



CORTICOTERAPIA NA EXACERBAÇÃO DE DOENÇA PULMONAR OBSTRUTIVA CRÓNICA – QUAL A MELHOR OPÇÃO: DURAÇÃO CURTA OU CONVENCIONAL?

SHORT-TERM VS CONVENTIONAL GLUCOCORTICOID THERAPY IN ACUTE EXACERBATIONS OF CHRONIC OBSTRUCTIVE PULMONARY DISEASE

Leuppi JD, Schuetz P, Bingisser R, Bodmer M, Briel M, Drescher T et al. Tiotropium Short-term vs conventional glucocorticoid therapy in acute exacerbations of chronic obstructive pulmonary disease: the REDUCE randomized clinical trial. JAMA 2013 Jun 5; 309 (21): 2223-31.

Introdução

As exacerbações da Doença Pulmonar Obstrutiva Crónica (DPOC) são um factor de risco para a deterioração da doença estando, por isso, associadas a um aumento substancial da morbi-mortalidade.

As normas de orientação clínica sobre o tratamento das exacerbações na DPOC recomendam o uso de corticoterapia (30 a 40 mg de prednisolona oral durante 10 a 14 dias). Estudos aleatorizados demonstraram um benefício do uso da corticoterapia em vários aspectos: melhoria clínica; redução do internamento hospitalar quando necessário e recuperação mais rápida do volume expiratório forçado no primeiro segundo (FEV1). Contudo a dose óptima e a duração da corticoterapia permanecem desconhecidas. Alguns estudos observacionais têm demonstrado resultados semelhantes entre terapêutica de alta e baixa dose assim como curta (inferior a sete dias) e longa (superior a sete dias) duração. O uso de corticoterapia de longa duração tem sido associado com um aumento da mortalidade na DPOC e os efeitos dos corticóides não são obviamente desprezíveis; assim é importante que a exposição a esta terapêutica seja reduzida.

Este estudo foi desenhado para testar a hipótese que nos doentes com exacerbação de DPOC tratados com corticoterapia de curta duração os resultados clínicos não são inferiores a corticoterapia de duração mais longa.

Métodos

REDUCE (*Reduction in the use of corticosteroids in exacerbated COPD*) é um estudo com quatro anos e 11 meses de duração, multicêntrico, aleatorizado, que envolveu 314 doentes distribuídos por dois grupos terapêuticos: um constituído por 157 doentes tratados com prednisolona 40 mg do dia 2 ao dia 5 e posteriormente placebo dos dia 6 ao dia 14, e outro constituído por 157

doentes tratados com prednisolona 40 mg do dia 2 ao dia 14. A toma no primeiro dia era nos dois grupos de metilprednisolona por via endovenosa.

Os pacientes incluídos no estudo apresentavam idade superior a 40 anos, antecedentes de hábitos tabágicos (≥ 20 UMA) e exacerbação de DPOC. Foi definida exacerbação na existência de dois dos seguintes: agravamento do padrão habitual de dispneia, tosse e produção de sputo. Foram excluídos deste estudo indivíduos com asma, razão FEV1/capacidade vital forçada superior a 70% avaliada por espirometria previamente à aleatorização, diagnóstico radiológico de pneumonia, grávidas ou mulheres a amamentar, indivíduos com esperança de vida inferior a 6 meses e pessoas sem capacidade para dar consentimento informado escrito.

Após selecção dos doentes, estes foram aleatorizados e submetidos a um período de acompanhamento de seis meses. Os doentes poderiam ser tratados em ambiente hospitalar ou ambulatório.

Neste estudo, os investigadores definiram como *end-point* primário o tempo decorrido até à ocorrência da próxima exacerbação. Foi definido *a priori* pelos autores como critério de não inferioridade um aumento absoluto das exacerbações até 15%, o que se traduz num *hazard ratio* de 1,515. Como *end-points* secundários foram considerados mortalidade, melhoria clínica, dose cumulativa de corticosteróides, duração do internamento, necessidade de ventilação mecânica e efeitos laterais e complicações do uso de corticosteróides.

Resultados

O tempo decorrido até à primeira exacerbação não diferiu significativamente entre os dois grupos: 43,5 dias no grupo corticoterapia de curta duração e 29 dias no grupo tratamento de maior duração. Um total de 56 doentes (35,9%) alcançou o *end-point* primário no gru-



po tratado com corticoterapia de curta duração em comparação com 57 doentes (36,8%) no grupo tratado com corticoterapia de dose convencional. Numa análise por regressão de Cox, o risco de re-exacerbação entre o grupo com tratamento de curta duração e duração convencional é de 0,95 (intervalo de confiança 90 % 0,70 a 1,29) $p=0,006$ na análise com intenção de tratar e de 0,93 (intervalo de confiança 90 % 0,68 a 1,26) $p=0,006$ na análise pelo protocolo. Estes resultados mantiveram-se sem alterações mesmo quando a análises dos dados teve em conta DPOC de diferentes estádios de gravidade.

