



FACULDADE DE MEDICINA
UNIVERSIDADE DO PORTO

MESTRADO INTEGRADO EM MEDICINA

2009/2010

Sara Maria Pinho Freitas de Carvalho Pedrosa
Efeitos do tabaco na resposta à corticoterapia em indivíduos com
patologia pulmonar obstrutiva: asma e DPOC.

Abril, 2010

FMUP



FACULDADE DE MEDICINA
UNIVERSIDADE DO PORTO

Sara Maria Pinho Freitas de Carvalho Pedrosa
Efeitos do tabaco na resposta à corticoterapia em indivíduos com
patologia pulmonar obstrutiva: asma e DPOC.

Mestrado Integrado em Medicina

Área: Pneumologia

Trabalho efectuado sob a Orientação de:

Professora Doutora Marta Drummond

Revista: Revista Portuguesa de Pneumologia

Abril, 2010

FMUP

Eu, Sara Maria Pinho Freitas de Carvalho Pedrosa, abaixo assinado, nº mecanográfico 040801058, aluno do 6º ano do Mestrado Integrado em Medicina, na Faculdade de Medicina da Universidade do Porto, declaro ter actuado com absoluta integridade na elaboração deste projecto de opção.

Neste sentido, confirmo que NÃO incorri em plágio (acto pelo qual um indivíduo, mesmo por omissão, assume a autoria de um determinado trabalho intelectual, ou partes dele). Mais declaro que todas as frases que retirei de trabalhos anteriores pertencentes a outros autores, foram referenciadas, ou redigidas com novas palavras, tendo colocado, neste caso, a citação da fonte bibliográfica.

Faculdade de Medicina da Universidade do Porto, ___/___/_____

Assinatura: _____

Nome: Sara Maria Pinho Freitas de Carvalho Pedrosa

Endereço electrónico: m04058@med.up.pt

Título da Dissertação/Monografia/Relatório de Estágio:

Efeitos do tabaco na resposta à corticoterapia em indivíduos com patologia pulmonar obstrutiva: asma e DPOC.

Nome completo do Orientador: Professora Doutora Marta Susana Monteiro Drummond Freitas

Ano de conclusão: 2010

Designação da área do projecto de opção:

Pneumologia

É autorizada a reprodução integral desta ~~Dissertação/Monografia/Relatório de Estágio~~ (*cortar o que não interessar*) apenas para efeitos de investigação, mediante declaração escrita do interessado, que a tal se compromete.

Faculdade de Medicina da Universidade do Porto, ___/___/_____

Assinatura: _____

Índice

Título	1
Autor	2
Lista de Abreviaturas e Siglas	3
Resumo	4
Introdução	6
Material e Métodos	7
Resultados	8
Discussão	8
1) Resposta aos glucocorticóides nos fumadores com asma	8
Efeitos a curto prazo dos glucocorticóides inalados, nos fumadores com asma.....	8
Efeito a longo prazo dos glucocorticóides inalados no declínio da função pulmonar, nos fumadores com asma.....	10
Resposta aos glucocorticóides orais e tópicos, nos fumadores com asma.....	11
Efeito da desabituação tabágica na resposta à corticoterapia.....	12
Considerações finais.....	12
2) Resposta aos glucocorticóides nos indivíduos com DPOC	13
Efeitos da corticoterapia inalada na DPOC.....	13
Efeito da corticoterapia inalada de acordo com o consumo de tabaco.....	14
Efeito da corticoterapia inalada de acordo com a gravidade da DPOC.....	15
Considerações finais.....	16
3) Mecanismos de resistência à corticoterapia	17
Fenótipo da inflamação.....	18
Actividade da desacetilase da histona.....	19
Receptores dos glucocorticóides.....	21
Conclusões	23
Agradecimentos	24
Bibliografia	25
Anexos	31

Efeitos do tabaco na resposta à corticoterapia em indivíduos com patologia pulmonar obstrutiva: asma e DPOC.

Effects of smoking in the response to corticotherapy in individuals with obstructive pulmonary disorders: asthma and COPD

Autor: Sara Maria Pinho Freitas de Carvalho Pedrosa, estudante do 6º ano do Mestrado Integrado em Medicina, da Faculdade de Medicina da Universidade do Porto, sob a orientação da Professora Doutora Marta Drummond.

Endereço electrónico para contacto: m04058@med.up.pt

Serviço: Pneumologia

Instituição: Faculdade de Medicina da Universidade do Porto, Al. Prof. Hernâni Monteiro 4200 - 319 Porto, PORTUGAL

Director: Professor Doutor José Agostinho Marques Lopes

Lista de Abreviaturas e Siglas

AP-1 — Proteína activadora 1 (*activator protein 1*);

CI — Corticoterapia Inalada;

DNA — Ácido desoxirribonucleico (*deoxyribonucleic acid*);

DPOC — Doença Pulmonar Obstrutiva Crónica;

FEV₁ — Volume expiratório forçado no primeiro segundo (*forced expiratory volume in one second*);

GRE — *Glucocorticoid responsive elements*

HAT — Histona acetiltransferase;

HDAC — Histona desacetilase;

IL-8 — Interleucina-8;

NF- κ B — Factor nuclear κ B (*nuclear factor kappa B*);

mg — Miligrama;

PEF — Fluxo expiratório de pico (*peak expiratory flow*);

PC₂₀ — Concentração de histamina ou de metacolina capaz de provocar uma redução de 20% no FEV₁ (*provocative concentration of histamine or methacholine causing a 20% fall in FEV₁*);

RG — Receptor de glucocorticóides;

TNF- α — Factor de necrose tumoral α (*Tumor necrosis factor α*);

UMA — Unidade(s) maço-ano.

μ g — Micrograma

RESUMO

A corticoterapia inalada (CI) é recomendada internacionalmente para o tratamento das patologias pulmonares obstrutivas: asma e doença pulmonar obstrutiva crónica (DPOC). Contudo, o seu efeito parece ser menor nos fumadores, sendo este aspecto fundamental, uma vez que uma proporção considerável de indivíduos com patologia pulmonar obstrutiva é fumadora.

O objectivo deste trabalho de revisão é analisar o efeito do tabaco na resposta à CI, nos doentes com patologia pulmonar obstrutiva, e os possíveis mecanismos de resistência aos mesmos, nos doentes fumadores.

Vários estudos mostram que os benefícios a curto prazo da CI são menores nos doentes asmáticos fumadores do que nos asmáticos não fumadores. Quanto aos benefícios a longo prazo, os resultados são contraditórios.

Na DPOC (doença em que a maioria dos doentes é fumadora), a CI é eficaz na redução da taxa de exacerbações; contudo não há evidência de benefício directo na função pulmonar.

A resistência aos glucocorticóides nos doentes fumadores pode ser explicada por vários mecanismos, tais como um fenótipo de inflamação predominantemente neutrofílico, a redução da actividade da histona desacetilase, a diminuição da afinidade da ligação aos receptores de glucocorticóides (RG) e a redução da razão $RG\alpha/RG\beta$.

