



Utilização racional de corticosteroides inalados para o tratamento de DPOC: um resumo em linguagem clara

Amnon Ariel¹, Peter J. Barnes², Tiago Maricoto^{3,4,5}, Miguel Román-Rodríguez⁶, Andy Powell⁷ e Jennifer K. Quint²

¹Lung Unit, Emek Medical Center, Afula, Israel; ²National Heart and Lung Institute, Imperial College London, Londres, Reino Unido; ³Unidade de Saúde Familiar da Beira Ria, Ílhavo, Portugal; ⁴UBIAir-Clinical & Experimental Lung Centre, UBIMedical, Universidade da Beira Interior, Covilhã, Portugal; ⁵CICS-Centro de Investigação em Ciências da Saúde, Universidade da Beira Interior, Covilhã, Portugal; ⁶Son Pisa Health Centre, Balearic Islands Health Research Institute, Maiorca, Espanha; ⁷New Horizons Medical Partnership, Totton, Reino Unido

Submissão da primeira versão: 18 de agosto de 2023; Aceite para publicação: 23 de outubro de 2023; Publicação online: 27 de novembro de 2023

Resumo

De que trata este resumo?

Corticosteroides inalados (CI) são um tipo de medicamento administrado através de um dispositivo inalador, normalmente utilizados no tratamento da asma. Os CI também podem ser utilizados no tratamento da **doença pulmonar obstrutiva crónica** (DPOC), uma patologia respiratória progressiva que leva a que os pulmões piorem com o tempo. No entanto, **ao contrário do que acontece com a asma, os CI são eficazes apenas num pequeno número de pessoas com DPOC.**

Os CI podem provocar efeitos secundários significativos em pessoas com DPOC, incluindo **pneumonia**. Em consequência disto, as diretrizes escritas por especialistas em DPOC recomendam que os CI sejam receitados maioritariamente a pessoas com DPOC cujos sintomas se agravem com frequência e se tornem difíceis de gerir (episódios conhecidos como **exacerbações**).

Apesar desta diretriz, os registos recolhidos da prática clínica de rotina sugerem que muitos profissionais de saúde receitam CI a pessoas com DPOC sem exacerbações frequentes, colocando-as desnecessariamente em risco de sofrerem efeitos secundários.

A prescrição excessiva de CI a pessoas com DPOC pode dever-se parcialmente à recente introdução de terapêuticas combinadas num único inalador, que combinam CI com outros medicamentos (broncodilatadores). Esta **abordagem "um só inalador para tudo"** é uma tendência preocupante, uma vez que **contraria as diretrizes globais de tratamento da DPOC, que recomendam a utilização de CI apenas num pequeno número de pessoas.**

Este é o resumo em linguagem clara de um artigo de revisão publicado originalmente na revista *NPJ Primary Care Respiratory Medicine*. Neste artigo de revisão, investigamos os riscos e benefícios da utilização de CI na DPOC. Com o recurso a dados recolhidos de ensaios controlados aleatorizados (ECA) e de estudos de observação, explicamos quais as pessoas que beneficiam da utilização de CI e de que forma os organismos reguladores de saúde concluíram que os CI não ajudam as pessoas com DPOC a viver mais tempo. Por fim, **incluímos um guia prático para médicos e pessoas com DPOC sobre quando devem ser receitados os CI e quando se deve interromper o tratamento.**



Está disponível online um vídeo animado a descrever este resumo em linguagem clara. Leia este código QR para ver o vídeo.

A quem se destina este artigo?

O objetivo deste resumo é informar médicos de medicina geral e familiar que não sejam especialistas em doenças respiratórias, outros profissionais de saúde, e doentes e respetivos cuidadores sobre os riscos e benefícios dos CI enquanto tratamento para a DPOC.

Glossário dos termos utilizados neste resumo

?

Corticosteroides inalados: medicamentos que contêm corticosteroides (fármacos como a fluticasona, budesonida, beclometasona, mometasona) que são inalados para tratar inflamações nas vias aéreas.

Doença pulmonar obstrutiva crónica: patologia pulmonar associada a sintomas respiratórios de longa duração (falta de ar, tosse e produção de muco). Isto acontece devido a alterações estruturais nas vias aéreas, causadas mais frequentemente pela exposição ao fumo do tabaco ou a outras partículas aéreas nocivas. Devido a estas alterações nas vias respiratórias, as pessoas com DPOC têm dificuldade em expirar o ar dos pulmões.