No que concerne aos *end-points* secundários: a taxa de mortalidade não diferiu significativamente nos dois grupos: o risco de morte entre o grupo com tratamento de curta duração e duração convencional é de 0,93 (intervalo de confiança 95 % 0,40 a 2,20) $p=0,87$ na análise com intenção de tratar e de 0,95 (intervalo de confiança 95 % 0,40 a 2,25) $p=0,91$ na análise pelo protocolo. Durante o internamento hospitalar não se verificou maior necessidade de ventilação mecânica no grupo sob corticoterapia de curta duração e a duração do internamento neste grupo foi mesmo inferior à do grupo sob terapêutica convencional, ainda que sem diferenças estatisticamente significativas. Obviamente que

a dose cumulativa de corticosteróides foi significativamente superior no grupo com tratamento de maior duração. Relativamente aos efeitos laterais e complicações da corticoterapia, não se verificaram diferenças entre os dois grupos.

Discussão

Este ensaio foi especificamente desenhado para avaliar a não inferioridade de corticoterapia de curta duração (cinco dias) relativamente à convencional (14 dias) no tratamento da exacerbação da DPOC. Os dados até aqui existentes eram insuficientes relativamente a este aspecto.

Os autores escolheram como *end-point* primário o tempo até à próxima exacerbação porque, como evidenciado no estudo SCCOPE (*Systemic Corticosteroids in Chronic Obstructive Pulmonary Disease*), o benefício da corticoterapia verifica-se nos primeiros 180 dias após exacerbação, tendo posteriormente um efeito semelhante ao placebo.

Este estudo permitiu demonstrar que a terapêutica com prednisolona 40 mg do dia 2 ao dia 5 não é inferior à terapêutica com prednisolona 40 mg do dia 2 ao dia 14 no tratamento da exacerbação e no tempo decorrido até à re-exacerbação da DPOC.

Comentário

O benefício do uso de corticoterapia no tratamento das exacerbações da DPOC foi estabelecido em 1999, quando Niewoehner *et al* demonstraram menos falências terapêuticas com a sua utilização, contudo o seu exacto mecanismo de acção nas exacerbações permanece por esclarecer.^{1,2}

Este estudo mostra-se interessante porque, com o reconhecimento dos efeitos adversos da corticoterapia e a conseqüente necessidade de redução de dose e duração da terapêutica, demonstra que doses moderadas e por curtos períodos de tempo são eficazes no tratamento das exacerbações e re-exacerbações da DPOC. Estando estas associadas a um aumento da morbimortalidade na DPOC, constituem um dos principais objectivos do seu tratamento.³

As normas de orientação clínica relativas à DPOC têm permitido uma standardização dos cuidados, mas as recomendações para a duração do tratamento com corticoterapia têm vindo a ser baseadas na experiência clínica transformada em consenso de peritos e não em evidência científica sólida.⁴ Este estudo ajuda na clarificação das normas de orientação vigentes e permite otimizar a prática clínica quando perante um doente com DPOC, com especial atenção para protecção dos efeitos adversos das terapêuticas.

Permanecem por esclarecer alguns aspectos: a inexistência de um protocolo de tratamento para as exacerbações de DPOC no desenho do estudo condicionando diferentes formas de abordagem poderá ter tido impacto dos resultados obtidos; todos os



doentes que entraram no estudo receberam antibiótico-terapia e uma gama completa de terapia com inaladores levando, possivelmente, ao sobretratamento das exacerbações; uma limitação na detecção de efeitos laterais e complicações do uso de corticoterapia poderá prender-se com o facto de estes eventos terem sido apenas monitorizados durante o internamento hospitalar e a duração do internamento ser insuficiente para a sua detecção.

Mara Galhardo
Interna de Medicina Geral e Familiar
USF Dunas, ULS – Matosinhos

REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Leuppi JD, Schuetz P, Bingisser R, Bodmer M, Briel M, Drescher T, et al. Tiotropium Short-term vs conventional glucocorticoid therapy in acu-

te exacerbations of chronic obstructive pulmonary disease: the REDUCE randomized clinical trial. *JAMA* 2013 Jun 5; 309 (21): 2223-31.

2. Niewoehner DE, Erbland ML, Deupree RH, Collins D, Gross NJ, Light RW, et al. Effect of systemic corticosteroids on exacerbations of Chronic obstructive pulmonary disease. Department of Veterans Affairs Cooperative Study Group. *N Engl J Med* 1999 Jun 24; 340 (25): 1941-7.
3. Soler-Cataluña JJ, Martínez-García MA, Román Sánchez P, Salcedo E, Navarro M, Ochando R. Severe acute exacerbations and mortality in patients with chronic obstructive pulmonary disease. *Thorax* 2005 Nov; 60 (11): 925-31.
4. Global Initiative for Chronic Obstructive Lung Disease. Global strategy for the diagnosis, management and prevention of chronic obstructive lung disease (update 2013) 2013. Disponível em: http://www.goldcopd.org/uploads/users/files/GOLD_Report_2013_Feb20.pdf [acedido em 28/07/2013]

CONFLITOS DE INTERESSE

A autora declara não ter conflito de interesses.