Em conclusão, o tabaco diminui a resposta à CI nos indivíduos com patologia pulmonar obstrutiva através de diferentes mecanismos. Estes resultados reforçam a importância da desabitação tabágica e poderão ter impacto na orientação terapêutica dos fumadores com asma e DPOC. Contudo, são necessários estudos com maior dimensão e um período de seguimento mais longo para se poder retirar conclusões fiáveis.

PALAVRAS CHAVE: patologia pulmonar obstrutiva, asma, DPOC, corticoterapia, glucocorticóides, tabaco.

ABSTRACT

Inhaled corticotherapy (IC) is internationally recommended for treatment of obstructive lung disorders: asthma and chronic obstructive lung disease (COPD). However, it appears to have a reduced effect in smokers and this aspect is fundamental, given that a considerable proportion of individuals with obstructive lung disorders are smokers.

The aim of this systematic review is to analyze the effect of smoking on the response to IC, in patients with obstructive lung disorders and the possible mechanisms of corticosteroid resistance in patients who smoke.

Many studies show impaired short-term benefits of IC in smokers with asthma, compared with non-smoking asthmatics. The results regarding the long-term benefits are controversial.

Patients with COPD (the majority of which are smokers) show effective reduction of the exacerbation rates in response to IC; however, there is no evidence of direct benefit in pulmonary function.

In the smokers, resistance to glucocorticoids may be explained by several mechanisms, such as a predominantly inflammatory neutrophilic profile, reduction of histone deacetylases, reduction of the binding affinity of glucocorticóide receptors (GR) and reduction of the GR α /GR β ratio.

In conclusion, smoking affects the response to IC in individuals with obstructive lung disorders and it may do so by different mechanisms. These results highlight the importance of smoking cessation and may have implications for the therapeutic management of smokers with asthma and COPD. However, longer term and larger studies are required to draw reliable conclusions.

KEY WORDS: obstructive lung disorders, asthma, COPD, corticotherapy, glucocorticoids, smoking.

INTRODUÇÃO

A asma e a doença pulmonar obstrutiva crónica (DPOC) são importantes patologias pulmonares obstrutivas. Embora ambas estejam associadas a inflamação crónica do tracto respiratório, há diferenças marcadas nas células inflamatórias e nos mediadores envolvidos, que, por sua vez, levam a diferenças fisiológicas, nos sintomas e na resposta à terapêutica (1-2). Sabe-se que o tabaco está associado a ambas as doenças, sendo o principal factor de risco para a DPOC (1) e um importante factor desencadeante de exacerbações na asma (2). Alguns doentes com DPOC têm características de asma e podem ter um padrão inflamatório misto com aumento de eosinófilos (3). Por sua vez, os indivíduos asmáticos fumadores podem desenvolver características patológicas semelhantes às da DPOC (3). Assim, há uma pequena fracção de doentes em que a distinção entre asma e DPOC não é possível.

Os glucocorticóides inalados são recomendados internacionalmente como a medicação anti-inflamatória mais eficaz no tratamento da asma persistente (2). Vários estudos demonstraram a sua eficácia na redução dos sintomas da asma (4), na melhoria da qualidade de vida (4), na melhoria da função pulmonar (4), na diminuição da hiperreactividade da via aérea (5), no controlo da inflamação das vias aéreas (6), na redução da frequência e gravidade de exacerbações (7) e na redução da mortalidade por asma (8). Contudo, a maior parte dos ensaios clínicos tem incluído, apenas, asmáticos não fumadores.

A influência do tabaco na resposta terapêutica aos glucocorticóides na asma começou a ser estudada recentemente. Estes estudos são de grande importância, uma vez que aproximadamente 25% da população adulta dos países desenvolvidos é fumadora e a prevalência de tabaco entre os asmáticos parece ser equivalente à da população geral (9). Em comparação com os doentes asmáticos não fumadores, os asmáticos fumadores têm sintomas mais graves (10), um maior número de hospitalizações (11), um declínio acelerado da função pulmonar (12) e uma diminuição da resposta terapêutica aos glucocorticóides inalados (9, 13) e orais (14).

A eficácia dos glucocorticóides (tanto inalados como orais) na DPOC é muito menor do que na asma e o seu papel no tratamento da DPOC estável está limitado a indicações específicas (1). A utilização dos glucocorticóides inalados parece trazer benefícios aos doentes com volume expiratório forçado no primeiro segundo (FEV_1) < 50% do previsto (estádios III e IV) e com exacerbações repetidas (1). Sendo o tabaco o principal factor de risco para a DPOC, responsável por 90% dos casos de DPOC (15), a resistência aos glucocorticóides pode ser explicada, pelo menos em parte, pelo efeito inibitório do tabaco (16).

Este trabalho de revisão pretende analisar o efeito do tabaco na resposta aos glucocorticóides inalados, nos doentes com patologia pulmonar obstrutiva (asma e DPOC), e os possíveis mecanismos de resistência aos mesmos, nos doentes fumadores.

MATERIAL E MÉTODOS

Pesquisa Literária

A pesquisa electrónica foi realizada na *Medline*, no dia 1 de Novembro de 2009, sem restrições. Foi usada a seguinte pesquisa: (Corticosteroids OR Glucocorticoids) AND Smoking AND (Asthma OR COPD OR COAD OR "Chronic Obstructive Pulmonary Disease" OR "Chronic Obstructive Airway Disease" OR "Chronic Obstructive Lung Disease")

Seleccção de Artigos

Foram obtidos 673 artigos, dos quais 606 foram excluídos por leitura de título e resumo e 49 foram excluídos por leitura do artigo em texto completo, tendo sido incluídos 18 artigos. Para além destes, foram ainda incluídos 17 artigos encontrados na bibliografia de artigos obtidos na pesquisa referida e

5 artigos citados em “Global Strategy for Asthma Management and Prevention, Global Initiative for Asthma (GINA) 2009”.

RESULTADOS

No total, foram incluídos 40 artigos. Os artigos da primeira e da segunda secções da Discussão estão sumariados nas Tabelas 1 e 2.

DISCUSSÃO

1) Resposta aos glucocorticóides nos fumadores com asma

Apesar de os glucocorticóides inalados serem recomendados internacionalmente (2) para o tratamento da asma persistente, existe evidência crescente de que a resposta aos glucocorticóides está diminuída em doentes asmáticos fumadores.

Efeitos a curto prazo dos glucocorticóides inalados, nos fumadores com asma

Em 1995, Kerstjen *et al.* (17) conduziram um ensaio clínico randomizado durante 2.5 anos, com o objectivo de identificar as características dos doentes com doença respiratória obstrutiva (asma ou DPOC) associadas a melhoria da hiperreactividade, em resposta aos glucocorticóides inalados. Em relação aos fumadores, os não fumadores demonstraram tendência para um aumento mais acentuado da concentração de histamina capaz de provocar uma redução de 20% no FEV₁ (PC₂₀ histamina) durante a corticoterapia inalada (800 µg diários de beclometasona). Apesar de não serem estatisticamente significativos, estes resultados sugeriram uma possível associação entre o consumo de tabaco e a resistência aos glucocorticóides na patologia pulmonar obstrutiva.

