



UNIVERSIDADE DA BEIRA INTERIOR

Ciências da Saúde

O papel dos corticosteróides inalatórios no tratamento da Doença Pulmonar Obstrutiva Crónica

Rita Azevedo Costa e Sousa

Dissertação para obtenção do Grau de Mestre em

Medicina

(ciclo de estudos integrado)

Orientadora: Doutora Paula Simão

Coorientadora: Doutora Maria de Jesus Valente

Covilhã, fevereiro de 2018

Agradecimentos

Quero agradecer à minha orientadora, Dra. Paula Simão, pelo apoio, empenho e disponibilidade demonstrados ao longo da realização desta tese.

Agradecer a simpatia da Dra. Maria de Jesus por ter aceite ser minha coorientadora.

Aos meus pais, por serem os melhores mentores que um aluno de medicina pode desejar.

Ao Pedro.

Resumo

A Doença Pulmonar Obstrutiva Crónica é uma patologia comum, prevenível e tratável, caracterizada por sintomas respiratórios persistentes e limitação do fluxo aéreo, que não é completamente reversível. Trata-se de uma importante causa de morbimortalidade no mundo, subdiagnosticada e ineficazmente tratada, dada a sua complexidade e heterogeneidade fisiopatológica e fenotípica.

Com este trabalho de revisão bibliográfica, pretende-se abordar de forma abrangente a doença pulmonar obstrutiva crónica, com especial ênfase para o seu tratamento e, em particular, para o papel dos corticosteróides inalatórios no mesmo.

Foi realizada uma ampla revisão de literatura, recorrendo principalmente à PubMed, Clinical Key e ScienceDirect, a partir dos seguintes termos de pesquisa: DPOC; Tratamento; ICS; LABA; LAMA. A pesquisa foi conduzida nas línguas inglesa, portuguesa e espanhola, e incluiu artigos datados desde 1955 até à atualidade.

O tratamento da DPOC baseia-se amplamente na broncodilatação, através de agonistas dos recetores β_2 -adrenérgicos e anticolinérgicos, que, em estudos científicos realizados nesta área, mostraram superioridade em relação aos corticosteroides inalatórios para tratamento da maioria de doentes com DPOC. Ainda assim, o papel dos corticosteróides inalatórios é importante e benéfico para subgrupos de doentes, nem sempre claramente identificados.

O facto de a Asma e a DPOC representarem duas entidades patológicas diferentes, com características semelhantes, nomeadamente mecanismos biológicos e apresentações clínicas, que requerem tratamentos individualizados, torna-as ideais para a medicina de precisão. Como tal, propõe-se que uma estratégia baseada em *treatable traits* represente o primeiro passo na desconstrução destes termos, já ultrapassados, em componentes individuais tratáveis e, como resultado, na criação de uma medicina de precisão para as doenças respiratórias crónicas.

Tal promoveu o interesse e o desenvolvimento de projetos de investigação na área dos biomarcadores, com o objetivo de facilitar a implementação da medicina de precisão para as doenças respiratórias crónicas.

Na prática clínica, preconiza-se que a utilização dos ICS deve ser ponderada caso a caso, tendo em conta a história pessoal da doença, a presença de determinados fatores de risco e os resultados dos exames complementares de diagnóstico.

Por fim, a manter-se a definição de DPOC, assente nos processos fisiopatológicos de inflamação intrapulmonar e sistémica, permanece a questão da utilização de fármacos com efeito anti-inflamatório que é, em teoria, muito tentadora. Desta forma, pode concluir-se que os ICS ou outros anti-inflamatórios com ação em diferentes níveis da cascata inflamatória, poderão ainda, no futuro, vir a representar um papel importante no tratamento da DPOC.

Palavras Chave

DPOC; Tratamento; ICS; LABA; LAMA

Abstract

Chronic obstructive pulmonary disease is a common, preventable and treatable pathology, characterized by persisting respiratory symptoms and airflow limitation which is not completely reversible. It is an important cause of morbid-mortality worldwide and given its complexity and heterogeneous physiopathology and phenotype, it is often misdiagnosed and ineffectively treated.

Through this review, a broad approach on the study of chronic obstructive pulmonary disease is intended, with special emphasis on its treatment and the role of inhaled corticosteroids.

A wide literature review was done through PubMed, Clinical Key and ScienceDirect databases, considering the following keywords: COPD; Treatment; ICS; LABA; LAMA. The search was conducted in English, Portuguese and Spanish languages, including papers dated from 1955 until present.

COPD treatment is widely based on bronchodilation, using both β_2 -adrenergic and anticholinergic receptor agonists whose superior effect on treating COPD patients has already been previously shown when compared to inhaled corticosteroids. Still, inhaled corticosteroids are regarded as beneficial for specific patient subgroups those of which are not always well identified.

As Asthma and COPD represent two distinct pathological entities with similar characteristics, namely biological mechanisms and clinical presentation, which require personalized treatments, makes them ideal for precision medicine. Thus, a strategy based on treatable traits is proposed as a first step on deconstructing these outdated terms in individual treatable components and, as a result, on the creation of a precision medicine for chronic respiratory diseases.

This has motivated the development of research projects on Biomarker themes, aiming to facilitate the implementation of precision medicine for chronic respiratory diseases.

In the clinical setting, pondered utilization of ICS is advocated, given the personal disease record, presence of certain risk factors and the results of complementary diagnosis tests.

Finally, as the definition of COPD remains based on physiopathological processes of intrapulmonary and systemic inflammation, the use of drugs with anti-inflammatory effect, in theory, is tempting. Thus, it is concluded that ICS or other anti-inflammatory drugs targeting the inflammatory cascade on different levels may still hold an important role on treating COPD in the future.

Keywords

COPD; Treatment; ICS; LABA; LAMA

Índice

Agradecimentos	ii
Resumo	iii
Palavras Chave	iv
Abstract	v
Keywords	vi
Lista de Figuras	ix
Lista de Acrónimos	x
Introdução.....	1
Metodologia.....	3
Capítulo 1: Fisiopatologia da DPOC.....	4
Capítulo 2: Tratamento farmacológico da DPOC.....	7
2.1. Mecanismos de ação.....	7
2.1.1. Agonistas β_2 -adrenérgicos.....	7
2.1.2. Anticolinérgicos.....	8
2.1.3. ICS.....	9
2.2. Recomendações GOLD	10
2.4. Estudos científicos: perspetiva histórica	11
Capítulo 3: Efeitos adversos dos ICS.....	14
3.1. Pneumonia	14
3.2. Tuberculose	15
3.3. Risco de fratura e Osteoporose.....	16
Capítulo 4: <i>Treatable traits</i> e a medicina de precisão	17
Capítulo 5: Biomarcadores da DOPC.....	20
5.1. Eosinófilos no sangue periférico.....	21
5.2. Fração exalada de óxido nítrico.....	21
5.3. Inflamação sistémica persistente	21
5.4. Fibrinogénio plasmático	21
5.5. Neutrófilos no lúmen das vias aéreas	22

Capítulo 6: Síndrome de sobreposição Asma-DPOC	23
Conclusão	25
Bibliografia.....	26

Lista de Figuras

Figura 1: Efeitos sistémicos e comorbilidades da DPOC.	6
Figura 2: Critérios de estratificação dos pacientes segundo os grupos de gravidade.	10
Figura 3: Proposta de fluxograma de diagnóstico dirigido a adultos com sinais e/ou sintomas de doença respiratória e baseado na utilização de <i>treatable traits</i> .	18

Lista de Acrónimos

ACh	Acetilcolina
ACOS	Síndrome de sobreposição Asma-DPOC
AMPc	Adenosina monofosfato cíclica
DLCO	Capacidade de Difusão do Monóxido de Carbono
DOPC	Doença Pulmonar Obstrutiva Crónica
ECD	Exames Complementares de Diagnóstico
Fe _{NO}	Fração exalada de Óxido Nítrico
FEV ₁	Volume Expiratório Forçado em 1 segundo
FVC	Capacidade Vital Forçada
GOLD	Global Initiative for Chronic Obstructive Lung Disease
ICS	Corticosteróides inalatórios
IMC	Índice de Massa Corporal
LABA	Agonistas dos recetores β_2 -adrenérgicos de ação longa
LAMA	Anticolinérgicos de ação longa
PaO ₂	Pressão parcial de Oxigénio
PCR	Proteína C reativa
PKA	Proteína cinase A
SABA	Agonistas dos recetores β_2 -adrenérgicos de ação curta

Introdução

De acordo com as guidelines da Global Initiative for Chronic Obstructive Lung Disease (GOLD), a Doença Pulmonar Obstrutiva Crónica (DPOC) é uma patologia comum, prevenível e tratável, caracterizada por sintomas respiratórios persistentes e limitação do fluxo aéreo, que não é completamente reversível ⁽¹⁾.

Atualmente, é considerada uma das patologias mais prevalentes a nível mundial e a quarta principal causa de morte global ⁽²⁾. Ainda assim, é uma doença altamente subdiagnosticada, uma vez que os pacientes apenas recorrem aos serviços de saúde nas fases mais avançadas, em que experienciam sintomatologia incapacitante e/ou exacerbações frequentes ⁽³⁾.

Por outro lado, é expectável que as taxas de morbilidade e mortalidade aumentem, devido à contínua exposição aos fatores de risco da DPOC (sobretudo ao tabaco) e ao progressivo envelhecimento da população mundial ⁽¹⁾.

Em Portugal, estudos de prevalência da DPOC, revelaram valores inferiores aos encontrados na Europa, possivelmente atribuível à menor prevalência de tabagismo no nosso país ^(4, 5).

Efetivamente, o fator de risco mais importante para o desenvolvimento da DPOC é o tabagismo e a severidade da doença está intimamente relacionada com a duração da exposição e com a carga tabágica ⁽⁶⁾. Assim, após um estudo realizado nos Estados Unidos, verificou-se que a maioria dos pacientes com manifestações da doença apresentam história de consumo de tabaco ⁽⁷⁾.

Devido às altas taxas de morbimortalidade associadas à DPOC, esta é uma patologia que acarreta um elevado consumo de recursos de saúde, resultando num peso económico substancial e crescente ⁽⁸⁾.

O tratamento da DPOC tem como objetivos minimizar a exposição aos fatores de risco, melhorar os sintomas e prevenir exacerbações ⁽⁹⁾.

O tratamento não farmacológico é recomendado de forma transversal, a todos os grupos de doentes, e tem por base as seguintes medidas: cessação tabágica e evicção da exposição a outras partículas inalatórias tóxicas, vacinação contra infeções respiratórias (vacinas influenza e pneumocócica), exercício físico regular e reabilitação pulmonar ⁽¹⁰⁾.