Pneumonia: inflamação dos pulmões, geralmente causada por uma infeção. Normalmente, recupera-se dentro de algumas semanas, mas, por vezes, a pneumonia pode conduzir a uma doença grave e à hospitalização.

Exacerbação: episódio agudo de agravamento significativo dos sintomas da DPOC, como falta de ar, tosse e produção de expectoração, com duração inferior a 14 dias, na ausência de outras patologias que se assemelhem às exacerbações da DPOC (por exemplo: pneumonia, insuficiência cardíaca).

Onde posso encontrar o artigo original no qual se baseia este resumo?

Pode ler o artigo original publicado na revista *NPJ Primary Care Respiratory Medicine* de forma gratuita através de:

<https://www.nature.com/articles/s41533-023-00347-6>

O que é a DPOC e como é tratada?

A doença pulmonar obstrutiva crónica (DPOC) é uma doença pulmonar comum, evitável e tratável, associada ao estreitamento das vias aéreas (que reduz a quantidade de ar expirada pelo pulmão), a sintomas respiratórios crónicos, frequentemente progressivos, e a uma qualidade de vida reduzida. Globalmente, a DPOC afeta cerca de 16% dos homens e 10% das mulheres, e é mais comum em adultos com idade superior a 65 anos.

O principal tratamento da DPOC é a terapia com um **broncodilatador de longa duração de ação** (LABD) inalado, administrado através de inaladores de mão.

?

Broncodilatador de longa duração de ação: medicamento inalado que relaxa os músculos das vias aéreas, fazendo com que se dilatem; o efeito pode durar até 12 horas. São utilizados dois tipos principais no tratamento da asma e da DPOC, frequentemente de forma combinada: beta-agonistas de longa duração de ação (LABA) e antagonista muscarínico de longa duração de ação (LAMA).

Vacinas que protegem contra a COVID-19, a **gripe**, a **pertússis** e a pneumonia podem ajudar a prevenir exacerbações provocadas pela DPOC ou diminuir a sua gravidade. Para além disso, por vezes, algo que parece uma exacerbação provocada por DPOC pode ser, na verdade, o agravamento de outra doença ou patologia que um doente possa ter, como ansiedade ou insuficiência cardíaca. Manter o distanciamento social para evitar pessoas com infeções respiratórias, assim como adotar medidas de higiene pessoal, como a lavagem das mãos e a utilização da máscara facial, pode reduzir a taxa de exacerbações provocadas pela DPOC. Durante a pandemia de COVID-19, por exemplo, um estudo concluiu que as taxas de exacerbação entre pessoas com DPOC diminuíram em 50%.

Apesar de as pessoas com DPOC poderem experienciar sintomas semelhantes (tosse, falta de ar) aos das pessoas com asma, as duas doenças são provocadas por diferentes mudanças subjacentes nos pulmões, pelo que implicam tratamentos distintos. Ao contrário do que acontece com pessoas com asma, os CI não são eficazes na redução da inflamação das vias aéreas presente na maior parte das pessoas com DPOC. Desta forma, o tratamento apenas com CI (monoterapia) não é eficaz na DPOC e não é recomendado pelas diretrizes de tratamento.

A inclusão de CI na terapêutica combinada com LABD é mais eficaz em menos de um terço de todas as pessoas com DPOC. Isto inclui pessoas que têm exacerbações graves ou frequentes apesar do tratamento habitual com LABD, especialmente na presença de um tipo específico de inflamação, provocado pelo eosinófilo (**inflamação eosinofílica**).

?

Gripe: uma doença respiratória contagiosa causada por um vírus da gripe que infeta o sistema respiratório (nariz, garganta e, por vezes, pulmões)

Pertússis: uma infeção bacteriana respiratória, também conhecida como tosse convulsa

Inflamação eosinofílica: tipo específico de inflamação provocado pelo eosinófilo, um tipo de glóbulo branco, associado à asma e às alergias

Como funcionam os CI e por que motivo só são eficazes em algumas pessoas com DPOC?

Os CI são absorvidos pelas vias aéreas do pulmão, onde reduzem a inflamação. Contudo, os CI só são eficazes na redução de um tipo específico de inflamação, provocada por níveis elevados de eosinófilos (um tipo de glóbulo branco). Níveis elevados de eosinófilos estão associados à asma e às alergias, pelo que os CI são muito eficazes no tratamento da asma, até em doses baixas.