Em 2002, Chalmers *et al.* (13) realizaram o primeiro ensaio clínico randomizado que demonstrou a resistência aos glucocorticóides em fumadores com asma. O estudo cruzado comparou 17 fumadores com 21 não-fumadores, tendo cada um dos grupos sido submetido a 3 semanas de tratamento com fluticasona propionato (1000 µg diários) e a 3 semanas de placebo. Nenhum dos doentes tinha realizado previamente corticoterapia. Por análise do fluxo expiratório de pico (PEF) matinal, do FEV₁, da hiperreactividade das vias aéreas à metacolina e da proporção de eosinófilos nas secreções brônquicas expectoradas, concluiu-se que todos os parâmetros melhoraram significativamente no grupo de não fumadores e que as alterações não foram significativas no grupo de fumadores. A comparação dos dois grupos permitiu observar um aumento significativamente mais acentuado do PEF matinal nos não fumadores; contudo, nos restantes parâmetros não houve alteração significativa.

O estudo sugeria ainda que a resistência aos glucocorticóides não se relaciona com a gravidade da asma nem com a intensidade da exposição tabágica, uma vez que os doentes incluídos tinham apenas asma ligeira e uma exposição tabágica média de 16.5 unidades maço ano (UMA).

O ensaio clínico realizado por Chalmers *et al.* tem como limitação o pequeno tamanho amostral mas os resultados obtidos foram corroborados num estudo de maiores dimensões da *Asthma Clinical Research Network* (18), no qual foram incluídos 83 doentes asmáticos ligeiros ou moderados, dos quais 44 eram não fumadores e 39 fumadores (com exposição tabágica média de 7 UMA), tendo-se administrado, a todos, beclometasona dipropionato (320 µg diários).

Perante estes resultados, Tomlinson *et al.* (9) procuraram esclarecer se a resistência se mantinha em tratamentos de maior duração (12 semanas) e com diferentes doses (400 µg ou 2000 µg diários de beclometasona), num ensaio clínico randomizado que incluiu 95 indivíduos com asma ligeira. No grupo de fumadores, a exposição tabágica média era de 25 UMA. Para a dose de 400 µg de beclometasona, as alterações do PEF matinal e do número de exacerbações foram significativamente diferentes nos grupos de fumadores e não fumadores. Contudo, estas diferenças não foram

observadas para a dose de 2000 µg, o que sugeriu que a resistência aos glucocorticóides inalados pode ser parcialmente ultrapassada através da utilização de doses mais elevadas.

Efeito a longo prazo dos glucocorticóides inalados no declínio da função pulmonar, nos fumadores com asma

Os estudos mencionados anteriormente mostraram que os glucocorticóides inalados têm benefícios a curto prazo na asma e que esta resposta à corticoterapia é menor nos indivíduos asmáticos fumadores.

Os dois estudos referidos de seguida estudaram a hipótese de os glucocorticóides inalados atrasarem o declínio progressivo da função pulmonar nos doentes asmáticos e estudaram, ainda, o modo como o tabaco influencia esta resposta.

Por análise do declínio do FEV₁, ao longo de 23 anos, em 122 doentes com asma moderada a grave tratados com corticóides inalados (a mediana das doses diárias médias individuais é o equivalente a 720 µg de beclometasona), Dijkstra *et al.* (19) mostraram que o uso prolongado de glucocorticóides inalados está significativamente associado a um menor declínio do FEV₁ nos homens não fumadores e naqueles com hábitos tabágicos ligeiros (<5 UMA), não se verificando este efeito para homens com hábitos tabágicos pesados (≥5 UMA). Nas mulheres não houve redução significativa do declínio do FEV₁ independentemente de serem ou não fumadoras. Assim, o tabaco não influenciou a resposta aos glucocorticóides inalados no sexo feminino e, no sexo masculino, apenas teve influência quando os hábitos tabágicos eram pesados.

O estudo START (20) consistiu num ensaio clínico randomizado, que incluiu 7241 doentes (de 32 países) e estudou o efeito da budesonida inalada em doentes com asma persistente ligeira diagnosticada há menos de 2 anos e que nunca tinham realizado tratamento com glucocorticóides. Os doentes foram submetidos a 400 µg diários (ou 200 µg nas crianças com menos de 11 anos) de budesonida inalada, para além da sua medicação habitual para a asma, durante, em média, 2.6 anos.

Analisando um subgrupo da amostra do estudo START, constituída por 2924 doentes (2432 não fumadores e 492 fumadores), O'Byrne *et al* (21) demonstraram que a budesonida inalada é igualmente eficaz na redução do declínio do FEV₁ pré e pós-broncodilatador, ao longo de 3 anos, em fumadores e não fumadores, e de forma estatisticamente significativa. Este estudo apresenta um maior tamanho amostral e uma maior duração do *follow-up* em relação à maioria dos estudos anteriormente referidos. Contudo, não teve em conta a intensidade e a duração dos hábitos tabágicos.

Resposta aos glucocorticóides orais e tópicos, nos fumadores com asma

Em 2003, Chaudhuri *et al.* (14) realizaram um estudo que teve como objectivo avaliar a influência do tabaco na resposta à corticoterapia oral. Num ensaio clínico randomizado e cruzado, 50 doentes asmáticos foram submetidos a 2 semanas de tratamento com prednisolona (40 mg por dia) e a 2 semanas de placebo. Ao contrário do que aconteceu nos não fumadores, os fumadores (≥ 10 UMA) não obtiveram melhoria estatisticamente significativa do FEV₁, do PEF matinal e da pontuação do *Asthma Control Test* após prednisolona oral, em comparação com o placebo; por outro lado, nos ex-fumadores (≥ 10 UMA e cessação tabágica há mais de um ano) já se verificou uma melhoria significativa no PEF matinal mas não no FEV₁ nem na pontuação do *Asthma Control Test*. Por isso, este resultado sugere que o efeito do tabaco na resposta aos glucocorticóides de doentes asmáticos pode ser parcialmente revertido pela cessação tabágica.

Livingston *et al.* (22) verificaram que, relativamente aos não fumadores, os fumadores com asma apresentam um comprometimento da resposta vasoconstritora cutânea aos glucocorticóides tópicos. Isto sugere que a resistência aos glucocorticóides associada ao tabaco afecta outros tecidos para além das vias aéreas.

Efeito da desabituaco tabágica na resposta  corticoterapia

Em 2006, Chaudhuri et al. (23) estudaram os efeitos a curto prazo da cessaco tabágica na resposta aos glucocorticóides, usando como grupo de controlo doentes que continuaram a fumar. Ao fim de 8 semanas de cessaco tabágica, esta não se associou a diferença significativa na resposta do FEV₁  prednisolona oral, em comparao com o grupo de indivíduos que continuou a fumar. Do mesmo modo, também não se verificou diferença significativa na resposta da proliferao linfocítica. Contudo, nos ex-fumadores houve melhoria da resposta vasoconstritora cutânea total média  beclometasona tpica, o que sugere uma recuperao parcial da sensibilidade periférica aos glucocorticóides num período de 8 semanas.

Consideraes finais

Estes dados sugerem que, nos fumadores, a resposta aos glucocorticóides está diminuída, independentemente do glucocorticóide em questão e do modo de administrao (via inalatória, oral ou tpica).

