópsias a vias aéreas de pacientes com DPOC, e em vários ensaios clínicos, os CI parecem ter um efeito benéfico na fisiopatologia inflamatória. (24) Contudo, tal como há uma grande variedade interindividual na severidade e curso da doença, a interação fármaco-paciente (farmacogenética) pode explicar a razão de nem todos beneficiarem deste tratamento. As enzimas histona deacetilases (HDACs), que regulam a expressão genética, são normalmente responsáveis pela inibição da resposta inflamatória. No entanto, na DPOC, estas histonas estão diminuídas, nomeadamente a HDAC-2, que é um importante substrato usado pelos CI. Deste modo, os CI perdem a capacidade de induzir uma resposta anti-inflamatória, criando-se uma resistência a esta terapêutica. (25, 26) Esta interação entre o fármaco, a genética e o ambiente, pode ser também a explicação para os resultados visados nos estudos supracitados que questionam a importância dada à terapêutica com CI.

Em janeiro de 2017, a última atualização da *Global Initiative for Chronic Obstructive Lung Disease* veio de certa forma apoiar os resultados destes estudos, uma vez que as recomendações para o tratamento farmacológico da DPOC foram alteradas neste sentido. Apesar de os CI continuarem a ter evidência de classe A (qualidade da evidência elevada, com estudos que apresentam resultados consistentes) no que diz respeito à redução de exacerbações, a escolha de primeira linha para o grupo de pacientes com maior número de exacerbações passa a ser a

associação de um β -agonista de longa duração com um anti-muscarínico de longa duração (LAMA), em detrimento da associação LABA com um CI. Outra atualização deste relatório incide sobre o grupo de pacientes com maior número de exacerbações e ao mesmo tempo mais sintomáticos, onde há uma superioridade da combinação LABA com LAMA, acrescentando que os CI têm um risco acrescido de pneumonia não ignorável neste grupo.

Ainda neste estudo foi possível verificar que os indivíduos que nunca fumaram se encontram mais no grupo sem terapêutica CI, revelando uma sintomatologia menos evidente, característica de uma menor exposição ao fumo do tabaco. (27) Outro resultado deste estudo foi que os indivíduos com maior carga tabágica apresentam um maior número de exacerbações durante o período do estudo e para uma maior classificação GOLD, denotando uma maior severidade da doença. É ainda interessante observar que apenas 2 dos 54 pacientes em estudo são do género feminino, mostrando a tendência de género da DPOC relacionada com o historial de hábitos tabágicos (1). Estes resultados vêm mais uma vez apoiar a importância do papel do tabaco na fisiopatologia da DPOC, pois além de ser um factor etiológico é também um factor de risco para um maior número de exacerbações.

No entanto, o tabaco não é o único agente pneumopoluente que atua como exacerbador da DPOC. Neste estudo verificou-se que os pacientes que apresentavam história de ocupações de risco tiveram um maior número de exacerbações durante o período do estudo. Este resultado apenas reforça a noção de que ambiente de fumo passivo, agentes e fumos químicos, poeiras orgânicas e inorgânicas e queima de biomassa em locais com pobre ventilação são factores de risco para exacerbações desta doença.

Perante estes resultados, torna-se evidente a importância de apostar na promoção da saúde, através da prevenção das exacerbações e da exposição a partículas nocivas, de modo a que seja possível combater tanto a incidência como a severidade da doença.

Um constituinte dessa prevenção passa, inegavelmente, pela terapêutica farmacológica. Os CI eram vistos como um grupo farmacológico capaz de atuar a esse nível e melhorar a qualidade de vida dos pacientes. No entanto, à luz dos resultados deste estudo, verificou-se que os pacientes seguidos não tiveram benefícios com esta terapêutica. Desta forma, deve-se continuar a investigar novas alternativas que permitam uma redução do número de exacerbações da DPOC, sem efeitos adversos associados.