No entanto, **na maior parte das pessoas com DPOC, a inflamação das vias aéreas é provocada por neutrófilos** (um tipo diferente de glóbulo branco) **o que resulta na ineficácia dos CI**. Apenas um pequeno número de pessoas com DPOC tem inflamação eosinofílica, pelo que a medição do nível de eosinófilos no sangue pode ajudar a prever quais as pessoas com DPOC que terão uma reação favorável aos CI.

As diretrizes globais de tratamento, escritas por um conjunto de especialistas em DPOC (a Iniciativa Global pela Doença Pulmonar Obstrutiva Crónica [GOLD]), recomendam que as pessoas com um historial de exacerbações frequentes ou graves iniciem tratamento com uma terapêutica dupla com broncodilatadores (LAMA/LABA). A adição de CI à combinação LAMA/LABA é recomendada se os doentes tiverem exacerbações frequentes ou graves e se a contagem de eosinófilos for igual ou superior a 300 células por microlitro de sangue.



A utilização de CI também pode ser considerada quando se verifica uma contagem mais baixa de eosinófilos (igual ou superior a 100 células por microlitro de sangue) se as exacerbações do doente não estiverem a ser eficazmente controladas por LAMA/LABA.

Guia prático para a utilização de CI na DPOC

Utilização de CI em pessoas com exacerbações frequentes ou graves

Probabilidade de os riscos superarem os benefícios	Os CI podem ser considerados no tratamento de pessoas com exacerbações persistentes apesar da terapêutica com LAMA/LABA.	Probabilidade de os benefícios superarem os riscos
Contagem inferior a 100 eosinófilos por microlitro de sangue	Entre 100 e 300 eosinófilos por microlitro de sangue	Contagem igual ou superior a 300 eosinófilos por microlitro de sangue

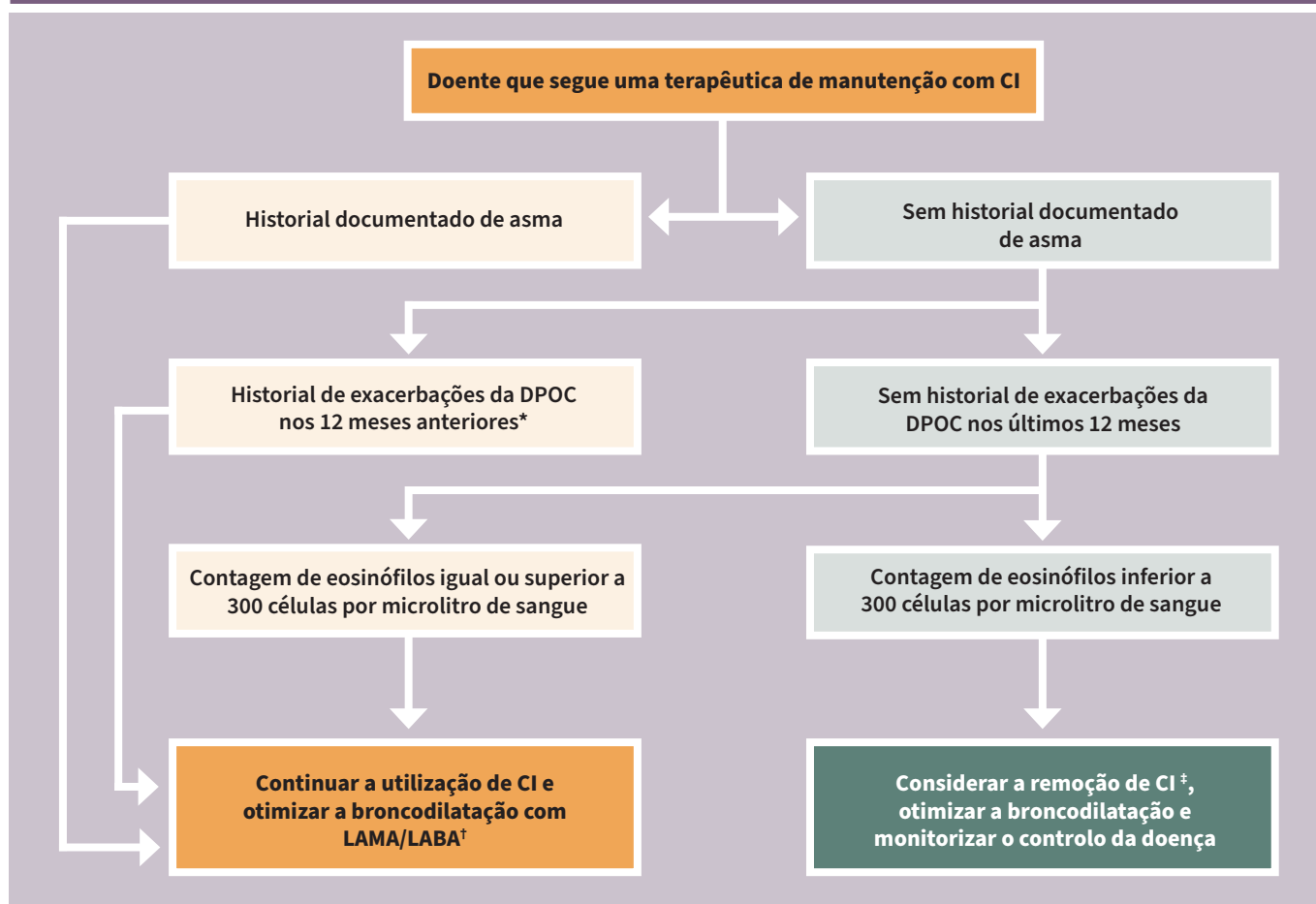
Risco similar de pneumonia independentemente da contagem de eosinófilos