Vários estudos mostraram que os benefícios a curto prazo (analisados através do FEV₁, PEF, PC₂₀ e proporo de eosinófilos nas secreoes brônquicas expectoradas) da corticoterapia inalada são menores nos indivíduos asmáticos fumadores. Um destes estudos sugeriu que esta resistência pode ser parcialmente ultrapassada com o aumento da dose de glucocorticóides, contudo,  preciso atender também aos efeitos secundários de tal estratégia terapêutica.

Em relao aos efeitos a longo prazo dos glucocorticóides inalados, embora um estudo recente tenha mostrado igual eficácia da corticoterapia inalada na reduo do declínio do FEV₁ em doentes fumadores e não fumadores, um estudo anterior mostrou este efeito apenas nos doentes não fumadores e nos fumadores ligeiros, pelo que esta questão se mantm em investigao e discussão.

Em conclusão, são necessários estudos com maior tamanho amostral e com um período de seguimento mais longo para extrair conclusões fiáveis que se possam generalizar a toda a população de indivíduos asmáticos. A possível resistência à corticoterapia inalada causada pelo tabaco reforça a importância da desabitação tabágica no tratamento dos doentes asmáticos e sugere a necessidade de se realizarem alterações no programa terapêutico dos doentes asmáticos fumadores.

2) Resposta aos glucocorticóides nos indivíduos com DPOC

O tabagismo é o principal factor de risco para a DPOC, sendo 90% dos doentes com DPOC fumadores (15). À semelhança do que acontece nos indivíduos asmáticos fumadores, a maioria dos indivíduos com DPOC apresenta uma resposta diminuída aos glucocorticóides. Ainda assim, os glucocorticóides inalados podem apresentar benefícios no tratamento de indivíduos com DPOC.

Efeitos da corticoterapia inalada na DPOC

Na DPOC, os glucocorticóides inalados parecem ter efeitos benéficos na redução da taxa de exacerbações (24-25) e na redução dos sintomas (24, 26).

Em um dos estudos (24), os glucocorticóides inalados reduziram em 25% a taxa média de exacerbações, por pessoa e por ano, quando comparados com placebo. Por outro lado, um outro estudo não mostrou benefício da corticoterapia inalada na redução do número de exacerbações (27).

No que diz respeito aos sintomas, embora não se tenham verificado diferenças significativas entre os grupos de corticoterapia inalada e de placebo nos primeiros 6 meses (24), a partir desta altura, o declínio do estado de saúde (24-25) e a incidência de dispneia (26) foram significativamente menores no grupo da corticoterapia inalada, em comparação com o grupo placebo. Um outro estudo (27) não mostrou efeito da corticoterapia inalada nos sintomas respiratórios, num período de 3 anos.

Em relação à função pulmonar e à taxa de mortalidade, a corticoterapia inalada parece não ter os mesmos benefícios. Vários estudos demonstraram que, em doentes com DPOC, a corticoterapia inalada não diminui significativamente o declínio do FEV₁ (24, 26-27).

Um ensaio clínico com duração de 3 anos conduzido por Calverley *et al.* (25) verificou que o risco global de morte no grupo submetido a glucocorticóides inalados não diferiu significativamente do grupo submetido a placebo. Contudo, numa metanálise que incluiu sete estudos, Sin *et al.* (28) obtiveram resultados opostos tendo-se verificado uma redução de 27% da mortalidade global em doentes com DPOC submetidos a glucocorticóides inalados, em comparação com placebo.

Efeito da corticoterapia inalada de acordo com o consumo de tabaco

Tendo em conta os estudos que mostraram que os glucocorticóides inalados não diminuem o declínio de FEV₁, alguns autores procuraram esclarecer se a ausência de efeito sobre a função pulmonar poderia ser explicada pelo efeito inibitório do tabaco.

Em 2006, Overveld *et al.* (16) compararam o efeito a curto prazo da corticoterapia inalada sobre os valores de FEV₁ em fumadores e ex-fumadores com DPOC. Assim, 41 doentes foram submetidos a fluticasona (1000 µg diários) ou budesonida (800 µg diários) durante 2 meses. A corticoterapia inalada não alterou significativamente os valores de FEV₁. Contudo, nos ex-fumadores verificou-se uma tendência para o aumento do FEV₁, enquanto que nos fumadores se verificou uma tendência para a diminuição do FEV₁.

Em 2007, Soriano *et al.* (29) tentaram esclarecer se o uso regular de glucocorticóides inalados versus placebo diminuía o declínio de FEV₁ em doentes com DPOC e se esta relação era modificada pelos hábitos tabágicos. Para tal, extraíram dados de sete ensaios clínicos randomizados com duração superior ou igual a 12 meses, que incluíam doentes com DPOC moderada a grave. Com base nos ensaios clínicos que tiveram um período de seguimento superior ou igual a 3 anos (com um total de 2845 participantes), verificou-se que, nos primeiros 6 meses, a corticoterapia inalada estava

associada a uma melhoria significativa do FEV₁ relativamente ao placebo, tanto no grupo de fumadores como no grupo de ex-fumadores, embora a diferença tenha sido mais pronunciada nos ex-fumadores. Nos meses 6 a 36, a corticoterapia inalada não teve efeito significativo no declínio de FEV₁, tanto nos fumadores como nos ex-fumadores.

Pauwels *et al.* (30) conduziram um ensaio clínico randomizado que estudou o efeito da corticoterapia inalada em indivíduos fumadores com DPOC ligeira. Assim, 912 doentes foram submetidos durante 3 anos a tratamento com 800 µg diários de budesonida, ou a placebo, com o objectivo de avaliar alterações no FEV₁. Os autores concluíram que nos doentes com DPOC ligeira que continuam a fumar, o tratamento com budesonida inalada não tem efeito significativo no declínio do FEV₁ a longo prazo. Porém, no início do tratamento (primeiros 6 meses) observou-se um pequeno benefício no grupo da budesonida, o qual foi maior e estatisticamente significativo nos doentes com historial de menor carga tabágica (<36 UMA).

Assim, embora os glucocorticóides inalados possam estar associados a uma melhoria da função pulmonar nos primeiros 6 meses, principalmente nos ex-fumadores e nos fumadores com menor carga tabágica, a longo prazo não produzem esse efeito.

Efeito da corticoterapia inalada de acordo com a gravidade da DPOC

Jones *et al* (31) tentaram averiguar quais os doentes que beneficiariam mais da corticoterapia inalada na redução da taxa de exacerbações. Para tal estratificaram os doentes em estadios ligeiro (FEV₁ pós-broncodilatador ≥ 50% previsto) e moderado a grave (FEV₁ pós-broncodilatador < 50% previsto) de DPOC. Analisaram 391 doentes com DPOC ligeira e 359 doentes com DPOC moderada a grave, dos quais metade foi submetida a 1000 µg diários de fluticasona propionato e a restante metade a placebo, durante 3 anos. Concluíram que o número de exacerbações era maior nos doentes com DPOC moderada a grave e que, nestes doentes, a corticoterapia inalada levava a

redução da taxa de exacerbações. Por outro lado, nos doentes com DPOC ligeira, não houve diferença estatisticamente significativa entre os grupos de tratamento.