Um segundo componente dessa prevenção passa pela terapêutica não farmacológica - que ganha mais importância quando ainda há uma discussão aberta em relação ao tratamento farmacológico ótimo. Dentro deste tipo de tratamento, enquadra-se a cessação tabágica, a reabilitação pulmonar e o exercício físico. (28-30)

A cessação tabágica continua a ser o factor que mais influencia a evolução natural da doença, (1) e por isso deve ser assumida como prioritária no tratamento da DPOC. Apesar desta importância, 13% dos pacientes deste estudo são ainda fumadores ativos que - embora haja uma maioria de pacientes ex-fumadores (59.3%) - demonstra a necessidade de apostar numa

abordagem mais eficaz para alcançar maiores taxas de cessação tabágica. No entanto, os médicos portugueses ainda não estão capacitados para oferecer esta terapêutica. (31) Torna-se, então, necessário apostar na formação dos profissionais de saúde para esta finalidade.

A inclusão do tratamento não farmacológico no plano terapêutico da doença tem várias vantagens associadas, como a viabilidade financeira, uma vez que permite uma redução de custos diretos associados à medicação, como também uma redução de custos indiretos, através de um melhor controlo da doença e menos efeitos adversos que necessitem de intervenção e hospitalização. Além disto, uma abordagem não farmacológica permite também um maior envolvimento e capacitação do doente, visando otimizar o tratamento através do aumento das taxas de adesão a este. É ainda de notar que a terapêutica não farmacológica implica menor risco de iatrogenia.

Assim, recomenda-se que cada paciente seja avaliado de forma individualizada para decidir a melhor terapêutica farmacológica - deixando então os CI para segunda linha - e não farmacológica, que deverá pelo menos incluir a cessação tabágica e evicção de outros agentes pneumopoluentes.

4.1 Limitações

Este estudo apresenta algumas limitações que foram identificadas ao longo do trabalho.

Em primeiro lugar, o diagnóstico das exacerbações é clínico, aumentando por isso a probabilidade de erro.

Em segundo lugar, apesar de se terem selecionado os pacientes que apresentavam um início da terapêutica com CI há mais de 6 meses, de modo a evitar indivíduos que ainda não tivessem feito a aprendizagem adequada para o uso dos inaladores, foi impossível verificar se os indivíduos selecionados estariam a realizar as inalações de CI de forma correta.

Em terceiro lugar, havia uma diferença entre os fármacos, as doses e os inaladores utilizados na terapêutica corticoide, pelos diferentes pacientes.

Por último, este estudo apenas considera pacientes do Hospital Sousa Martins da Guarda.

6. Conclusão

Em suma, o principal objetivo deste estudo foi alcançado, não se encontrando associação entre o uso de CI e a diminuição das exacerbações da DPOC. Este resultado veio a ser apoiado pela atualização das *guidelines* da GOLD, em janeiro de 2017, que alterou as indicações terapêuticas dos CI para 2ª linha, e para um grupo mais restrito de pacientes.

O tratamento da DPOC deve apoiar-se em três objetivos: aumentar a qualidade de vida do paciente, diminuir o risco de iatrogenia e diminuir os custos associados à doença.

Como ainda não existe consenso no que respeita ao tratamento farmacológico da doença, os médicos devem procurar dar mais importância às alternativas não farmacológicas de forma a otimizar o controlo da doença. Estas alternativas, com resultados igualmente eficazes, incluem o exercício físico, a reabilitação pulmonar, a cessação tabágica e a evicção de outros pneumopolutentes.

No entanto, não basta capacitar o paciente - passo importantíssimo para um melhor controlo da doença. É também necessário formar e sensibilizar os profissionais de saúde para estas alternativas à terapêutica farmacológica, de forma a que estes sejam capazes de implementar este tipo de tratamento para alcançar os objetivos acima referidos.

Assim, pelos resultados deste estudo, não é recomendado utilizar os CI como terapêutica farmacológica de primeira linha para a diminuição do número de exacerbações da DPOC, e recomenda-se tentar implementar alternativas terapêuticas, nomeadamente não farmacológicas.