Utilização de CI no tratamento inicial ou no tratamento subsequente da DPOC

1 Tratamento inicial	Para pessoas que têm: <ul style="list-style-type: none"> • Historial atual ou documentado de asma • Duas ou mais exacerbações moderadas (ou uma ou mais que levem à hospitalização) no último ano* E uma contagem de eosinófilos igual ou superior a 300 células por microlitro de sangue
2 Ajuste do tratamento, se os LAMA/LABA não controlarem as exacerbações	Para pessoas que têm: <ul style="list-style-type: none"> • Duas ou mais exacerbações moderadas (ou uma ou mais que levem à hospitalização) no último ano* E uma contagem de eosinófilos igual ou superior a 300 células por microlitro de sangue • Duas ou mais exacerbações moderadas (ou uma ou mais que levem à hospitalização) no último ano* E uma contagem de eosinófilos entre 100 e 300 células por microlitro de sangue, após uma avaliação ponderada de risco-benefício, tendo em conta: <ul style="list-style-type: none"> – Um caso de pneumonia recente – Colonização bacteriana nos pulmões confirmada – Bronquiectasia (uma patologia pulmonar diferente que requer outros tipos de tratamento) – Comorbilidades, especialmente diabetes e osteoporose ou pessoas em risco de desenvolver estas patologias
<p>*Ou desde avaliações anteriores, se forem inferiores a 12 meses.</p>	

A remoção dos CI deve ser considerada em pessoas que não cumpram os critérios das diretrizes para a utilização de CI, visto que, nestes casos, é provável que os riscos da utilização de CI (por exemplo, pneumonia) superem os benefícios. Por exemplo, os CI devem ser removidos se a contagem de eosinófilos de um doente for baixa, este não tiver tido uma exacerbação no último ano e não existir um historial claro de asma.

Quando remover os CI da terapêutica de manutenção



Adaptado a partir da folha informativa do Grupo Internacional de Cuidados Respiratórios Primários (IPCRG) sobre a utilização adequada ou remoção de CI, 2020 Disponível em: <https://www.ipcr.org/sites/ipcr.org/files/content/attachments/2020-06-02/IPCRG%20DH6%20ICS%20COPD%20Rev%20May20.pdf>

*Ou desde avaliações anteriores, se forem inferiores a 12 meses.