De acordo com os resultados referidos nos parágrafos anteriores, a *Global Initiative for Obstructive Lung Disease* (1) recomenda a adição de um glucocorticóide inalado ao plano terapêutico de doentes com FEV₁ pós-broncodilatador <50% previsto (estadio III a estadio IV de DPOC) e com história de exacerbações repetidas.

Considerações finais

Há evidência de benefício do uso de glucocorticóides inalados na DPOC na redução do número de exacerbações, nos doentes com FEV₁ pós-broncodilatador < 50% previsto. Por outro lado, não há evidência de benefício directo na diminuição ou no atraso do declínio da função pulmonar. Porém, se se tiver em conta que as exacerbações levam a diminuição irreversível da função pulmonar, a corticoterapia inalada, ao diminuir as exacerbações pode, indirectamente, ter benefícios na função pulmonar; carecendo esta asserção de comprovação por evidência científica.

A evidência disponível até ao momento sugere que a cessação tabágica não permite melhorar de forma estável e prolongada a resposta aos glucocorticóides inalados sob o ponto de vista da função pulmonar. Contudo, os curtos períodos de *follow-up* dos estudos apresentados não permitem evidenciar os possíveis efeitos a longo prazo da cessação tabágica sobre a função pulmonar.

Assim, são necessários estudos de maior duração e com amostras maiores que avaliem especificamente se os benefícios da corticoterapia inalada na redução da frequência de exacerbações são diferentes de acordo com os hábitos tabágicos dos doentes e, que avaliem, ainda, o possível efeito indirecto dos glucocorticóides inalados na função pulmonar e o efeito da cessação tabágica nessa relação.

3) Mecanismos de resistência à corticoterapia

Os glucocorticóides interagem com proteínas receptoras nos tecidos-alvo para regular a expressão de genes específicos, alterando, assim, os níveis de proteínas sintetizadas pelos tecidos-alvo (32).

Os glucocorticóides ligam-se a receptores citoplasmáticos específicos – receptor glucocorticóide (RG) – induzindo a mudança de conformação do RG e a sua translocação para o núcleo. No núcleo, o RG interage com sequências específicas de DNA nas regiões reguladoras dos genes afectados. As sequências curtas de DNA que são reconhecidas pelo RG activado são chamadas *glucocorticoid responsive elements* (GRE) e proporcionam especificidade para a indução ou inibição da transcrição genética pelo glucocorticóides. Alguns dos genes regulados negativamente pelos glucocorticóides são os genes da ciclooxigenase-2, da sintetase indutível do óxido nítrico e das citocinas inflamatórias. (32)

As interacções proteína-proteína, nomeadamente aquelas que ocorrem entre os RG e alguns factores de transcrição, são também importantes, provavelmente mais importantes até do que a ligação dos RG aos GRE. São exemplos as interacções do RG com o factor nuclear κ B (NF- κ B) e a proteína activadora 1 (AP-1), que regulam a expressão de vários componentes do sistema imune. (32)

Os efeitos metabólicos dos glucocorticóides são geralmente mediados pela activação da transcrição, enquanto os efeitos anti-inflamatórios são mediados, principalmente, pela transrepressão (processo em que uma proteína inibe a actividade de uma segunda proteína através de uma interacção proteína-proteína). (32)

Os glucocorticóides possuem acções anti-inflamatórias importantes, porque inibem, em muitas células, a produção de factores que são essenciais na criação de resposta inflamatória. Como resultado, há diminuição da libertação de factores vasoactivos e quimiotáticos, diminuição da secreção de enzimas lipolíticas e proteolíticas, diminuição do extravasamento de leucócitos para áreas de lesão e, por fim, diminuição da fibrose. (32).

O gene do RG tem nove exões, sendo o primeiro e o último sujeitos a *splicing* alternativo e gerando assim diferentes isoformas de RG. Duas delas – o RG α e o RG β – têm sido mais estudadas devido à sua abundância relativa. O RG α é ubiqüitário e é activado pelos glucocorticóides. Pelo contrário, o RG β é incapaz de se ligar aos glucocorticóides devido a um *ligand-binding domain* alterado e tem uma distribuição nos tecidos mais selectiva, sendo expresso mais abundantemente nas células epiteliais dos bronquíolos terminais, na camada externa dos corpúsculos de Hassal do timo e no ducto biliar. O RG β tem uma actividade predominantemente negativa, pois reprime a transactivação endógena do RG α , assim inibindo os seus efeitos. (33)

Serão abordados de seguida alguns mecanismos que podem explicar a resistência aos corticóides em doentes fumadores com patologia pulmonar obstrutiva.

3.1. Fenótipo da inflamação

O tabaco está associado a inflamação neutrofílica, tanto nos fumadores sem alteração da função pulmonar, como nos fumadores asmáticos e nos doentes com DPOC (34-36)

A inflamação das vias aéreas na asma não pode ser considerada uniforme entre fumadores e não fumadores (34). Nos doentes asmáticos fumadores, encontra-se inflamação neutrofílica das vias aéreas, para além da inflamação eosinofílica característica da asma e a contagem de eosinófilos nos doentes asmáticos fumadores é inferior à dos doentes asmáticos não fumadores (34).

Chalmers *et al.* (34) verificaram que, em comparação com indivíduos não fumadores, os fumadores asmáticos e não asmáticos apresentam um aumento de neutrófilos e dos níveis de interleucina-8 (IL-8) (um potente agente quimiotático dos neutrófilos) na expectoração. Nos asmáticos fumadores há uma correlação positiva entre a proporção de neutrófilos e os níveis de IL-8 e entre a IL-8 e a carga tabágica. Isto sugere que a exposição ao fumo do tabaco causa acumulação de neutrófilos nas vias aéreas pelo menos, em parte, devido à indução da produção de IL-8. Para além disso, a proporção de

neutrófilos está inversamente relacionada com o FEV₁ (% do previsto) (34), o que sugere que os neutrófilos podem estar envolvidos na fisiopatologia da obstrução irreversível das vias aéreas, na asma.

Na asma associada a inflamação predominantemente neutrofílica das vias aéreas há menor resposta (observada ao nível de FEV₁, sintomas e PC₂₀) aos corticóides inalados do que na asma eosinofílica. (37-38)

Um estudo (36) mostrou que a presença de um número significativo de eosinófilos na expectoração de doentes com DPOC sugere uma resposta favorável (aumento do FEV₁ pós-broncodilatador) à corticoterapia inalada.

Em conclusão, nos indivíduos fumadores ocorre inflamação neutrofílica das vias aéreas, que parece estar associada a pior resposta terapêutica à corticoterapia inalada do que a inflamação eosinofílica.