7. Bibliografia

1. Global Strategy for the Diagnosis, Management and Prevention of COPD, Global Initiative for Chronic Obstructive Lung Disease (GOLD) 2017. Available from: <http://goldcopd.org>.
2. Vos T, Flaxman AD, Naghavi M, Lozano R, Michaud C, Ezzati M, et al. Years lived with disability (YLDs) for 1160 sequelae of 289 diseases and injuries 1990-2010: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2010. *Lancet*. 2012;380(9859):2163-96.
3. Murray CJ, Lopez AD, Black R, Mathers CD, Shibuya K, Ezzati M, et al. Global burden of disease 2005: call for collaborators. *Lancet*. 2007;370(9582):109-10.
4. Barbara C, Rodrigues F, Dias H, Cardoso J, Almeida J, Matos MJ, et al. Chronic obstructive pulmonary disease prevalence in Lisbon, Portugal: the burden of obstructive lung disease study. *Revista portuguesa de pneumologia*. 2013;19(3):96-105.
5. Dalal AA, Patel J, D'Souza A, Farrelly E, Nagar S, Shah M. Impact of COPD Exacerbation Frequency on Costs for a Managed Care Population. *Journal of managed care & specialty pharmacy*. 2015;21(7):575-83.
6. Price D, Yawn B, Brusselle G, Rossi A. Risk-to-benefit ratio of inhaled corticosteroids in patients with COPD. *Primary care respiratory journal : journal of the General Practice Airways Group*. 2013;22(1):92-100.
7. Osthoff M, Jenkins C, Leuppi J. Chronic obstructive pulmonary disease--a treatable disease. *Swiss medical weekly*. 2013;143:w13777.
8. Ohar JA, Crater GD, Emmett A, Ferro TJ, Morris AN, Raphiou I, et al. Fluticasone propionate/salmeterol 250/50 mug versus salmeterol 50 mug after chronic obstructive pulmonary disease exacerbation. *Respiratory research*. 2014;15:105.
9. van der Valk P, Monninkhof E, van der Palen J, Zielhuis G, van Herwaarden C. Effect of discontinuation of inhaled corticosteroids in patients with chronic obstructive pulmonary disease: the COPE study. *American journal of respiratory and critical care medicine*. 2002;166(10):1358-63.
10. Jones PW, Willits LR, Burge PS, Calverley PM, Inhaled Steroids in Obstructive Lung Disease in Europe study i. Disease severity and the effect of fluticasone propionate on chronic obstructive pulmonary disease exacerbations. *The European respiratory journal*. 2003;21(1):68-73.
11. Kardos P, Wencker M, Glaab T, Vogelmeier C. Impact of salmeterol/fluticasone propionate versus salmeterol on exacerbations in severe chronic obstructive pulmonary disease. *American journal of respiratory and critical care medicine*. 2007;175(2):144-9.
12. Karbasi-Afshar R, Aslani J, Ghanei M. Efficacy and safety of inhaler steroids in COPD patients: Systematic review and meta-analysis of randomized placebo-controlled trials. *Caspian journal of internal medicine*. 2014;5(3):130-6.