Dada a heterogeneidade que caracteriza a fisiopatologia da doença, atualmente não existe consenso em termos da melhor sequência terapêutica a utilizar para cada grupo de pacientes ^(1, 10-14).

De acordo com as guidelines da GOLD, o tratamento farmacológico recomendado para a DPOC passa, inicialmente, pela utilização de agonistas dos receptores β_2 -adrenérgicos de ação curta (SABA) e que, em caso de persistência dos sintomas, são substituídos pelos agonistas dos receptores β_2 -adrenérgicos de ação longa (LABA). A broncodilatação dupla, com associação LABA e anticolinérgico de ação longa (LAMA), é utilizada nos graus mais elevados de gravidade da doença, em que se verifica dispneia severa e exacerbações frequentes ⁽¹⁾.

O papel dos corticosteróides inalatórios (ICS) no tratamento da DPOC é ainda controverso ⁽¹¹⁾. Por um lado, sendo a inflamação das vias respiratórias um dos componentes críticos da doença, as propriedades anti-inflamatórias dos ICS têm potencial para representar um papel importante no seu tratamento ⁽³⁾. Por outro, a controvérsia na estratificação dos doentes por grupos de gravidade ^(10, 11) e a escassez de estudos nesta área, torna difícil estabelecer qual a população de doentes com DPOC que mais beneficiará da introdução de ICS no seu esquema terapêutico.

Nesta revisão serão apresentados e debatidos os resultados e conclusões dos mais recentes artigos de revisão e estudos científicos realizados, com o objetivo de perspetivar a evolução do tratamento da DPOC ao longo dos anos, dando particular atenção ao papel dos ICS.

Metodologia

Com este trabalho de revisão pretende-se abordar de forma abrangente a DPOC, com especial ênfase para o seu tratamento e, em particular, para o papel dos ICS no mesmo. A motivação para o desenvolvimento deste tema partiu acima de tudo da atualidade e emergência do mesmo, mas também do facto de se tratar de uma doença extremamente prevalente a nível mundial, caracterizada por sintomas que prejudicam gravemente a qualidade de vida dos pacientes e cujo tratamento permanece ineficaz num grande grupo de pessoas acometidas por ela.

Foi realizada uma ampla revisão de literatura, recorrendo principalmente à PubMed, Clinical Key e ScienceDirect, que permitiu identificar os artigos mais relevantes, publicados no âmbito da medicina e da pneumologia, até outubro de 2017.

A pesquisa foi conduzida nas línguas inglesa, portuguesa e espanhola, e incluiu artigos datados desde 1955 até à atualidade. Foram procurados principalmente os seguintes termos: “DPOC”, “tratamento”, “ICS”, “LABA” e “LAMA” e foi feita uma análise minuciosa das referências dos próprios artigos utilizados, de forma a garantir que outras publicações pertinentes fossem facilmente encontradas e eventualmente incluídas na dissertação.

Capítulo 1: Fisiopatologia da DPOC

O termo DPOC é relativamente recente e resulta da convergência de duas perspectivas históricas. Predominante no Reino Unido, o conceito de bronquite crónica, definia uma doença progressiva, responsável pela limitação crónica e irreversível do fluxo respiratório. Por outro lado, nos Estados Unidos, considerava-se a bronquite crónica como uma doença benigna, e o enfisema correspondia à doença pulmonar subjacente que provocava a obstrução irreversível e persistente do fluxo respiratório ⁽¹⁵⁾.

Em 1955, Dornhorst⁽¹⁶⁾ publicou um artigo no qual descreve dois fenótipos distintos de insuficiência respiratória: o enfisema dispneico acianótico, com perda de massa muscular esquelética (mais tarde comumente designado “pink puffer”) e a bronquite crónica congestiva cianótica, associada a insuficiência cardíaca congestiva direita (ou “blue bloater”).

Ao longo da última década, a realização de numerosos estudos no âmbito da DPOC, permitiu uma melhor compreensão acerca da fisiopatologia, diagnóstico e tratamento da mesma ⁽¹⁷⁾. Considera-se, hoje em dia, que a doença atinge múltiplos órgãos e envolve uma série de eventos celulares, orgânicos, funcionais e clínicos ⁽¹⁵⁾, responsáveis pela complexidade e heterogeneidade da mesma, que surge habitualmente após exposição prolongada a substâncias nocivas (maioritariamente ao fumo do tabaco), em indivíduos geneticamente suscetíveis.

De facto, a exposição crónica ao fumo do tabaco, desencadeia uma série de alterações funcionais e estruturais ao nível do trato respiratório. Entre elas salienta-se a hipertrofia das glândulas mucosas e hiperplasia das células caliciformes, com conseqüente diminuição do transporte mucociliar e aumento da produção de muco, que contribuem para acumulação do mesmo nas vias respiratórias e aumento da suscetibilidade dos pacientes a infeções respiratórias recorrentes ⁽³⁾.

Para além disso, em resposta aos oxidantes do fumo do tabaco, é desencadeada uma reação inflamatória nos espaços aéreos terminais do pulmão, com conseqüente infiltração e ativação de células inflamatórias do tipo mononuclear que, por sua vez, libertam quimiocinas e proteases, responsáveis pela destruição da matriz extracelular do pulmão. Estes mecanismos patológicos, juntamente com a morte celular por stress oxidativo e a capacidade reparativa limitada nos alvéolos do pulmão adulto, contribuem para o alargamento dos espaços aéreos que define o enfisema pulmonar ⁽¹⁸⁾.

Uma vez que nenhum destes mecanismos patológicos, por si só, justifica a complexidade da DPOC, acredita-se que esta se desenvolve das interações entre eles, incluindo: respostas imunes inflamatórias exacerbadas, desequilíbrio protease/antiprotease, desequilíbrio oxidante/antioxidante e consequente senescência e apoptose celular ⁽¹⁹⁾.

Fisiologicamente, sabe-se que a inflamação e estreitamento das vias aéreas periféricas contribuem para a redução dos valores do Volume Expiratório Forçado em 1 segundo (FEV₁) e que a destruição do parênquima pulmonar pelo enfisema não só participa na limitação do fluxo respiratório como também diminui as trocas gasosas ⁽¹⁾, o que se reflete no aumento do volume residual e hiperinsuflação progressiva, observáveis nos estádios mais avançados da doença, assim como na distribuição heterogênea da ventilação, com desequilíbrio da ventilação-perfusão ⁽¹⁸⁾.

Atualmente é também conhecido o impacto da DPOC a nível extrapulmonar, desconhecendo-se ainda se estes efeitos sistêmicos e comorbilidades são consequência de fatores de risco comuns à DPOC ou se são causados pela doença ⁽²⁰⁾. Acredita-se que alguns dos potenciais mecanismos patogénicos associados a estes distúrbios são a inflamação sistémica, a hipoxia tecidual, a acidose metabólica, o stress oxidativo, a utilização de corticosteroides orais e o sedentarismo ^(3, 20).

Concretamente, a inflamação sistémica crónica tem um papel fundamental na DPOC e é evidenciada pelo aumento de citocinas, como o TNF- α e a IL-6, assim como da proteína C reativa (PCR), na circulação sistémica de pacientes com a doença ⁽²¹⁾. Neste âmbito, verificou-se que os valores de PCR, nos doentes com DPOC, estão inversamente relacionados com os valores do FEV₁ e da pressão parcial de O₂ (PaO₂).

Entre os principais efeitos sistémicos conhecidos estão a perda de massa muscular periférica, a caquexia e a anemia normocítica. As comorbilidades associadas à DPOC são a doença cardiovascular, o cancro do pulmão, a osteoporose, a diabetes, perturbações da ansiedade e depressão e a síndrome da apneia obstrutiva do sono (Figura 1) ^(3, 20, 21).

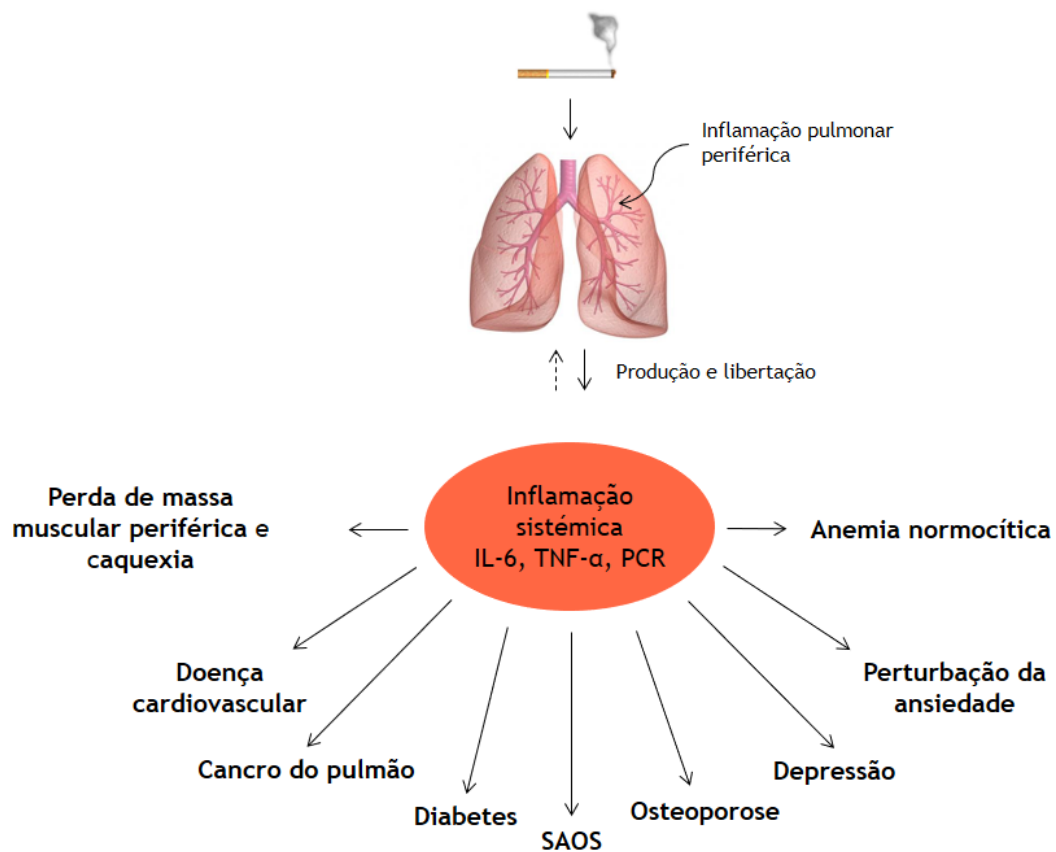


Figura 1 (adaptada de Barnes PJ, Celli BR. Systemic manifestations and comorbidities of COPD. Eur Respir J. 2009;33(5):1165-85.): Efeitos sistémicos e comorbilidades da DPOC.