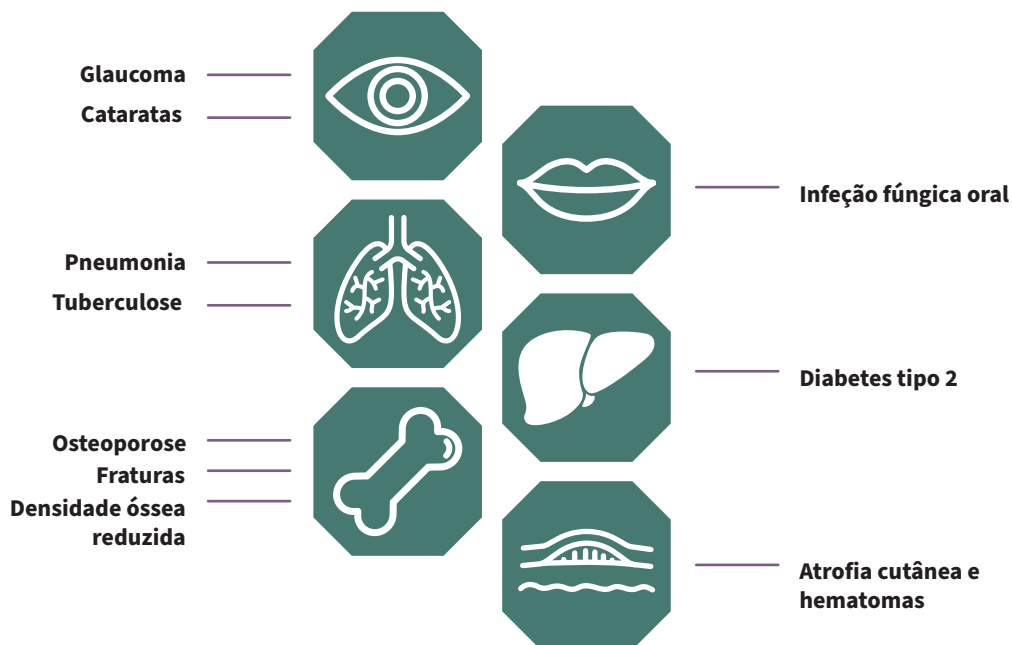
†Para pessoas com exacerbações apesar da terapêutica tripla (LAMA/LABA + CI), considerar uma terapêutica complementar com roflumilaste ou macrólidos.

‡Se a contagem de eosinófilos estiver entre as 150 e as 300 células por microlitro de sangue, reduzir a dose de CI ou alterar para um CI com um melhor perfil de segurança. Se a contagem de eosinófilos for inferior a 150 células por microlitro de sangue e não houver historial de asma (ou suspeita atual de asma) ou exacerbações nos 12 meses anteriores, considerar a remoção de CI, uma vez que é provável que os riscos superem os benefícios

Em resumo, é importante considerar tanto as taxas de exacerbações e os níveis de eosinófilos no sangue, como a presença de asma aquando da prescrição de CI a pessoas com DPOC. Se um doente não tiver exacerbações frequentes ou graves provocadas pela DPOC, é improvável que a utilização de CI lhe seja benéfica a não ser que também tenha asma.

Quais são os efeitos secundários da utilização de CI?

As terapêuticas com CI têm sido associadas a um risco acrescido de desenvolvimento de muitos efeitos secundários indesejados em pessoas com DPOC. Em particular, a utilização de CI na DPOC pode aumentar o risco de pneumonia.



Por este motivo, é importante contrapor os benefícios esperados aos riscos do tratamento aquando da prescrição de CI a pessoas com DPOC.

Quais foram as conclusões dos ensaios controlados aleatorizados (ECA) sobre CI na DPOC?

Analisámos alguns dos principais ECA em pessoas com DPOC, chamados IMPACT, ETHOS, TRIBUTE e KRONOS. Os resultados destes ECA sugerem que a combinação de CI com LABD pode ser benéfica para pessoas com DPOC. Contudo, **devido à forma como os ECA foram realizados, a eficácia dos CI é sobrestimada e não é aplicável a todas as pessoas com DPOC.** Por exemplo:

- **População de doentes:** as pessoas consideradas no estudo incluíam pessoas "sensíveis aos CI" (por exemplo, pessoas com um historial de asma, historial de exacerbações e/ou níveis elevados de eosinófilos no sangue), que representam apenas uma pequena parte da população geral de doentes com DPOC
- **Conceção do estudo e interpretação:** a maior parte das pessoas utilizavam CI antes dos ensaios. Quando pessoas que beneficiavam com o tratamento com CI eram aleatoriamente atribuídas durante o ensaio ao grupo que não era tratado com CI, esses doentes sentiram efeitos adversos relacionados com a remoção dos CI (por exemplo, exacerbações antecipadas e risco mais elevado de morte). Isto enviesava os resultados em favor do grupo dos CI (por exemplo, pessoas que continuaram ou iniciaram a utilização de CI no início do estudo).