3.2 Actividade da desacetilase da histona

Na patologia obstrutiva pulmonar, há um aumento da expressão de múltiplos genes inflamatórios que são regulados por factores de transcrição pró-inflamatórios, tais como o NF- κ B e a AP-1. Estes factores de transcrição activam a histona acetiltransferase (HAT), levando à acetilação das histonas e subsequente transcrição de genes que codificam proteínas inflamatórias, tais como a IL-8, o factor de necrose tumoral α (TNF- α), e o factor estimulante das colónias de granulócitos e macrófagos. A histona desacetilase (HDAC), pelo contrário, remove os grupos acetilo das histonas hiperacetiladas, contrariando o efeito das HATs e, assim, as histonas retornam ao seu estado basal, com a supressão concomitante da transcrição de genes de proteínas inflamatórias. (16, 39)

DPOC

Cosio *et al.* (40) verificaram que no lavado broncoalveolar dos fumadores e dos doentes com DPOC existe um número significativamente maior de macrófagos alveolares e neutrófilos. Encontraram, ainda, um aumento da localização nuclear da p65 nos macrófagos alveolares dos fumadores e, de forma mais acentuada, nos doentes com DPOC, indicando activação do NF- κ B.

A expressão e a actividade das HDACs estão reduzidas nos macrófagos alveolares dos fumadores, sendo esta redução significativamente maior nos doentes com DPOC (40). A redução da expressão das HDACs é mais marcada para a HDAC2 (40), mas, ao contrário da asma, nos doentes com DPOC, a actividade da HAT não está aumentada (39).

Verificou-se que os macrófagos alveolares dos fumadores e dos doentes com DPOC estavam activados e relativamente resistentes à acção supressiva dos corticóides (40). Isto sugere que a diminuição da actividade das HDACs, em particular a redução da expressão da HDAC2, está associada à resistência aos corticóides.

Asma

Os doentes com asma apresentam um aumento de actividade da HAT, mas não têm alteração na distribuição da expressão da HAT nas vias aéreas. Apresentam, ainda, uma redução da actividade enzimática das HDACs e redução da expressão das proteínas HDAC1 e HDAC2. Nos doentes asmáticos tratados com glucocorticóides inalados a actividade da HDAC é maior e a actividade da HAT é menor do que nos asmáticos não tratados. Embora o nível de actividade da HDAC não tenha sido restituído ao normal, a actividade da HAT foi inibida após tratamento com corticóides e regressou aos valores normais encontrados em indivíduos não asmáticos. O efeito dos corticóides foi maior na supressão da actividade da HAT do que na indução da actividade da HDAC (41).

Nos doentes asmáticos fumadores, há uma redução significativamente maior da actividade do HDAC, em comparação com os doentes asmáticos não fumadores e com os indivíduos fumadores saudáveis (42). Esta redução da HDAC pode estar associada a uma asma mais grave e a resistência aos corticóides nos asmáticos fumadores (42).

3.3 Receptores dos glucocorticóides

DPOC

Verheggen *et al.* (43) observaram que a afinidade dos RG em culturas de células epiteliais brônquicas de indivíduos saudáveis fumadores era significativamente maior do que aquela observada em indivíduos saudáveis não fumadores. Contudo, não se observaram diferenças no número de RG, entre os dois grupos. Isto sugere que a inflamação presente nas vias aéreas induzida pelo tabaco pode influenciar a capacidade de ligação aos RG.

Pelo contrário, não se encontraram diferenças nestes resultados entre os indivíduos com DPOC (independentemente de serem ou não fumadores); entre os indivíduos não fumadores (independentemente de terem DPOC ou de serem saudáveis); nem entre os indivíduos fumadores (independentemente de terem DPOC ou serem saudáveis).

Asma

Livingston *et al.* (44) realizaram um estudo de coorte com 153 indivíduos (fumadores e não fumadores, com e sem asma), tendo verificado que, nas células mononucleares do sangue periférico dos fumadores actuais (com e sem asma), a razão $RG\alpha/RG\beta$ está reduzida em comparação com a dos indivíduos que nunca fumaram. Contudo, não foi possível esclarecer se a redução desta razão se deve ao aumento dos receptores β dos glucocorticóides, à diminuição dos receptores α , ou a ambos. Uma vez que o receptor α corresponde ao receptor activo e que o receptor β é não funcionante, a

redução da razão α/β nas células mononucleares periféricas dos fumadores pode explicar, pelo menos em parte, a resistência aos glucocorticóides nos asmáticos fumadores.

Sousa *et al.* (45) estudaram a asma brônquica resistente aos corticóides, através da medição da expressão das isoformas α e β do receptor dos glucocorticóides, numa lesão cutânea inflamatória induzida pela tuberculina. Verificaram que o número de células que expressava receptores β era significativamente maior nos doentes resistentes aos glucocorticóides, do que no grupo sensível aos glucocorticóides. A terapêutica com prednisolona oral levou a uma redução significativa do número de células que expressava $RG\alpha$, mas não do número de células que expressava $RG\beta$, nos doentes sensíveis aos glucocorticóides. Nos doentes resistentes aos glucocorticóides, não houve alteração significativa do número de células que expressavam receptor α , nem das que expressavam receptor β . Uma vez que o receptor β dos glucocorticóides inibe a transactivação de genes-alvo mediada pelo receptor α dos glucocorticóides, o aumento da expressão do receptor β nas células inflamatórias pode ser um mecanismo importante na resistência aos corticóides.

CONCLUSÕES

O tabaco está associado a diminuição da resposta aos glucocorticóides inalados, nos doentes com patologia pulmonar obstrutiva, nomeadamente asma e DPOC.

Na asma, a maior parte dos estudos sugere que os benefícios a curto prazo (avaliados através do FEV₁, PEF, PC₂₀ e proporção de eosinófilos nas secreções brônquicas expectoradas) da corticoterapia inalada são menores nos indivíduos fumadores. Um estudo sugeriu que esta resistência pode ser parcialmente ultrapassada com o aumento da dose dos glucocorticóides. Os resultados referentes aos benefícios a longo prazo (avaliados pela declínio do FEV₁) são controversos.

Na DPOC, os glucocorticóides inalados parecem não ter benefício no declínio da função pulmonar, embora sejam úteis na redução da frequência das exacerbações. Tendo em conta que a grande maioria dos doentes com DPOC é fumadora, é possível que esta resistência aos glucocorticóides se deva ao efeito inibitório do tabaco; porém, a evidência disponível até ao momento sugere que a cessação tabágica não permite melhorar de forma estável o efeito dos glucocorticóides inalados sobre a função pulmonar.

A resistência aos glucocorticóides pode ser explicada por várias alterações que se verificam nos doentes fumadores com patologia pulmonar obstrutiva, tais como as alterações no fenótipo da inflamação, a redução da actividade da HDAC, a redução da razão RG α /RG β e a diminuição da afinidade dos RG.

A corticoterapia é uma peça importante na terapêuticas das patologias pulmonares obstrutivas e os resultados obtidos neste estudo poderão ter impacto na orientação terapêutica dos doentes fumadores com asma e DPOC. Contudo, são ainda necessários estudos de maiores dimensões e de maior duração para esclarecer alguns dos efeitos do tabaco na resposta à corticoterapia.

Agradecimentos

À Professora Doutora Marta Drummond, pelo incentivo e disponibilidade na orientação do trabalho.