Em suma, o reconhecimento recente de que a DPOC é uma doença complexa, caracterizada não só pela inflamação pulmonar, como também pela inflamação sistémica, enfatiza a necessidade urgente de procura de esquemas terapêuticos mais eficazes para combater esta doença altamente debilitante ⁽²¹⁾.

Capítulo 2: Tratamento farmacológico da DPOC

A DPOC compreende a inflamação do trato respiratório num padrão que difere do da Asma. Enquanto na DPOC as células inflamatórias predominantes são os neutrófilos, os macrófagos e os linfócitos T citotóxicos e a inflamação afeta predominantemente as vias respiratórias periféricas, na Asma, a inflamação crônica do trato respiratório caracteriza-se pela infiltração de linfócitos T auxiliares 2, mastócitos, basófilos, macrófagos e eosinófilos, nas vias aéreas proximais ^(22, 23).

Desta forma, o diagnóstico diferencial entre Asma e DPOC é fundamental, tendo em conta as diferentes estratégias terapêuticas utilizadas para cada uma destas doenças respiratórias crônicas. Assim, enquanto para a Asma, a terapêutica de manutenção são os ICS e os broncodilatadores utilizam-se para controlo, em SOS, na DPOC, os broncodilatadores são a terapêutica de manutenção em todos os estadios da doença e o papel dos ICS é limitado aos pacientes de “alto risco”, isto é, pacientes com obstrução respiratória severa ou muito severa e/ou com história de uma ou mais exacerbações ⁽²⁴⁾.

Efetivamente, os broncodilatadores são a pedra angular do tratamento da DPOC e as classes farmacológicas mais utilizadas são os agonistas dos recetores β_2 -adrenérgicos e os anticolinérgicos, que atuam sobre diferentes mecanismos fisiopatológicos, com ações sinérgicas, quando em associação. Como previamente referido, os ICS têm também um papel importante, embora controverso, nomeadamente em relação ao grupo de doentes que mais beneficiará com a sua introdução.

2.1. Mecanismos de ação

2.1.1. Agonistas β_2 -adrenérgicos

São os broncodilatadores de eleição por serem os mais eficazes e com efeitos adversos mínimos, quando usados corretamente. Favorecem a broncodilatação através de mecanismos diretos e indiretos sobre o músculo liso.

De forma direta, promovem a estimulação agonista dos recetores β_2 -adrenérgicos do músculo liso das vias respiratórias que resulta na ativação da via Gs-adenilil ciclase-AMPC-PKA e consequentes eventos fosforilativos, que levam ao relaxamento do músculo liso brônquico pela reversão eficaz dos eventos responsáveis pelo início da contração muscular, mediados pelo cálcio ⁽²³⁾.

Assim, o mecanismo de ação deste fármaco passa pelo aumento da adenosina monofosfato cíclica (AMPC), através da estimulação da adenilil ciclase, via proteína Gs. Por sua vez, o AMPC fosforila a proteína cinase A (PKA), responsável pela reversão da contratilidade pulmonar, através da diminuição da concentração de cálcio intracelular, redução da ativação da miosina cinase de cadeia leve e da promoção da desfosforilação das suas cadeias leves ⁽²³⁾.

A via indireta atua pela inibição da libertação de mediadores broncoconstritores a partir de células inflamatórias, assim como de neurotransmissores broncoconstritores das vias nervosas, através de mecanismos como: (i) prevenção da libertação de mediadores pelos mastócitos presentes no pulmão, (ii) prevenção do vazamento microvascular e, assim, do edema da mucosa brônquica, estimulada pela produção de mediadores como a histamina e leucotrieno D₄, (iii) aumento da secreção mucosa pelas glândulas submucosas e do transporte de íões pelo epitélio respiratório e por fim, (iv) inibição da libertação de acetilcolina (ACh) e consequente redução da neurotransmissão pelos nervos colinérgicos das vias respiratórias, através de efeitos nos recetores β_2 -adrenérgicos pré-sinápticos ⁽²³⁾.

Tanto os SABA como os LABA são utilizados no tratamento da DPOC. Os SABA (salbutamol), como o nome indica, têm uma duração de ação curta e estão indicados na fase inicial da doença, como terapia de controlo. Por outro lado, os LABA (salmeterol, formeterol e indacaterol) são administrados quando os SABA se tornam ineficazes para controlo da doença, seja em monoterapia ou, nas fases mais avançadas, em associação com um LAMA ou um ICS, e atuam na melhoria da sintomatologia, no aumento da tolerância ao exercício e na redução da frequência de episódios exacerbacionais ^(3, 11).

Os efeitos adversos da utilização regular destes broncodilatadores correlacionam-se com a dose administrada e devem-se à estimulação simultânea de recetores β_2 -adrenérgicos extrapulmonares. Alguns deles são o tremor muscular, taquicardia, hipocaliemia, irritabilidade, hipoxemia e efeitos metabólicos variados (aumento dos ácidos gordos livres, da glicose, do lactato, do piruvato e da insulina) ⁽²³⁾.

2.1.2. Anticolinérgicos

Os anticolinérgicos são antagonistas da ACh endógena, nos recetores muscarínicos, com ação inibitória direta sobre o efeito constritor no músculo liso brônquico, mediado pela via M_3 -G_q-PLC-IP₃-Ca²⁺ ⁽²³⁾. Os efeitos da ACh sobre o sistema respiratório incluem não só a broncoconstrição como também o aumento das secreções traqueobrônquicas e a estimulação dos quimiorrecetores nos corpos carotídeo e aórtico ⁽³⁾.

No tratamento da DPOC os anticolinérgicos são tão ou mais eficazes do que os agonistas dos recetores β_2 -adrenérgicos ⁽²³⁾. O brometo de ipratrópio, o brometo de tiotrópio e o brometo de glicopirrónio são os fármacos mais utilizados, tendo os últimos uma duração de ação mais prolongada e mais eficaz do que o primeiro, nomeadamente na melhoria da função pulmonar e

qualidade de vida e na redução do número de exacerbações, embora não se verifiquem efeitos na redução da progressão da doença ⁽³⁾.

Os efeitos adversos sistêmicos são raros, uma vez que a absorção sistêmica é insignificante. Por outro lado, o sabor amargo da solução inalatória compromete a adesão dos pacientes ao tratamento ^(3, 23) e a forma nebulizadora do brometo de ipratrópio, está associada ao desenvolvimento de glaucoma em idosos. Por fim, o tiotrópio associa-se a retenção urinária em idosos e à sensação de boca seca em 10-15% dos pacientes, que geralmente desaparece com a continuação do tratamento ⁽²³⁾.

2.1.3. ICS

Recomenda-se a utilização de ICS (propionato de fluticasona, budesonido e dipropionato de beclometasona) em pacientes com exacerbações frequentes, maioritariamente devido ao efeito preventivo que este fármaco tem sobre as mesmas. No entanto, reconhece-se, atualmente, o seu papel na melhoria da função pulmonar e no estado de saúde dos indivíduos, sobretudo quando usados em associação com um LABA ⁽²⁴⁾.

Como mecanismo de ação, foi provado que os ICS reduzem o número de neutrófilos no pulmão e previnem a libertação de mediadores pró-inflamatórios, como o IL-8, que normalmente amplificam a cascata da inflamação pelo recrutamento de células inflamatórias ⁽³⁾. Para além disso, o propionato de fluticasona inibe a libertação de citocinas pelos macrófagos (IL-6 e TNF- α), assim como diminui a razão CD8:CD4 e o número de mastócitos subepiteliais, comprovado pela comparação entre exames histológicos de biópsias brônquicas de pacientes com DPOC submetidos, ou não, à terapêutica com este fármaco ⁽²⁵⁾.

Por outro lado, os ICS não têm efeito direto sobre a contratilidade do músculo liso das vias respiratórias, devendo-se a melhoria da função pulmonar verificada com a sua utilização provavelmente ao efeito sobre a inflamação crónica e hiper-reatividade das vias aéreas ⁽²³⁾.

A farmacocinética dos ICS é importante no que diz respeito aos efeitos sistêmicos. Assim, a fração de corticoide que é inalada para os pulmões atua a nível local, na mucosa respiratória, podendo ser absorvida a partir das vias periféricas e alvéolos e atingir a circulação sistêmica. Para além disso, a fração de ICS que se deposita na orofaringe, é deglutida e absorvida pelo intestino, sendo metabolizada no fígado antes de passar para a circulação sistêmica. Desta forma, uma vez que o budesonido e a fluticasona têm um metabolismo de primeira passagem superior ao dipropionato de beclometasona, estão associados a um menor número de efeitos adversos, quando administrados em altas doses ⁽²³⁾.

Os efeitos adversos relacionados com a utilização de ICS são principalmente pneumonia, tuberculose e aumento do risco de fratura ^(24, 26, 27).

2.2. Recomendações GOLD

A iniciativa GOLD tem vindo, ao longo dos anos e com base em estudos científicos, a recomendar as estratégias mais adequadas para o tratamento da DPOC, tendo sido publicado recentemente um novo documento (revisão GOLD 2017).

Um dos objetivos da revisão foi simplificar o processo de estratificação dos doentes por grupo de gravidade (A, B, C e D) (Figura 2a), de modo a diminuir a variabilidade verificada dentro do mesmo grupo. Desta forma, o novo sistema de avaliação baseia-se apenas em dois componentes: a sintomatologia e o risco de futuras exacerbações ⁽¹⁾.

Uma vez que o valor de FEV₁ não é, por si só, preditor de risco de exacerbação, na revisão da GOLD, 2017, deixou de fazer parte do sistema ABCD. No entanto, a espirometria mantém um papel importante no diagnóstico, na determinação do grau de obstrução respiratória e no tratamento da doença ⁽²⁸⁾, pelo que se atribuem grupos de 1 a 4 de acordo com o grau de obstrução respiratória (Figura 2b). Tal, associado ao grupo de gravidade (ABCD), permite uma estratificação mais precisa dos doentes e, assim, um tratamento mais adequado e personalizado, comparativamente ao esquema prévio da GOLD ⁽¹⁾.