Ensaio controlado aleatorizado: estudo clínico de avaliação de intervenções em condições estritamente controladas e entre grupos cuidadosamente selecionados de pessoas para minimizar os fatores que poderiam enviesar ou afetar a interpretação dos efeitos observados

Resultados positivos ou negativos dos principais ECA em pessoas com DPOC

LAMA/LABA vs. LAMA/LABA/CI

IMPACT	ETHOS	TRIBUTE	KRONOS
<ul style="list-style-type: none"> ✓ Adição de CI: redução da mortalidade ✓ Adição de CI: redução das exacerbações ✗ Adição de CI: risco de pneumonia acrescido 	<ul style="list-style-type: none"> ✓ Adição de CI: redução da mortalidade ✓ Adição de CI: redução das exacerbações ✗ Adição de CI: risco de pneumonia acrescido 	<ul style="list-style-type: none"> ⊖ Mortalidade não analisada neste estudo ✓ Adição de CI: redução moderada das exacerbações ⊖ Taxas de pneumonia similares em ambos os grupos de tratamento 	<ul style="list-style-type: none"> ⊖ Mortalidade não analisada neste estudo ✓ Adição de CI: redução moderada das exacerbações ⊖ Taxas de pneumonia similares em ambos os grupos de tratamento

✓ Efeitos positivos do tratamento

✗ Efeitos negativos do tratamento

⊖ Efeitos similares do tratamento (ou resultado não estudado)

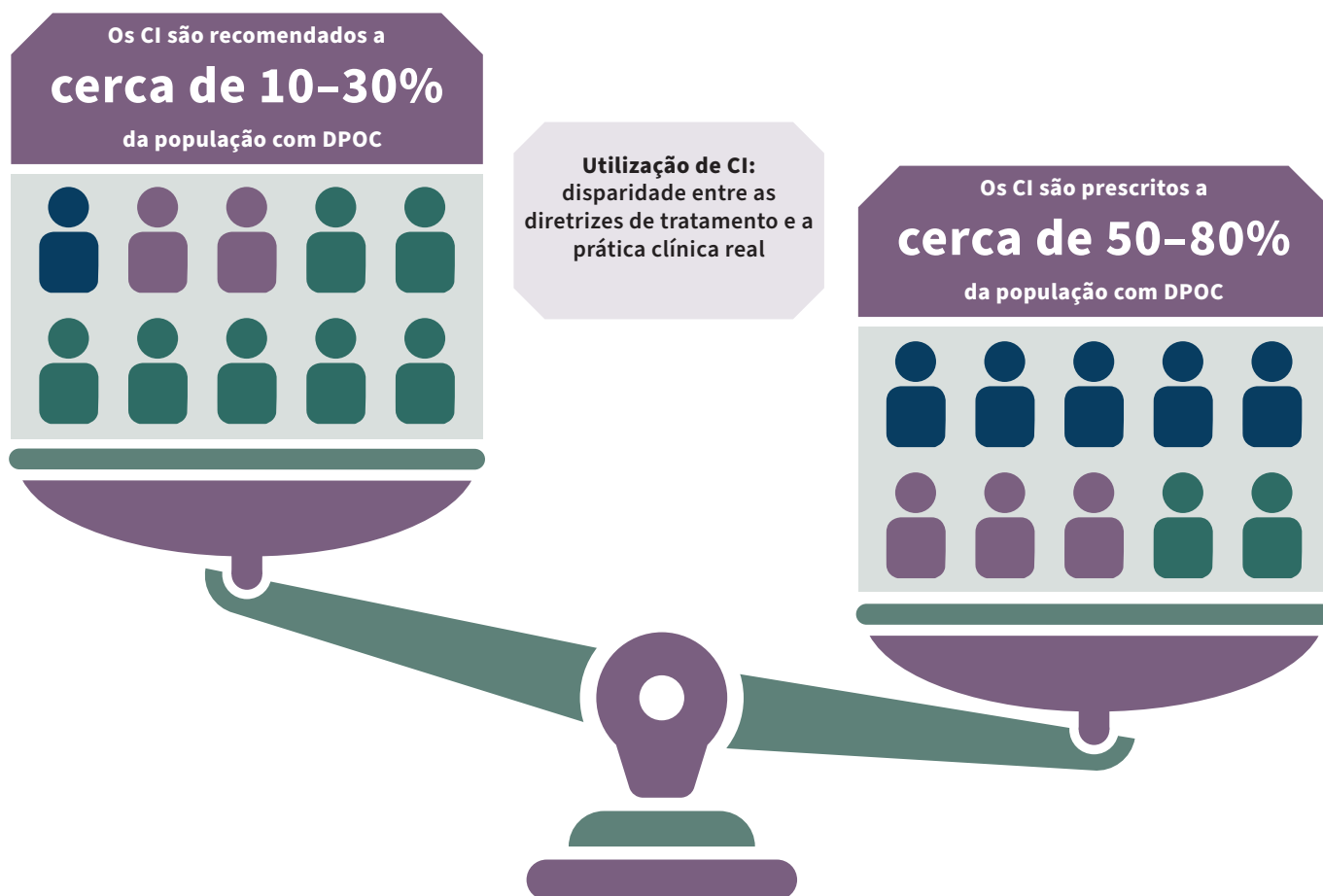
Fatores-chave que afetam a interpretação clínica