13. Calverley PM, Anderson JA, Celli B, Ferguson GT, Jenkins C, Jones PW, et al. Salmeterol and fluticasone propionate and survival in chronic obstructive pulmonary disease. *The New England journal of medicine*. 2007;356(8):775-89.
14. Wedzicha JA, Calverley PM, Seemungal TA, Hagan G, Ansari Z, Stockley RA, et al. The prevention of chronic obstructive pulmonary disease exacerbations by salmeterol/fluticasone propionate or tiotropium bromide. *American journal of respiratory and critical care medicine*. 2008;177(1):19-26.
15. DiSantostefano RL, Sampson T, Le HV, Hinds D, Davis KJ, Bakerly ND. Risk of pneumonia with inhaled corticosteroid versus long-acting bronchodilator regimens in chronic obstructive pulmonary disease: a new-user cohort study. *PloS one*. 2014;9(5):e97149.
16. Magnussen H, Disse B, Rodriguez-Roisin R, Kirsten A, Watz H, Tetzlaff K, et al. Withdrawal of inhaled glucocorticoids and exacerbations of COPD. *The New England journal of medicine*. 2014;371(14):1285-94.
17. Rodriguez Roisin R, Arismendi E. Inhaled corticosteroids withdrawal in severe patients with chronic obstructive pulmonary disease: a wisdom decision? *Archivos de bronconeumologia*. 2015;51(2):57-8.
18. Suissa S, Barnes PJ. Inhaled corticosteroids in COPD: the case against. *The European respiratory journal*. 2009;34(1):13-6.
19. Hurst JR, Donaldson GC, Quint JK, Goldring JJ, Baghai-Ravary R, Wedzicha JA. Temporal clustering of exacerbations in chronic obstructive pulmonary disease. *American journal of respiratory and critical care medicine*. 2009;179(5):369-74.
20. Wilson R, Anzueto A, Miravittles M, Arvis P, Haverstock D, Trajanovic M, et al. Prognostic factors for clinical failure of exacerbations in elderly outpatients with moderate-to-severe COPD. *International journal of chronic obstructive pulmonary disease*. 2015;10:985-93.
21. Toy EL, Beaulieu NU, McHale JM, Welland TR, Plauschinat CA, Swensen A, et al. Treatment of COPD: relationships between daily dosing frequency, adherence, resource use, and costs. *Respiratory medicine*. 2011;105(3):435-41.
22. Cohen. J. (1988). *Statistical power analysis for the behavioral sciences* (2nd ed.). Hillsdale NLE.
23. Maroco J. *Análise Estatística com utilização do SPSS*. 3ª ed. Lisboa: Edições Sílabo; 2007.
24. Falk JA, Minai OA, Mosenifar Z. Inhaled and systemic corticosteroids in chronic obstructive pulmonary disease. *Proceedings of the American Thoracic Society*. 2008;5(4):506-12.
25. Ito K, Ito M, Elliott WM, Cosio B, Caramori G, Kon OM, et al. Decreased histone deacetylase activity in chronic obstructive pulmonary disease. *The New England journal of medicine*. 2005;352(19):1967-76.
26. Barnes PJ. Reduced histone deacetylase in COPD: clinical implications. *Chest*. 2006;129(1):151-5.

27. Thomsen M, Nordestgaard BG, Vestbo J, Lange P. Characteristics and outcomes of chronic obstructive pulmonary disease in never smokers in Denmark: a prospective population study. *The Lancet Respiratory Medicine*. 1(7):543-50.
28. Boeselt T, Nell C, Lutteken L, Kehr K, Koepke J, Apelt S, et al. Benefits of High-Intensity Exercise Training to Patients with Chronic Obstructive Pulmonary Disease: A Controlled Study. *Respiration; international review of thoracic diseases*. 2017.
29. Kortianou EA, Nasis IG, Spetsioti ST, Daskalakis AM, Vogiatzis I. Effectiveness of Interval Exercise Training in Patients with COPD. *Cardiopulmonary physical therapy journal*. 2010;21(3):12-9.
30. Seymour JM, Moore L, Jolley CJ, Ward K, Creasey J, Steier JS, et al. Outpatient pulmonary rehabilitation following acute exacerbations of COPD. *Thorax*. 2010;65(5):423-8.
31. Ravara SB, Castelo-Branco M, Aguiar P, Calheiros JM. Are physicians aware of their role in tobacco control? A conference-based survey in Portugal. *BMC public health*. 2014;14:979.

Anexos

Anexo I - Verificação dos pressupostos para a realização da estatística paramétrica

Tabela A.1. Teste de Normalidade para a variável “idade”

	Teste de Shapiro-Wilk	p-value
Sem terapêutica CI	0.976	0.785
Com terapêutica CI	0.953	0.215

Como $p > 0.05$, concluímos que os dados seguem uma distribuição normal.

Tabela A.2. Teste de Normalidade para a variável “UMA”

	Teste de Shapiro-Wilk	p-value
Sem terapêutica CI	0.845	0.001
Com terapêutica CI	0.884	0.004

Como $p < 0.05$, concluímos que os dados não são normalmente distribuídos.