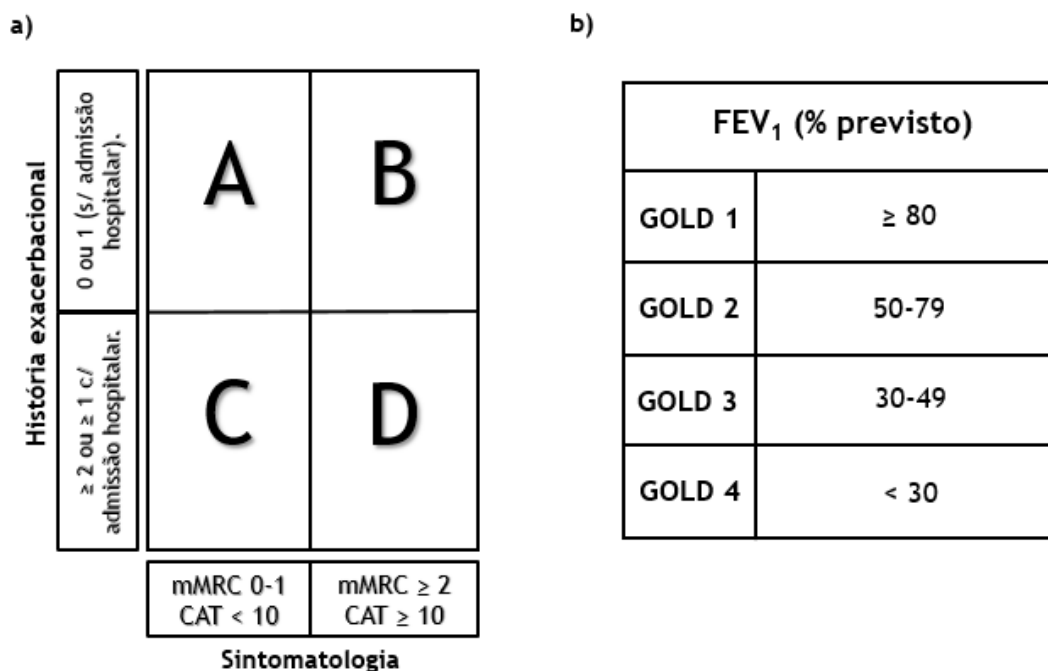


Figura 2 (adaptada a partir do relatório GOLD 2017): Critérios de estratificação dos pacientes segundo os grupos de gravidade. a) cada letra é usada para classificar o doente de acordo com a carga sintomática de um doente, recorrendo quer à escala de dispneia Modified British Medical Research Council (mMRC) quer à escala de sintomas COPD Assessment Test (CAT) e com a história exacerbação. b) classifica o doente nos grupos Global Initiative for Chronic Obstructive Lung Disease (GOLD) 1 a 4 de acordo com o grau de obstrução respiratória, representado pelo FEV₁ e obtido a partir da espirometria.

Após diagnóstico da doença e determinação do grupo gravidade em que o doente se insere, o tratamento farmacológico é iniciado, exclusivamente, em doentes sintomáticos e tendo em conta as suas características individuais ⁽²⁹⁾.

Assim, de acordo com a guidelines, recomenda-se aos pacientes inseridos no grupo A o tratamento com um broncodilatador de curta ou longa duração de ação, quer seja agonista dos recetores β_2 -adrenérgicos ou anticolinérgico, que deve ser mantido caso se verifique alívio sintomático ^(1, 10).

Relativamente ao grupo B, a terapia inicial deve consistir num broncodilatador de longa duração, sem evidência de superioridade de uma classe em relação a outra, devendo a escolha depender da perceção de alívio dos sintomas, pelo paciente ^(1, 10). Caso a sintomatologia persista ou o doente apresente um quadro inicial de dispneia severa, pode optar-se pela broncodilatação dupla, com um LABA e um LAMA ⁽¹⁾.

Existe ainda pouca evidência científica no que se refere às recomendações terapêuticas para pacientes do grupo C e D ⁽¹⁾. Ainda assim, opta-se, inicialmente, no grupo C, pela monoterapia com LAMA, exceto em pacientes com exacerbações persistentes, que podem beneficiar da associação LAMA e LABA ou LABA e ICS ^(1, 10). No grupo D recomenda-se o início da terapêutica com a dupla broncodilatação (LABA e LAMA) ou, perante um síndrome de sobreposição Asma-DPOC (ACOS), a associação LABA e ICS ⁽¹⁾.

A terapia tripla (ou seja, LABA, LAMA e ICS) recomenda-se apenas em pacientes que mantêm exacerbações frequentes após terapêutica com dupla broncodilatação, caso em que também se pode optar pela troca do LAMA por um ICS ⁽¹⁾. Embora este esquema apresente potencial no tratamento de doenças respiratórias, os dados existentes até à data permanecem escassos.

2.4. Estudos científicos: perspetiva histórica

Em 1980, os ICS começaram a ser utilizados, com bons resultados, no tratamento da Asma, tendo sido rapidamente adotados para manejo da DPOC, sem evidência científica do benefício desta indicação ⁽²⁷⁾.

O estudo ISOLDE ⁽³⁰⁾, divulgado em 2000, foi realizado com o objetivo de testar o efeito do proprionato de fluticasona inalado sobre a taxa de declínio do FEV₁ e de outros resultados clínicos relevantes, em doentes com DPOC moderada a severa.

Contrariamente aos resultados de estudos previamente realizados neste âmbito, o ISOLDE demonstrou um ligeiro aumento no valor do FEV₁, uma diminuição de 25% na taxa de exacerbações e uma melhoria significativa na qualidade de vida, em 15 a 24 meses, de pacientes com DPOC, sob terapêutica com proprionato de fluticasona ⁽³⁰⁾.

Após esta publicação, assistiu-se a uma modificação na atitude da comunidade científica em relação aos ICS, pois, pela primeira vez, foram objetivados os benefícios da terapêutica anti-inflamatória em pacientes com DPOC, mesmo que estes não apresentassem características asmáticas. De facto, podia-se modificar favoravelmente o curso clínico do doente, ainda que não se conseguisse travar a queda da função pulmonar. Ainda assim, mantendo-se o conceito de que a inflamação da DPOC é relativamente resistente à corticoterapia, insistia-se na utilização de doses elevadas, particularmente, as utilizadas no estudo ISOLDE (500µg de proprionato de fluticasona, cada 12h), que passaram a ser a dose-padrão para tratamento de doentes com DPOC.

A partir do início dos anos 2000, por toda a Europa, verificou-se um aumento exponencial na utilização de ICS, em altas doses, para o tratamento de pacientes com DPOC, cuja gravidade da doença muitas vezes não correspondia às recomendações de guidelines internacionais, que preconizavam a sua introdução apenas em doentes com obstrução respiratória grave e muito grave (estádios 3 e 4).

Esta tendência acentuou-se com a publicação do estudo TORCH ⁽⁹⁾, em 2007, que teve como objetivo estudar o efeito da associação salmeterol (LABA) e fluticasona (ICS) na redução da taxa de mortalidade da DPOC, comparativamente ao efeito da monoterapia e do placebo.

As conclusões do estudo não foram animadoras relativamente ao parâmetro em estudo, embora a associação LABA e ICS tenha demonstrado superioridade em relação à monoterapia e ao placebo em termos de prevenção das exacerbações e redução da sua frequência, melhoria da qualidade de vida e aumento do valor do FEV₁.

Desta forma, a utilização dos ICS em doses elevadas baseava-se em estudos com resultados positivos sobre as exacerbações e a qualidade de vida, mas também nas expectativas geradas por estudos que evidenciaram a presença de inflamação local (verificada em biópsias brônquicas), associada a inflamação sistémica, comprovada pelo aumento dos valores de diversos marcadores inflamatórios sistémicos, em doentes com DPOC.

De acordo com estudos realizados no mesmo ano, estimou-se que, nos Estados Unidos e na Europa, mais de 70% dos pacientes com DPOC utilizavam ICS, sendo que em mais de 50% destes era prescrito como terapêutica inicial, em doentes recém-diagnosticados, maioritariamente associado a um LABA ⁽²⁷⁾.

A manifesta sobre-utilização de ICS para tratamento da DPOC e a constatação de que tal esquema terapêutico não beneficiava de forma transversal os pacientes com a doença, inclusivamente pela associação a efeitos adversos como a Pneumonia, promoveu a realização do estudo ILLUMINATE ⁽³¹⁾, publicado em 2013, que comparou a estratégia terapêutica de dupla broncodilatação (indacaterol e glicopirrónio) com a terapia combinada LABA (salmeterol) e ICS (fluticasona), em pacientes com DPOC moderada a severa e sem história de exacerbações no ano anterior.

O objetivo foi avaliar se, numa população de doentes com sintomas graves e de baixo risco, isto é, sem exacerbações, a broncodilatação dupla é segura e oferece benefícios em relação à combinação LABA e ICS. Os resultados deste estudo demonstraram que, para este grupo específico de pacientes, a associação LABA e LAMA é efetivamente mais benéfica do que a LABA e ICS, em termos de melhoria da função pulmonar e da sintomatologia.

Em 2016, o estudo FLAME ⁽³²⁾, procurou comparar as mesmas associações farmacológicas do ILLUMINATE (indacaterol e glicopirrónio em relação ao salmeterol e fluticasona), num grupo de pacientes com DPOC moderada a severa e com história de exacerbações frequentes e concluiu, igualmente, que o regime LABA e LAMA é superior à associação LABA e ICS, em relação a todos os resultados relacionados com exacerbações, função pulmonar e qualidade de vida.

Desta forma, conclui-se que a combinação de diferentes classes de broncodilatadores numa única terapia constitui uma opção para doentes com persistência dos sintomas e com um controlo inadequado dos seus distúrbios respiratórios. Para além disso, o uso da terapia combinada permite diminuir a dose dos agentes individuais, reduzir os efeitos adversos, simplificar os regimes de medicação e aumentar a adesão do doente ao plano de tratamento. Inclusivamente, existem estudos que demonstraram que os LAMA e os LABA apresentam efeitos sinérgicos ⁽³³⁾.

Uma vez que as exacerbações em doentes com DPOC estão associadas ao declínio acelerado da função pulmonar, baixa qualidade de vida, maior número de hospitalizações e aumento da mortalidade pela doença, para além de comportarem um enorme peso económico para os sistemas de saúde, a sua prevenção e tratamento adequados são a meta mais importante a atingir no âmbito da DPOC ⁽³²⁾.

Tal pressupõe que os fármacos utilizados no tratamento da doença se enquadrem não só nas recomendações das guidelines disponíveis, tendo em conta o grupo de gravidade em que o paciente se insere, mas também nas características individuais apresentadas por ele, uma vez que ainda se verifica uma grande variabilidade de doentes e de resposta à terapêutica dentro de cada grupo. Estudos realizados nesta área concluíram que o incumprimento da estratégia terapêutica preconizada pelas guidelines disponíveis traduz-se na ausência de resultados a nível terapêutico, com consequências negativas na qualidade de vida dos pacientes e diminuição da compliance, à qual se atribui o aumento desnecessário dos custos da doença ⁽⁸⁾.