- Inclusão seletiva de pessoas "sensíveis aos CI"
- Remoção dos CI do tratamento para a maioria das pessoas aleatorizadas ao tratamento sem CI
- **Nenhuma diferença observada na mortalidade entre pessoas sem utilização prévia de CI e durante o acompanhamento de longa duração (>90 dias)**
- Dificuldade em generalizar as conclusões devido ao tamanho reduzido das populações-alvo estudadas

A conceção de muitos dos ECA que investigam a utilização de CI na DPOC, por exemplo, com uma inclusão seletiva de pessoas "sensíveis aos CI" e a remoção de outras pessoas do tratamento com CI na aleatorização, levou a que as entidades reguladoras de saúde concluíssem que os CI não ajudam pessoas com DPOC a viver mais tempo.

Quais foram as conclusões dos estudos observacionais sobre CI na DPOC?

As diretrizes globais de tratamento recomendam CI para pessoas com DPOC que têm exacerbações frequentes ou graves e níveis elevados de eosinófilos no sangue. A análise de dados de mais de 200.000 pessoas da Europa e dos EUA indica que estas pessoas representam apenas cerca de 10–30% de toda a população dos doentes com DPOC. Contudo, os estudos observacionais que incluíram mais de 8000 pessoas da prática clínica de rotina na Europa, EUA e América do Sul mostram que os CI são receitados a cerca de 50–80% das pessoas com DPOC.



Os estudos observacionais são realizados com populações de doentes mais abrangentes do que os ensaios clínicos. Por esse motivo, são mais representativos da população geral real com DPOC do que os ECA e podem fornecer informações úteis sobre a eficácia de um determinado tratamento na prática clínica de rotina.

Vários estudos observacionais que compararam a utilização de LAMA/LABA com LAMA/LABA + CI ou LABA + CI concluíram que as combinações com CI tinham um grau de eficácia igual ou inferior aos LABD na redução da frequência das exacerbações ou na melhoria das taxas de mortalidade.

Apenas um estudo observacional obteve resultados semelhantes aos dos ECA mencionados, tendo sido realizado com uma população de doentes semelhantes, ou seja, exacerbadores frequentes (com duas ou mais exacerbações no período de um ano), o que não é representativo da população geral com DPOC.

?

Estudo observacional: estudo clínico que analisa os efeitos de uma intervenção (por exemplo, um tratamento específico) na prática clínica de rotina, normalmente realizado com uma população de doentes mais abrangente do que um ensaio controlado aleatorizado.

Os estudos observacionais que utilizam dados da prática clínica de rotina sugerem que os benefícios dos CI estão maioritariamente limitados a pessoas com DPOC que têm exacerbações frequentes, em vez de se aplicar à população com DPOC no seu todo.

Qual é o significado destes resultados?