BIBLIOGRAFIA

1. Global Strategy for Diagnosis, Management, and Prevention of COPD, Global Initiative for Chronic Obstructive Lung Disease (GOLD) 2009: <http://www.goldcopd.com>. Data da última actualização: Dezembro 2009. Data do último acesso: Janeiro 2010.
2. Global Strategy for Asthma Management and Prevention, Global Initiative for Asthma (GINA) 2009: <http://www.ginasthma.org>. Data da última actualização: Dezembro 2009. Data do último acesso: Fevereiro 2010.
3. Thomson NC, Chaudhuri R, Livingston E. Asthma and cigarette smoking. *Eur Respir J*. 2004 Nov;24(5):822-33.
4. Juniper EF, Kline PA, Vanzielegem MA, Ramsdale EH, O'Byrne PM, Hargreave FE. Effect of long-term treatment with an inhaled corticosteroid (budesonide) on airway hyperresponsiveness and clinical asthma in nonsteroid-dependent asthmatics. *Am Rev Respir Dis*. 1990 Oct;142(4):832-6; como citado em Global Strategy for Asthma Management and Prevention, Global Initiative for Asthma (GINA) 2009.
5. The Childhood Asthma Management Program Research Group. Long-term effects of budesonide or nedocromil in children with asthma. *N Engl J Med*. 2000 Oct 12;343(15):1054-63; como citado em Global Strategy for Asthma Management and Prevention, Global Initiative for Asthma (GINA) 2009.
6. Jeffery PK, Godfrey RW, Adelroth E, Nelson F, Rogers A, Johansson SA. Effects of treatment on airway inflammation and thickening of basement membrane reticular collagen in asthma. A quantitative light and electron microscopic study. *Am Rev Respir Dis*. 1992 Apr;145(4 Pt 1):890-9; como citado em Global Strategy for Asthma Management and Prevention, Global Initiative for Asthma (GINA) 2009.
7. Pauwels RA, Lofdahl CG, Postma DS, Tattersfield AE, O'Byrne P, Barnes PJ, et al. Effect of inhaled formoterol and budesonide on exacerbations of asthma. Formoterol and Corticosteroids Establishing Therapy (FACET) International Study Group. *N Engl J Med*. 1997 Nov 13;337(20):1405-11;

como citado em Global Strategy for Asthma Management and Prevention, Global Initiative for Asthma (GINA) 2009.

8. Waalkens HJ, Van Essen-Zandvliet EE, Hughes MD, Gerritsen J, Duiverman EJ, Knol K, et al. Cessation of long-term treatment with inhaled corticosteroid (budesonide) in children with asthma results in deterioration. The Dutch CNSLD Study Group. *Am Rev Respir Dis.* 1993 Nov;148(5):1252-7; como citado em Global Strategy for Asthma Management and Prevention, Global Initiative for Asthma (GINA) 2009.

9. Tomlinson JE, McMahon AD, Chaudhuri R, Thompson JM, Wood SF, Thomson NC. Efficacy of low and high dose inhaled corticosteroid in smokers versus non-smokers with mild asthma. *Thorax.* 2005 Apr;60(4):282-7.

10. Siroux V, Pin I, Oryszczyn MP, Le Moual N, Kauffmann F. Relationships of active smoking to asthma and asthma severity in the EGEA study. *Epidemiological study on the Genetics and Environment of Asthma. Eur Respir J.* 2000 Mar;15(3):470-7.

11. Sippel JM, Pedula KL, Vollmer WM, Buist AS, Osborne ML. Associations of smoking with hospital-based care and quality of life in patients with obstructive airway disease. *Chest.* 1999 Mar;115(3):691-6.

12. Lange P, Parner J, Vestbo J, Schnohr P, Jensen G. A 15-year follow-up study of ventilatory function in adults with asthma. *N Engl J Med.* 1998 Oct 22;339(17):1194-200.

13. Chalmers GW, Macleod KJ, Little SA, Thomson LJ, McSharry CP, Thomson NC. Influence of cigarette smoking on inhaled corticosteroid treatment in mild asthma. *Thorax.* 2002 Mar;57(3):226-30.

14. Chaudhuri R, Livingston E, McMahon AD, Thomson L, Borland W, Thomson NC. Cigarette smoking impairs the therapeutic response to oral corticosteroids in chronic asthma. *Am J Respir Crit Care Med.* 2003 Dec 1;168(11):1308-11.

15. Fauci AS, Braunwald E, Kasper DL, Hauser SL, Longo DL, Jameson JL, et al. *Harrison's Principles of Internal Medicine. Seventeenth Edition ed: McGraw-Hill; 2008.*

16. Van Overveld FJ, Demkow U, Gorecka D, De Backer WA, Zielinski J. Differences in responses upon corticosteroid therapy between smoking and non-smoking patients with COPD. *J Physiol Pharmacol.* 2006 Sep;57 Suppl 4:273-82.
17. Kerstjens HA, Schouten JP, Brand PL, Schoonbrood DF, Sterk PJ, Postma DS. Importance of total serum IgE for improvement in airways hyperresponsiveness with inhaled corticosteroids in asthma and chronic obstructive pulmonary disease. The Dutch CNSLD Study Group. *Am J Respir Crit Care Med.* 1995 Feb;151(2 Pt 1):360-8.
18. Lazarus SC, Chinchilli VM, Rollings NJ, Boushey HA, Cherniack R, Craig TJ, et al. Smoking affects response to inhaled corticosteroids or leukotriene receptor antagonists in asthma. *Am J Respir Crit Care Med.* 2007 Apr 15;175(8):783-90.
19. Dijkstra A, Vonk JM, Jongepier H, Koppelman GH, Schouten JP, ten Hacken NH, et al. Lung function decline in asthma: association with inhaled corticosteroids, smoking and sex. *Thorax.* 2006 Feb;61(2):105-10.
20. Pauwels RA, Pedersen S, Busse WW, Tan WC, Chen YZ, Ohlsson SV, et al. Early intervention with budesonide in mild persistent asthma: a randomised, double-blind trial. *Lancet.* 2003 Mar 29;361(9363):1071-6.
21. O'Byrne PM, Lamm CJ, Busse WW, Tan WC, Pedersen S. The effects of inhaled budesonide on lung function in smokers and nonsmokers with mild persistent asthma. *Chest.* 2009 Dec;136(6):1514-20.
22. Livingston E, Chaudhuri R, McMahon AD, Fraser I, McSharry CP, Thomson NC. Systemic sensitivity to corticosteroids in smokers with asthma. *Eur Respir J.* 2007 Jan;29(1):64-71.
23. Chaudhuri R, Livingston E, McMahon AD, Lafferty J, Fraser I, Spears M, et al. Effects of smoking cessation on lung function and airway inflammation in smokers with asthma. *Am J Respir Crit Care Med.* 2006 Jul 15;174(2):127-33.