Apesar da elevada prevalência da doença e da existência de várias guidelines para gestão da mesma, o tratamento efetivamente realizado pelos doentes com DPOC está longe de ser ótimo, quer por falha dos profissionais na prescrição do tratamento recomendado pelas guidelines, quer por falta de compliance dos pacientes ao tratamento correto.

Capítulo 3: Efeitos adversos dos ICS

Comparativamente à Asma, os ICS têm um papel terapêutico de menor relevância na DPOC, embora a prevalência de efeitos adversos provenientes da sua utilização seja maior nesta doença. Dois fatores explicativos desta variância são a relação linear positiva entre a dose de ICS utilizada e os efeitos adversos verificados, uma vez que na DPOC as doses são mais altas do que na Asma, e o facto de a maior parte dos doentes com DPOC serem idosos, geralmente com múltiplas comorbilidades tratadas farmacologicamente, o que os torna mais suscetíveis aos potenciais efeitos adversos dos ICS ⁽²⁶⁾.

3.1. Pneumonia

Alguns dos fatores de risco para Pneumonia, em pacientes sob terapêutica com ICS, são idade superior a 55 anos, valor do FEV₁ menor do que 50%, história de exacerbações prolongadas no tempo, agravamento da dispneia e Índice de Massa Corporal (IMC) inferior a 25 Kg/m² ⁽²⁶⁾.

A Pneumonia em doentes com DPOC associa-se a uma mortalidade de 10-12% aos 30 dias e a DPOC é um fator de risco independente para morte por Pneumonia ⁽³⁴⁾. Assim, seria espectável que o aumento do risco de Pneumonia pela utilização de ICS resultasse no consequente aumento da mortalidade, mas contrariamente a isso verificou-se, através de ensaios clínicos, que os ICS se associam a uma redução da mortalidade por DPOC e ao não aumento das mortes ou admissões hospitalares relacionadas com a Pneumonia ⁽³⁵⁾.

O estudo TORCH ⁽⁹⁾, realizado em 2007, foi o primeiro, entre aqueles realizados no âmbito da utilização de ICS na DPOC, a reportar casos de Pneumonia em 19,6% dos pacientes sob terapia de associação ICS e LABA e em 18,3% daqueles sob monoterapia com ICS, valores mais elevados do que os verificados no grupo placebo (12,3%). Tais resultados podem estar relacionados com a duração do estudo, uma vez que este se prolongou durante 3 anos, aumentando a duração da exposição aos ICS e, consequentemente, o risco de Pneumonia ⁽³⁵⁾.

Uma vez que tanto a Pneumonia como as exacerbações da DPOC têm etiologia semelhante, isto é, derivam predominantemente de infeções respiratórias causadas por bactérias como o *Streptococcus pneumoniae* e o *Haemophilus influenzae* e por vírus como o Rinovirus, o facto de os ICS terem ação oposta sobre uma e outra patologia, pois diminuem o número de exacerbações e têm como efeito adverso a Pneumonia, é paradoxal ^(26, 35).

Assim, dado a principal diferença entre as duas patologias ser o local anatómico onde ocorre a infeção (vias respiratórias proximais nas exacerbações da DPOC e parênquima pulmonar e vias respiratórias periféricas na Pneumonia) e o facto de a distribuição de células

imunes diferir ao longo do trato respiratório dos pacientes com DPOC, uma possível explicação para a discrepância verificada com a terapêutica ICS é esta ter efeitos diferentes de acordo com o local anatómico e, portanto, com a população celular existente no mesmo ⁽³⁵⁾.

De facto, através da análise de amostras da expetoração e do lavado broncoalveolar em pacientes com DPOC, verificou-se que a primeira amostra, das vias aéreas proximais, era composta por 60-80% de neutrófilos e apenas 15-25% de macrófagos, enquanto a segunda amostra, das vias aéreas periféricas e alvéolos pulmonares, revelou mais de 90% de macrófagos e apenas 2% de neutrófilos ^(36, 37).

Relativamente ao potencial de redução do risco de Pneumonia após descontinuação de ICS, num estudo observacional ⁽³⁸⁾, verificou-se uma diminuição de 37% da incidência de hospitalizações por Pneumonia, que chegava a atingir os 50% no quarto mês de descontinuação.

Com efeito, um outro estudo de coorte que contou com a participação de 160 000 pacientes com DOPC e realizado ao longo de 18 anos, documentou um aumento de 69% do risco de Pneumonia com necessidade de hospitalização pela utilização de ICS. Este risco duplica com a Fluticasona e é dose-dependente, ou seja, por exemplo, 1000µg associam-se a um aumento de 122%. Por outro lado, o Budesonido apresenta risco mais baixo de 17% que, por sua vez, não depende das doses ⁽³⁹⁾.

Apesar do elevado número de estudos com resultados semelhantes relativamente à associação entre a utilização de ICS e o desenvolvimento de Pneumonia, muitas questões permanecem ainda por responder. Entre elas estão os mecanismos subjacentes a este fenómeno, a força da associação entre o fármaco e a patologia, a possibilidade de o risco variar com a classe de ICS ou com as doses utilizadas e o efeito a nível da mortalidade por Pneumonia, ainda pouco estudado ⁽³⁵⁾.

3.2. Tuberculose

Fatores de risco comuns entre DPOC e Tuberculose, independentes da utilização de ICS são: história de tabagismo, exposição ao fumo do combustível de biomassa, diabetes e estado nutricional, particularmente a deficiência em vitamina D, tendo-se verificado que estas patologias têm uma relação bidirecional.

Assim, a DOPC é um fator de risco independente para o desenvolvimento de Tuberculose e os mecanismos patológicos subjacentes são, provavelmente, o efeito imunossupressor da corticoterapia e as alterações provocadas pelo tabaco no sistema imune inato ^(26, 40). Também, indivíduos com história prévia de Tuberculose estão mais predispostos a adquirir DPOC, o que resulta possivelmente da remodelação da arquitetura pulmonar que ocorre durante o episódio

tuberculoso e que culmina, em alguns casos, com a obstrução crónica do fluxo respiratório e diminuição do volume pulmonar, características da DPOC ⁽⁴⁰⁾.

Um estudo verificou que 10% dos pacientes medicados com a dose máxima de fluticasona (superior a 500 mg/dia) foram diagnosticados com Tuberculose na consulta de follow-up, comparativamente aos 3% nos pacientes com a dose mais baixa e ao 1%, no grupo sem ICS ⁽⁴¹⁾.

Também, um outro estudo de coorte realizado por Paul Brassard e colegas ⁽⁴²⁾ demonstrou uma correlação positiva entre a utilização de Fluticasona, em doses superiores a 1000 mg/dia (sem associação a Corticosteróides orais), e o risco de Tuberculose.

3.3. Risco de fratura e Osteoporose

Entre os fatores de risco que podem contribuir para o desenvolvimento de Osteoporose em pacientes com DPOC estão o tabagismo, o sedentarismo, deficiências nutricionais, baixo IMC e exposição a corticoides. Como referido no capítulo 2, o tratamento com ICS é recomendado para um determinado subgrupo de pacientes com DPOC. No entanto, uma vez que a sobre-utilização de ICS é uma realidade, torna-se relevante avaliar se existe relação entre este fármaco e a Osteoporose, com consequente aumento do risco de fratura ⁽⁴³⁾.

Um estudo realizado neste âmbito demonstrou que a utilização a longo prazo de altas doses de ICS está efetivamente associada a um aumento modesto, mas significativo, do risco de fraturas da anca e membros superiores, embora não se verifique um risco maior de fraturas não vertebrais nas mulheres, em relação aos homens ⁽⁴³⁾. Além disso, uma meta-análise concluiu que um aumento de 500µg na dose de ICS associa-se a um aumento equivalente de 9% do risco de fratura ⁽⁴⁴⁾.

Através destes resultados, torna-se imperativo avaliar criteriosamente a relação risco-benefício da introdução de ICS no esquema terapêutico de pacientes com DPOC, particularmente quando é uma terapia de longa duração e tendo em conta a relação positiva dose-efeito. Para além disso, alguns autores defendem que todos os pacientes com DPOC, independentemente da classe e da dose de ICS realizada, devem realizar uma densitometria óssea para diagnóstico e seguimento da Osteoporose ^(26, 43).

Capítulo 4: *Treatable traits* e a medicina de precisão

Teoricamente e na maioria dos casos observados na prática clínica, a Asma e a DPOC são entidades patológicas distintas. Ainda assim, em determinados grupos de pacientes diagnosticados com uma ou outra patologia, estão presentes sinais e sintomas que se sobrepõem significativamente ⁽⁴⁵⁾.

Esta minoria de casos representa uma importante área de preocupação para os clínicos pois, uma vez que este subgrupo de pacientes é frequentemente excluído dos ensaios clínicos realizados no âmbito das doenças respiratórias crônicas, existe um desconhecimento profundo acerca da patobiologia, prognóstico e resposta à terapêutica da doença que afeta estes pacientes. Por outro lado, o seu reconhecimento limita a generalização dos resultados de estudos realizados sobre a população de doentes com patologia respiratória crônica ⁽⁴⁵⁾.

Ao longo das últimas décadas, os avanços científicos a nível da medicina molecular e particularmente o sucesso na sequenciação do genoma humano, elevaram a medicina moderna ao mais alto nível de precisão e integração biológica e clínica, permitindo a introdução da medicina de precisão na prática clínica, que se mostra mais adequada do que a até hoje tão utilizada classificação Osleriana das doenças. Esta, proposta e aplicada desde o século XIX, classifica as doenças interligando o sistema de órgãos responsável pelos sinais e sintomas apresentados pelo doente, com os achados anatómicos e histopatológicos, o que permite o estabelecimento de padrões sindrômicos e limita o número de potenciais patofenótipos clínicos tidos em consideração, para cada caso ⁽⁴⁵⁾.

Ao contrário do que se pensava há uns anos atrás, tem-se vindo a constatar que os termos Asma e DPOC correspondem a síndromes cujos fenótipos clínicos apresentam elevada sobreposição. Como tal, propõe-se que uma estratégia baseada em *treatable traits* represente o primeiro passo na desconstrução destes termos, já ultrapassados, em componentes individuais tratáveis e, como resultado, na criação de uma medicina de precisão para as doenças respiratórias crônicas ⁽⁴⁶⁾.

Os *treatable traits* são, como o nome indica, traços individuais, identificados através de biomarcadores, que podem ser tratáveis quer com base no reconhecimento fenotípico quer através da compreensão absoluta das vias moleculares responsáveis pelo surgimento da doença em si ⁽⁴⁷⁾.