- Apesar de os recentes ECA sugerirem que a introdução de CI em terapêuticas com LABA ou LAMA/LABA reduz as exacerbações e aumenta a taxa de sobrevivência de pessoas com DPOC, as populações envolvidas nestes estudos eram muito específicas, pelo que não representam a maioria das pessoas com DPOC.
- Dados recolhidos de vários estudos observacionais, realizados com populações de doentes mais abrangentes, sugerem que, para a maioria dos doentes com DPOC, a terapêutica dupla com LABD (LAMA/LABA) sem a adição de CI fornece benefícios sem aumentar o risco de efeitos secundários.
- A utilização de CI está associada ao risco de pneumonia e outros efeitos secundários, pelo que a utilização desnecessária de CI pode aumentar os custos do tratamento para os serviços de cuidados de saúde, através da hospitalização, por exemplo.
- Por esse motivo, a utilização de CI deve ser reservada para doentes com DPOC em que seja provável que os benefícios do tratamento superem os riscos, nomeadamente pessoas que:
 - tenham duas ou mais exacerbações moderadas por ano (ou uma ou mais que levem à hospitalização); e
 - tenham níveis elevados de eosinófilos (iguais ou superiores a 300 células por microlitro de sangue); e/ou
 - tenham um historial ou um diagnóstico atual de asma.
- De acordo com as últimas diretrizes da GOLD, é possível intensificar o tratamento para uma terapêutica tripla com LAMA/LABA + CI em doentes que continuem a ter exacerbações enquanto utilizam LAMA/LABA e tenham uma contagem de eosinófilos igual ou superior a 100 células por microlitro de sangue. A combinação de LABA + CI já não é recomendada para o tratamento da DPOC.
- A remoção dos CI deve ser considerada em pessoas que não cumpram estes critérios, ou em pessoas que desenvolvam pneumonia durante a utilização de CI.

Onde podem os leitores encontrar mais informações sobre este estudo?

O artigo original "Rational use of inhaled corticosteroids for the treatment of COPD" foi publicado na *NPJ Primary Care Respiratory Medicine*. Pode ler o artigo original através da hiperligação que se segue:

- <https://www.nature.com/articles/s41533-023-00347-6>

Quem patrocinou este estudo?

A Boehringer Ingelheim International GmbH financiou este resumo em linguagem clara, assim como o desenvolvimento do artigo original.

Agradecimentos

O artigo original abordado neste resumo foi escrito por Jennifer K Quint, Amnon Ariel, e Peter J Barnes. Todos os autores deste resumo em linguagem clara cumprem os critérios de autoria da Comissão Internacional de Editores de Revistas Médicas (ICMJE).

Declaração de conflito de interesses

A. Ariel declara honorários pessoais da AstraZeneca, e honorários pessoais e apoio não financeiro da Boehringer Ingelheim, para além do estudo submetido. P.J. Barnes declara financiamento para investigação da AstraZeneca e da Boehringer Ingelheim, taxas de consultoria da AstraZeneca, Boehringer Ingelheim e Teva, e pagamentos ou honorários por palestras, apresentações, conferências ou eventos pedagógicos da AstraZeneca, Boehringer Ingelheim, Novartis e Teva. T. Maricoto declara honorários pessoais de conselho consultivo, honorários de conferências e de consultoria da AstraZeneca, Bial, GlaxoSmithKline, Teva, Boehringer Ingelheim, Sanofi, Procter & Gamble, Viatrix, Biocodex, Novartis, Pfizer e Medifar. M. Román-Rodríguez declara honorários de conferências da AstraZeneca, Boehringer Ingelheim, Chiesi, GlaxoSmithKline, Menarini and Bial, honorários de consultoria da AstraZeneca, Boehringer Ingelheim e GlaxoSmithKline; e bolsas de investigação da AstraZeneca nos últimos 3 anos. A. Powell declara honorários pessoais para conselhos consultivos, honorários de conferências e presença em eventos pedagógicos da Napp, Teva, GlaxoSmithKline, Pfizer, Boehringer Ingelheim, AstraZeneca, Novartis e Chiesi. J.K. Quint declara honorários pessoais pela participação em conselho consultivo ou honorários de conferências da GlaxoSmithKline, Boehringer Ingelheim, AstraZeneca e Chiesi. Os autores não têm outros conflitos de interesses ou afiliações relevantes a qualquer organização ou entidade sobre o tema ou materiais abordados neste manuscrito para além dos já declarados.

Declaração financeira

Os autores não têm qualquer envolvimento financeiro em qualquer organização ou entidade com interesses financeiros ou conflitos financeiros sobre o tema e materiais abordados neste manuscrito. Isto inclui emprego, consultoria, honorários, posse de ações ou opções, pareceres de especialista, bolsas ou patentes, recebidas ou pendentes, ou direitos de autor.

Declaração de autoria

Rose Martin da Meditech Media forneceu apoio à escrita, contratado e financiado pela Boehringer Ingelheim. A Boehringer Ingelheim teve a oportunidade de rever o manuscrito relativamente a questões de rigor médico e científico, assim como questões de propriedade Intelectual.