São as interações entre o genoma e o exposoma (resultado das exposições ambientais cumulativas de um indivíduo ao longo da sua vida) que, através da complexidade biológica do ser humano, determinam a emergência de um determinado número de mecanismos celulares e

moleculares que eventualmente contribuem para o surgimento de um fenótipo clinicamente observável ⁽⁴⁶⁾. Assim, o fenótipo clínico é “o que pode ser observado” e inclui características clínicas, funcionais, imagiológicas e/ou biológicas. O endotipo é um subtipo da doença definido funcional e patologicamente pelo mecanismo molecular subjacente ou pela resposta à terapêutica, cuja identificação depende dos biomarcadores ⁽⁴⁷⁾.

A medicina de precisão é definida como “tratamento dirigido às necessidades de pacientes individuais, com base em características genéticas, biomarcadoras, fenotípicas ou psicossociais, que distinguem um dado paciente de outros, com apresentações clínicas semelhantes”. O objetivo final da medicina de precisão é a “melhoria dos resultados clínicos em determinados pacientes, enquanto se minimizam os efeitos adversos desnecessários naqueles menos prováveis de responder a dado tratamento” ⁽⁴⁶⁾.

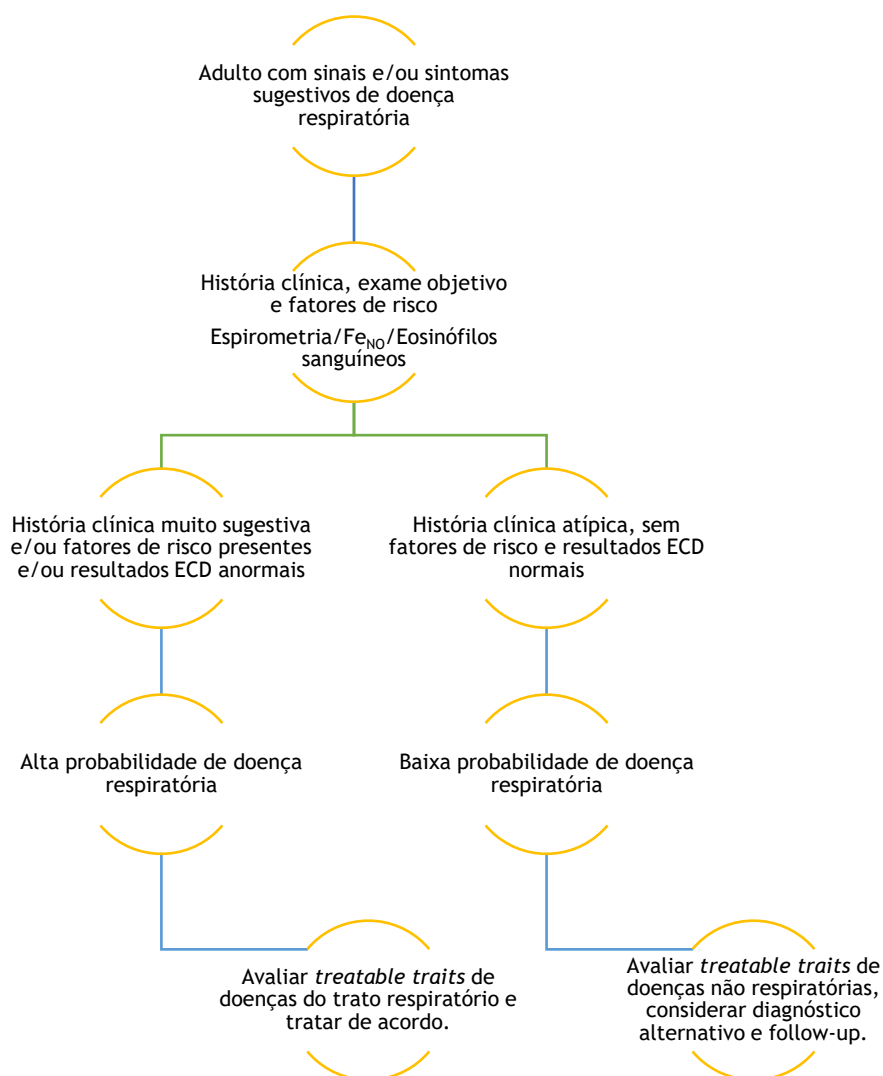


Figura 3 (adaptada de Agustí A, Bel E, Thomas M, Vogelmeier C, Brusselle G, Holgate S, et al. Treatable traits: toward precision medicine of chronic airway diseases. Eur Respir J. 2016;47 (2):410-9.) Proposta de fluxograma de diagnóstico dirigido a adultos com sinais e/ou sintomas de doença respiratória e baseado na utilização de *treatable traits*.

De acordo com a estratégia diagnóstica para doenças respiratórias proposta na Figura 3, o primeiro passo na abordagem de um paciente com sinais ou sintomas sugestivos de doença respiratória deve ser a realização da história clínica, que englobe a investigação da presença ou ausência de fatores de risco para doença respiratória (como história tabágica, alergias, profissão, história familiar ou história pessoal de doença respiratória na infância) complementada, posteriormente, pelos resultados da espirometria, medição da fração exalada de óxido nítrico (Fe_{NO}) e da contagem de eosinófilos no sangue periférico. Este passo permite a determinação da probabilidade (alta ou baixa) do paciente apresentar uma doença respiratória.

Caso esta seja elevada, o segundo passo passará pela utilização da medicina de precisão na investigação dos endótipos responsáveis pelo surgimento da doença neste doente e respetivo tratamento. Se, caso contrário, o doente apresentar uma história clínica atípica, sem fatores de risco para doença respiratória e cujos exames complementares de diagnóstico se revelem sem alterações, a probabilidade deste paciente ter uma doença respiratória é considerada baixa e devem ser considerados diagnósticos alternativos.

O fluxograma proposto tem como objetivo focar a abordagem e tratamento do doente nos fenótipos e endótipos que o caracterizam e que, em última instância, são responsáveis pelo surgimento da doença. Embora não existam ainda estudos que comprovem a eficácia desta proposta, evidências recentes sugerem que focar o plano de gestão da doença nos *treatable traits*, ou seja, fornecer um plano de acompanhamento e tratamento dirigido ao doente e não à doença, proporciona melhorias significativas de qualidade de vida e aumenta a adesão do paciente aos objetivos de tratamento ⁽⁴⁷⁾.

Capítulo 5: Biomarcadores da DOPC

O facto de a Asma e a DPOC representarem duas entidades patológicas diferentes, com características semelhantes, nomeadamente mecanismos biológicos (endotipos) e apresentações clínicas (fenótipos), que requerem tratamentos individualizados, torna-as ideais para a medicina de precisão. Tal promoveu o interesse e o desenvolvimento de projetos de investigação na área dos marcadores, com o objetivo de facilitar a implementação da medicina de precisão para as doenças respiratórias ⁽⁴⁷⁾.

Um marcador é “uma medida que está associada, e possivelmente relacionada fisiopatologicamente, com um *outcome* clínico relevante”. Um *outcome* clínico é definido como “uma consequência da doença experienciada pelo paciente”, como por exemplo, sintomas, exacerbações, perda de peso, limitação da atividade física, utilização dos recursos de saúde e mesmo morte ⁽⁴⁸⁾.

A relação entre um marcador e um *outcome* clínico é complexa uma vez que um *outcome* específico (por exemplo, a mortalidade) se pode associar a múltiplos marcadores (FEV₁, PaO₂ e IMC); a sua relação pode ter múltiplas formas (linear, em U, em J ou parabólica), podendo ser as formas específicas mais apropriadas para diferentes marcadores; a relação *outcome*-marcador pode ser modificada por fatores internos (exemplo: presença/ausência de comorbilidades) e/ou externos (como o acesso aos cuidados de saúde) e ainda, quando bem caracterizado, um marcador pode eficazmente substituir um *outcome* (como por exemplo, a pressão arterial elevada é um marcador tão eficaz de doença cardiovascular que é ele próprio considerado uma doença) ⁽⁴⁹⁾.

Um biomarcador é um tipo específico de marcador definido como “a medida de qualquer molécula ou material (exemplo: células ou tecidos) que reflete o processo de doença” ⁽⁵⁰⁾. Esta definição, mais restrita, exclui medições funcionais ou imagiológicas, que pertencem ao conceito mais geral de marcador, supracitado ⁽⁴⁹⁾.

Biomarcadores validados de forma adequada podem contribuir para a melhoria dos cuidados de saúde disponíveis por permitirem diagnósticos precoces de doenças subclínicas, melhorar o diagnóstico de síndromes agudos ou crónicos, estratificar o risco individual de cada paciente, selecionar a terapia mais adequada a cada caso e/ou monitorizar a progressão da doença e resposta à terapêutica ^(37, 49).

De forma a ser possível obter estes resultados, os biomarcadores devem apresentar determinadas características, como: relevância, sensibilidade, especificidade, fiabilidade, consistência, reprodutibilidade, simplicidade, fácil interpretação e custo-efetividade ⁽⁴⁹⁾.

Atualmente, encontram-se sob investigação variados biomarcadores para a DPOC. Entre eles, número de eosinófilos no sangue periférico, Fe_{NO} , inflamação sistêmica persistente, fibrinogénio plasmático e número de neutrófilos no lúmen das vias respiratórias são os mais promissores ^(37, 49-52).

5.1. Eosinófilos no sangue periférico

Estudos recentes sugerem que valores de eosinófilos no sangue periférico persistentemente superiores a 3-4% (ou 300 células/ μ L) definem uma subpopulação de pacientes diagnosticados com Asma ou DPOC, com alto risco de exacerbações, cuja resposta ao tratamento com ICS é superior à dos restantes grupos (53). Além disso, verificou-se que, nos doentes com DPOC (que correspondem a um terço do total de pacientes diagnosticados com a doença), ocorre um declínio mais acelerado dos valores de FEV_1 , que, de acordo com alguns estudos, pode ser prevenido através da utilização de ICS ^(48, 51).

5.2. Fração exalada de óxido nítrico

O valor da Fe_{NO} relaciona-se com o grau de inflamação eosinofílica das vias respiratórias e com as concentrações de citocinas, particularmente a IL-13. Adicionalmente, poderá ter um papel na identificação de pacientes asmáticos, com declínio acelerado da função pulmonar.

5.3. Inflamação sistêmica persistente

A inflamação sistêmica persistente ocorre num subgrupo de pacientes com DPOC e Asma e está associada a um pior prognóstico da doença, pelo aumento da mortalidade e do número de exacerbações. Através de um estudo piloto realizado neste âmbito, verificou-se que o tratamento dirigido a este biomarcador traz benefícios clínicos neste grupo de pacientes ^(48, 49).

5.4. Fibrinogénio plasmático

O aumento do fibrinogénio no plasma sanguíneo está associado a um risco aumentado de DPOC, de progressão da doença e de mortalidade pela mesma e é um fator independente de outros fatores de risco como a idade, a história tabágica e a função pulmonar ⁽⁴⁹⁾. Efetivamente, Danesh e colegas ⁽⁵⁴⁾ demonstraram que um aumento no fibrinogénio plasmático

de 1 g/L está associado a um aumento de 3,7 vezes do risco de mortalidade específica por DPOC.

Para além disso, níveis elevados de fibrinogénio plasmático correlacionam-se com o aumento do risco de exacerbações em pacientes com DPOC moderada e severa e a sua medição é particularmente útil na discriminação entre pacientes com exacerbações frequentes (2 ou mais exacerbações por ano) daqueles sem exacerbações ⁽⁴⁹⁾. No entanto, é necessária a realização de estudos adicionais para confirmar ou refutar a hipótese do fibrinogénio como biomarcador de exacerbação.

5.5. Neutrófilos no lúmen das vias aéreas

Uma característica fundamental dos doentes com DPOC é o número aumentado de neutrófilos no lúmen das vias aéreas, comparativamente com os controlos. Os neutrófilos são responsáveis pela secreção de citocinas e quimiocinas pró-inflamatórias, assim como de proteases que, por sua vez, promovem o enfisema pulmonar, o que sustenta a hipótese de, em pacientes com DPOC, a contagem de neutrófilos numa amostra de expectoração ser um potencial biomarcador de inflamação das vias aéreas ⁽³⁷⁾.

A avaliação do número de neutrófilos no lúmen das vias respiratórias, a partir de uma amostra de expectoração induzida, é um método não invasivo, reprodutível e simples, com características ideais enquanto biomarcador da DPOC. No entanto, os resultados de um estudo realizado por Singh e colegas ⁽³⁷⁾, revelaram que o número de neutrófilos na expectoração não tem correlação com o valor do FEV₁% previsto, nem com o risco de exacerbações ou o grau de enfisema pulmonar, sugerindo que esta medição acede exclusivamente à carga inflamatória das vias aéreas.

Capítulo 6: Síndrome de sobreposição Asma-DPOC

A ACOS define uma condição na qual se observam características clínicas tanto da Asma como da DPOC. Alguns autores propuseram recentemente a divisão da ACOS em dois fenótipos clínicos distintos: o primeiro inclui os pacientes asmáticos, com obstrução do fluxo respiratório parcialmente reversível, e com enfisema ou redução da Capacidade de Difusão do Monóxido de Carbono (DLCO) (inferior a 80%). O segundo são os casos de DPOC com enfisema acompanhado por obstrução do fluxo respiratório parcial ou totalmente reversível, com ou sem história de atopias ou redução da DLCO ⁽⁵⁵⁾.

Estima-se que a prevalência desta síndrome entre pacientes com DPOC seja de aproximadamente 20%, nos quais se caracteriza por uma elevada frequência de exacerbações e pela presença de valores elevados de eosinófilos numa amostra de expectoração ^(55, 56). Alguns autores sugerem que os sintomas que caracterizam a ACOS derivam da grande variabilidade de fluxo aéreo associada a uma obstrução respiratória parcialmente reversível ⁽⁵⁵⁾.

A ACOS, clinicamente, manifesta-se num paciente asmático cujos hábitos tabágicos crónicos propiciaram o desenvolvimento de uma obstrução respiratória crónica. A dificuldade diagnóstica da doença dá-se nos casos em que se desconhece uma história pessoal prévia de Asma, acima de tudo pelo facto de não existirem biomarcadores específicos para a doença ⁽⁵⁵⁾.

Para diagnóstico da síndrome, estão propostos critérios clínicos e espirométricos específicos. Os critérios clínicos baseiam-se na apresentação simultânea de manifestações clínicas de Asma e DPOC. Atualmente, é consensual que o critério espirométrico para diagnóstico seja a presença de uma obstrução respiratória persistente ($FEV_1/FVC < 70\%$, pós-broncodilatação) associada a uma prova de broncodilatação positiva (definida pelo aumento superior a 12% e 200mL do FEV_1 em resposta ao broncodilatador), em pelo menos uma prova respiratória funcional ⁽⁵⁷⁾.

Em 2007, as guidelines Canadianas para a DPOC chamaram a atenção para o facto de o tratamento desta síndrome necessitar de uma estratégia mais direcionada, com introdução precoce de ICS, contrariamente à prática comum utilizada nos doentes com DPOC sem componente asmático ⁽⁵⁸⁾.

Tal como nas restantes doenças respiratórias crónicas, o esquema terapêutico da ACOS envolve o tratamento não-farmacológico e o farmacológico. O primeiro consiste no controlo da exposição aos fatores de risco, entre eles o tabaco, o fumo da queima de biomassa e os alérgenos, para além da vacinação contra a gripe e anti-pneumocócica, e da reabilitação pulmonar.

Relativamente à terapia farmacológica, a evidência clínica é limitada uma vez que os pacientes com esta síndrome são sistematicamente excluídos da maioria dos estudos clínicos farmacológicos realizados no âmbito da DPOC e da Asma ⁽⁵⁷⁾. Atualmente, é consensual que todos os doentes com fenótipo misto Asma-DPOC devem ser tratados com um LABA, em monoterapia ou combinado com um LAMA e sempre associado a um ICS, independentemente do nível de gravidade funcional ou do número de exacerbações ⁽⁵⁷⁾. A dose de ICS deve ser ajustada individualmente, de acordo com a sintomatologia e hábitos tabágicos.

Além das restantes medidas, o anticorpo anti-IgE monoclonal (omalizumab) está hoje em dia a ser estudado para o tratamento da ACOS e tem demonstrado resultados promissores a nível da melhoria dos sintomas e redução das exacerbações ⁽⁵⁹⁾.

Conclusão

A DPOC é uma doença fisiopatologicamente complexa e fenotipicamente heterogénea, com altas taxas de prevalência e morbimortalidade mundiais que se traduzem num elevadíssimo impacto social e económico. Além disso, o facto de ser uma doença com mecanismos patobiológicos pouco conhecidos, embora muito estudados, faz com que o seu acompanhamento e tratamento médico sejam um verdadeiro desafio para os clínicos.

O tratamento da DPOC em Portugal tem por base as guidelines da GOLD que, embora atualizadas de acordo com os estudos científicos mais recentes, não são transversalmente aplicáveis a toda a população com a doença. Tal é comprovado pela grande variabilidade de resposta à terapêutica verificada em cada subgrupo de pacientes com DPOC, que se deve à também elevada variabilidade de fenótipos e endotipos clínicos existentes.

De acordo com as guidelines da GOLD, a pedra angular do tratamento da DPOC são os agonistas β_2 -adrenérgicos. Para além disso, após a publicação da última revisão da GOLD 2017, a comunidade científica questiona a retirada dos ICS do esquema terapêutico, passando a atuar como esquema de segunda linha, quando a dupla broncodilatação não oferece os resultados desejados. A exceção são os doentes com ACOS, para os quais o esquema terapêutico de primeira linha são os ICS.

Na prática clínica, preconiza-se que a utilização dos ICS deve ser ponderada caso a caso, tendo em conta a história pessoal da doença, a presença de determinados fatores de risco e os resultados dos exames complementares de diagnóstico. Em estudo, permanece o desenvolvimento de *treatable traits* que permitam o reconhecimento fenotípico e endotípico da patologia subjacente, dando lugar à prática de uma medicina de precisão e, assim, possibilitando a prescrição de um tratamento dirigido às necessidades individuais, ou seja, ao doente e não à doença.

Por fim, a manter-se a definição de DPOC, assente nos processos fisiopatológicos de inflamação intrapulmonar e sistémica, permanece a questão da utilização de fármacos com efeito anti-inflamatório que é, em teoria, muito tentadora. Desta forma, pode concluir-se que os ICS ou outros anti-inflamatórios com ação em diferentes níveis da cascata inflamatória, poderão ainda, no futuro, vir a representar um papel importante no tratamento da DPOC.

Bibliografia

1. Global Strategy for the Diagnosis MaPoC. Global Initiative for Chronic Obstructive Lung Disease (GOLD) 2017 [Available from: <http://goldcopd.org>].
2. Waatevik M, Skorge TD, Omenaas E, Bakke PS, Gulsvik A, Johannessen A. Increased prevalence of chronic obstructive pulmonary disease in a general population. *Respir Med*. 2013;107(7):1037-45.
3. Agusti AGN. COPD, a multicomponent disease: implications for management. *Respiratory Medicine*. 2005;99(6):670-82.
4. Bárbara C, Rodrigues F, Dias H, Cardoso J, Almeida J, Matos MJ, et al. Prevalência da doença pulmonar obstrutiva crónica em Lisboa, Portugal: estudo Burden of Obstructive Lung Disease. *Revista Portuguesa de Pneumologia*. 2013;19(3):96-105.
5. Cardoso J, Ferreira JR, Almeida J, Santos JM, Rodrigues F, Matos MJ, et al. Doença Pulmonar Obstrutiva Crónica em Portugal: estudo Pneumobil (1995) e estudo de prevalência de 2002 revisitados. *Revista Portuguesa de Pneumologia*. 2013;19(3):88-95.
6. Kuempel ED, Wheeler MW, Smith RJ, Vallyathan V, Green FHY. Contributions of Dust Exposure and Cigarette Smoking to Emphysema Severity in Coal Miners in the United States. 2009;180(3):257-64.
7. Tan WC, Sin DD, Bourbeau J, Hernandez P, Chapman KR, Cowie R, et al. Characteristics of COPD in never-smokers and ever-smokers in the general population: results from the CanCOLD study. *Thorax*. 2015;70(9):822-9.
8. de Miguel-Diez J, Carrasco-Garrido P, Rejas-Gutierrez J, Martin-Centeno A, Gobartt-Vazquez E, Hernandez-Barrera V, et al. Inappropriate overuse of inhaled corticosteroids for COPD patients: impact on health costs and health status. *Lung*. 2011;189(3):199-206.
9. 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. *N Engl J Med*. 2007;356(8):775-89.
10. Ferreira AJ, Reis A, Marcal N, Pinto P, Barbara C, Cronica GD-GdInDPO. COPD: A stepwise or a hit hard approach? *Rev Port Pneumol (2006)*. 2016;22(4):214-21.
11. Ferreira J, Drummond M, Pires N, Reis G, Alves C, Robalo-Cordeiro C, et al. Optimal treatment sequence in COPD: Can a consensus be found? *Rev Port Pneumol (2006)*. 2016;22(1):39-49.
12. Excellence NIfHaC. Chronic Obstructive Pulmonary Disease: management of chronic obstructive pulmonary disease in adults in primary and secondary care 2010 [Available from: <https://www.nice.org.uk/guidance/CG101>].

13. Miravittles M, Soler-Cataluña JJ, Calle M, Molina J, Almagro P, Quintano JA, et al. Spanish COPD Guidelines (GesEPOC) 2017. Pharmacological Treatment of Stable Chronic Obstructive Pulmonary Disease. *Archivos de Bronconeumología (English Edition)*. 2017;53(6):324-35.
14. O'Donnell DE, Hernandez P, Kaplan A, Aaron S, Bourbeau J, Marciniuk D, et al. Canadian Thoracic Society recommendations for management of chronic obstructive pulmonary disease - 2008 update - highlights for primary care. *Canadian Respiratory Journal : Journal of the Canadian Thoracic Society*. 2008;15(Suppl A):1A-8A.
15. Garcia-Aymerich J, Agustí À, Barberà JA, Belda J, Farrero E, Ferrer A, et al. Phenotypic Heterogeneity of Chronic Obstructive Pulmonary Disease. *Archivos de Bronconeumología ((English Edition))*. 2009;45(3):133-42.
16. Dornhorst AC. Respiratory insufficiency. *Lancet*. 1955;268(6876):1185-7.
17. López-Giraldo A, Rodríguez-Roisin R, Agustí A. Chronic obstructive pulmonary disease: The golden decade. Implications for the diagnosis, prevention and treatment of chronic obstructive pulmonary disease. *Medicina Clínica (English Edition)*. 2015;144(11):507-13.
18. Longo DL, Fauci AS, Kasper DL, Hauser SL, Jameson JL, Loscalzo J. *Harrison's Principles of Internal Medicine*. 19 ed2016.
19. Macnee W, Vestbo J, Agusti A. COPD: Pathogenesis and Natural History. In: Broaddus VC, Mason RJ, Talmadge E, King J, Lazarus SC, Murray JF, Nadel JA, et al., editors. *Murray and Nadel's Textbook of Respiratory Medicine*. 1. 6 ed: Elsevier; 2016.
20. Choudhury G, Rabinovich R, MacNee W. Comorbidities and Systemic Effects of Chronic Obstructive Pulmonary Disease. *Clinics in Chest Medicine*. 2014;35(1):101-30.
21. Cazzola M, Matera MG, Rogliani P, Page C. Treating systemic effects of COPD. *Trends in Pharmacological Sciences*. 2007;28(10):544-50.
22. Hamid Q, Tulic MK, Liu MC, Moqbel R. Inflammatory cells in asthma: mechanisms and implications for therapy. *J Allergy Clin Immunol*. 2003;111(1 Suppl):S5-S12; discussion S-7.
23. Randa Hilal-Dandan, L. Brunton L. *Goodman & Gilman's Manual of Pharmacology and Therapeutics*. 2nd ed2014. 1206 p.
24. Patalano F, Banerji D, D'Andrea P, Fogel R, Altman P, Colthorpe P. Addressing unmet needs in the treatment of COPD. *Eur Respir Rev*. 2014;23(133):333-44.
25. Balbi B, Majori M, Bertacco S, Convertino G, Cuomo A, Donner CF, et al. Inhaled corticosteroids in stable COPD patients: do they have effects on cells and molecular mediators of airway inflammation? *Chest*. 2000;117(6):1633-7.
26. Price D, Yawn B, Brusselle G, Rossi A. Risk-to-benefit ratio of inhaled corticosteroids in patients with COPD. *Prim Care Respir J*. 2013;22(1):92-100.
27. Suissa S, Barnes PJ. Inhaled corticosteroids in COPD: the case against. *Eur Respir J*. 2009;34(1):13-6.

28. Sobradillo Ecenarro P, Casanova Macario C. What's New in GOLD 2017? Arch Bronconeumol. 2017;53(3):85-6.
29. Saúde D-Gd. Diagnóstico e Tratamento da Doença Pulmonar Obstrutiva Crónica 2013 [Available from: <https://www.dgs.pt/directrizes-da-dgs/normas-e-circulares-normativas/norma-n-0282011-de-30092011-atualizada-a-10092013.aspx>.
30. 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(7245):1297-303.
31. Vogelmeier CF, Bateman ED, Pallante J, Alagappan VK, D'Andrea P, Chen H, et al. Efficacy and safety of once-daily QVA149 compared with twice-daily salmeterol-fluticasone in patients with chronic obstructive pulmonary disease (ILLUMINATE): a randomised, double-blind, parallel group study. Lancet Respir Med. 2013;1(1):51-60.
32. 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.
33. Cazzola M, Calzetta L, Puxeddu E, Ora J, Facciolo F, Rogliani P, et al. Pharmacological characterisation of the interaction between glycopyrronium bromide and indacaterol fumarate in human isolated bronchi, small airways and bronchial epithelial cells. Respiratory research. 2016;17:70.
34. Restrepo MI, Mortensen EM, Pugh JA, Anzueto A. COPD is associated with increased mortality in patients with community-acquired pneumonia. Eur Respir J. 2006;28(2):346-51.
35. Finney L, Berry M, Singanayagam A, Elkin SL, Johnston SL, Mallia P. Inhaled corticosteroids and pneumonia in chronic obstructive pulmonary disease. Lancet Respir Med. 2014;2(11):919-32.
36. Okada F, Ando Y, Matsushita S, Ishii R, Nakayama T, Morikawa K, et al. Thin-section CT findings of patients with acute Streptococcus pneumoniae pneumonia with and without concurrent infection. Br J Radiol. 2012;85(1016):e357-64.
37. Singh D, Edwards L, Tal-Singer R, Rennard S. Sputum neutrophils as a biomarker in COPD: findings from the ECLIPSE study. Respiratory research. 2010;11:77.
38. Suissa S, Coulombe J, Ernst P. Discontinuation of Inhaled Corticosteroids in COPD and the Risk Reduction of Pneumonia. Chest. 2015;148(5):1177-83.
39. Suissa S, Patenaude V, Lapi F, Ernst P. Inhaled corticosteroids in COPD and the risk of serious pneumonia. Thorax. 2013;68(11):1029-36.
40. O'Toole RF, Shukla SD, Walters EH. TB meets COPD: An emerging global co-morbidity in human lung disease. Tuberculosis. 2015;95(6):659-63.
41. Shu CC, Wu HD, Yu MC, Wang JT, Lee CH, Wang HC, et al. Use of high-dose inhaled corticosteroids is associated with pulmonary tuberculosis in patients with chronic obstructive pulmonary disease. Medicine. 2010;89(1):53-61.
42. Brassard P, Suissa S, Kezouh A, Ernst P. Inhaled corticosteroids and risk of tuberculosis in patients with respiratory diseases. Am J Respir Crit Care Med. 2011;183(5):675-8.

43. Gonzalez AV, Coulombe J, Ernst P, Suissa S. Long-term Use of Inhaled Corticosteroids in COPD and the Risk of Fracture. *Chest*. 2017.
44. 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(8):699-708.
45. Vanfleteren LE, Kocks JW, Stone IS, Breyer-Kohansal R, Greulich T, Lacedonia D, et al. Moving from the Oslerian paradigm to the post-genomic era: are asthma and COPD outdated terms? *Thorax*. 2014;69(1):72-9.
46. Agusti A, Bafadhel M, Beasley R, Bel EH, Faner R, Gibson PG, et al. Precision medicine in airway diseases: moving to clinical practice. *Eur Respir J*. 2017;50(4).
47. Agusti A, Bel E, Thomas M, Vogelmeier C, Brusselle G, Holgate S, et al. Treatable traits: toward precision medicine of chronic airway diseases. *Eur Respir J*. 2016;47(2):410-9.
48. Jones PW, Agusti AG. Outcomes and markers in the assessment of chronic obstructive pulmonary disease. *Eur Respir J*. 2006;27(4):822-32.
49. Agusti A, Sin DD. Biomarkers in COPD. *Clin Chest Med*. 2014;35(1):131-41.
50. Cazzola M, MacNee W, Martinez FJ, Rabe KF. Outcomes for COPD pharmacological trials: From lung function to biomarkers. *Rev Port Pneumol*. 2008;14(4):579-83.
51. Pascoe S, Locantore N, Dransfield MT, Barnes 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 Respir Med*. 2015;3(6):435-42.
52. Shaw JG, Vaughan A, Dent AG, O'Hare PE, Goh F, Bowman RV, et al. Biomarkers of progression of chronic obstructive pulmonary disease (COPD). *J Thorac Dis*. 2014;6(11):1532-47.
53. Leigh R, Pizzichini MMM, Morris MM, Maltais F, Hargreave FE, Pizzichini E. Stable COPD: predicting benefit from high-dose inhaled corticosteroid treatment. *European Respiratory Journal*. 2006;27(5):964.
54. Danesh J, Lewington S, Thompson SG, Lowe GD, Collins R, Kostis JB, et al. Plasma fibrinogen level and the risk of major cardiovascular diseases and nonvascular mortality: an individual participant meta-analysis. *Jama*. 2005;294(14):1799-809.
55. Barrecheguren M, Esquinas C, Miravittles M. The asthma-chronic obstructive pulmonary disease overlap syndrome (ACOS): opportunities and challenges. *Current opinion in pulmonary medicine*. 2015;21(1):74-9.
56. Karampitsakos T, Gourgoulisian KI. Asthma-COPD Overlap Syndrome (ACOS): Single disease entity or not? Could exhaled nitric oxide be a useful biomarker for the differentiation of ACOS, asthma and COPD? *Med Hypotheses*. 2016;91:20-3.
57. Araújo D, Padrão E, Morais-Almeida M, Cardoso J, Pavão F, Leite RB, et al. Asthma-chronic obstructive pulmonary disease overlap syndrome - Literature review and contributions towards a Portuguese consensus. *Revista Portuguesa de Pneumologia (English Edition)*. 2017;23(2):90-9.

58. O'Donnell DE, Hernandez P, Kaplan A, Aaron S, Bourbeau J, Marciniuk D, et al. Canadian Thoracic Society recommendations for management of Chronic Obstructive Pulmonary Disease - 2008 update - highlight for primary care 2008 [Available from: <https://cts.lung.ca/guidelines>].
59. Tat TS, Cilli A. Omalizumab treatment in asthma-COPD overlap syndrome. *The Journal of asthma : official journal of the Association for the Care of Asthma*. 2016;53(10):1048-50