24. 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 May 13;320(7245):1297-303.
25. 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 Feb 22;356(8):775-89.
26. The Lung Health Study Research Group. Effect of inhaled triamcinolone on the decline in pulmonary function in chronic obstructive pulmonary disease. *N Engl J Med*. 2000 Dec 28;343(26):1902-9.
27. Vestbo J, Sorensen T, Lange P, Brix A, Torre P, Viskum K. Long-term effect of inhaled budesonide in mild and moderate chronic obstructive pulmonary disease: a randomised controlled trial. *Lancet*. 1999 May 29;353(9167):1819-23.
28. Sin DD, Wu L, Anderson JA, Anthonisen NR, Buist AS, Burge PS, et al. Inhaled corticosteroids and mortality in chronic obstructive pulmonary disease. *Thorax*. 2005 Dec;60(12):992-7.
29. Soriano JB, Sin DD, Zhang X, Camp PG, Anderson JA, Anthonisen NR, et al. A pooled analysis of FEV1 decline in COPD patients randomized to inhaled corticosteroids or placebo. *Chest*. 2007 Mar;131(3):682-9.
30. Pauwels RA, Lofdahl CG, Laitinen LA, Schouten JP, Postma DS, Pride NB, et al. Long-term treatment with inhaled budesonide in persons with mild chronic obstructive pulmonary disease who continue smoking. European Respiratory Society Study on Chronic Obstructive Pulmonary Disease. *N Engl J Med*. 1999 Jun 24;340(25):1948-53.
31. Jones PW, Willits LR, Burge PS, Calverley PM. Disease severity and the effect of fluticasone propionate on chronic obstructive pulmonary disease exacerbations. *Eur Respir J*. 2003 Jan;21(1):68-73.
32. Brunton LL, Lazo JS, Parker KL. Goodman and Gilman's *The Pharmacological Basis of Therapeutics*. Eleventh Edition ed: McGraw-Hill; 2006.

33. Lu NZ, Cidlowski JA. Glucocorticoid receptor isoforms generate transcription specificity. *Trends Cell Biol.* 2006 Jun;16(6):301-7.
34. Chalmers GW, MacLeod KJ, Thomson L, Little SA, McSharry C, Thomson NC. Smoking and airway inflammation in patients with mild asthma. *Chest.* 2001 Dec;120(6):1917-22.
35. Chanez P, Bourdin A, Vachier I, Godard P, Bousquet J, Vignola AM. Effects of inhaled corticosteroids on pathology in asthma and chronic obstructive pulmonary disease. *Proc Am Thorac Soc.* 2004;1(3):184-90.
36. Brightling CE, McKenna S, Hargadon B, Birring S, Green R, Siva R, et al. Sputum eosinophilia and the short term response to inhaled mometasone in chronic obstructive pulmonary disease. *Thorax.* 2005 Mar;60(3):193-8.
37. Pavord ID, Brightling CE, Woltmann G, Wardlaw AJ. Non-eosinophilic corticosteroid unresponsive asthma. *Lancet.* 1999 Jun 26;353(9171):2213-4.
38. Green RH, Brightling CE, Woltmann G, Parker D, Wardlaw AJ, Pavord ID. Analysis of induced sputum in adults with asthma: identification of subgroup with isolated sputum neutrophilia and poor response to inhaled corticosteroids. *Thorax.* 2002 Oct;57(10):875-9.
39. Barnes PJ, Adcock IM, Ito K. Histone acetylation and deacetylation: importance in inflammatory lung diseases. *Eur Respir J.* 2005 Mar;25(3):552-63.
40. Cosio BG, Tsaprouni L, Ito K, Jazrawi E, Adcock IM, Barnes PJ. Theophylline restores histone deacetylase activity and steroid responses in COPD macrophages. *J Exp Med.* 2004 Sep 6;200(5):689-95.
41. Ito K, Caramori G, Lim S, Oates T, Chung KF, Barnes PJ, et al. Expression and activity of histone deacetylases in human asthmatic airways. *Am J Respir Crit Care Med.* 2002 Aug 1;166(3):392-6.
42. Murahidy A, Ito M, Adcock IM, Barnes PJ, Ito K. Reduction of histone deacetylase expression and activity in smoking asthmatics [abstract]. *Am J Respir Crit Care Med.* 2005.

43. Verheggen MM, Adriaansen-Soeting PW, Berrevoets CA, van Hal PT, Brinkmann AO, Hoogsteden HC, et al. Glucocorticoid receptor expression in human bronchial epithelial cells: effects of smoking and COPD. *Mediators Inflamm.* 1998;7(4):275-81.
44. Livingston E, Darroch CE, Chaudhuri R, McPhee I, McMahon AD, Mackenzie SJ, et al. Glucocorticoid receptor alpha:beta ratio in blood mononuclear cells is reduced in cigarette smokers. *J Allergy Clin Immunol.* 2004 Dec;114(6):1475-8.
45. Sousa AR, Lane SJ, Cidlowski JA, Staynov DZ, Lee TH. Glucocorticoid resistance in asthma is associated with elevated in vivo expression of the glucocorticoid receptor beta-isoform. *J Allergy Clin Immunol.* 2000 May;105(5):943-50.

ANEXOS

Quadro 1 – Síntese dos estudos referidos na secção “Resposta aos glucocorticóides nos fumadores com asma”

Fonte	Tipo de estudo	Terapêutica		Característica da amostra			Parâmetros analisados	Conclusões
		Princípio activo e dose	Duração	Dimensões	Consumo tabágico	Asma		
Kerstjen et al, 1995 (17)	Ensaio clínico	Beclometasona inalada (800 µg/dia) + Terbutalina (2000 µg /dia)	2.5 anos (mediana)	91 • 33 F • 58 NF (32 nunca F + 26 exF)	Fumadores e ex-fumadores: 11.9 UMA (mediana).	Doenças obstrutivas das vias aéreas (asma e DPOC) de gravidade ligeira a moderada.	• PC ₂₀ histamina	• Aumento mais acentuado do PC ₂₀ nos não fumadores, durante a CI, em comparação com os fumadores (resultado não significativo).
Chalmers et al, 2002 (13)	Ensaio clínico	Fluticasona propionato inalada (1000 µg/dia) + Placebo	3 semanas CI + 3 semanas placebo	38 • 17 F • 21 NF	Fumadores: 16.5 UMA (média).	Ligeira. Nenhum dos participantes realizara previamente corticoterapia.	• PEF matinal • FEV ₁ (L e % previsto) • PC ₂₀ metacolina • % eosinófilos nas SB expectoradas	• NF: Melhoria significativa de todos os parâmetros durante a CI. • F: não houve alteração significativa de nenhum parâmetro durante a CI. • Aumento significativo do PEF matinal nos não fumadores, em comparação com os fumadores, durante a CI. Não houve diferença significativa nas alterações dos restantes parâmetros.
Lazarus et al, 2006 (18)	Ensaio clínico	Beclometasona dipropionato inalada (320 µg/dia)	8 semanas	83 • 39 F • 44 NF	Fumadores: 2 a 15 UMA (média de 7 UMA); actualmente a fumar 10 a 40 cigarros/dia. Não fumadores: nunca fumadores ou ex-fumadores com < 2 UMA e que não fumam há ≥ 1 ano	Ligeira. Nenhum dos participantes realizara previamente corticoterapia.	• FEV ₁ (L e % previsto) • PEF matinal e nocturno • PC ₂₀ metacolina • % eosinófilos nas SB expectoradas	• NF: Melhoria significativa de todos os parâmetros durante a CI. • F: apenas ocorreu melhoria significativa do PEF matinal e da % de eosinófilos nas SB expectoradas. • As alterações dos parâmetros em resposta à CI não foram significativamente diferentes entre os NF e F.

Tomlinson et al, 2005 (9)	Ensaio clínico	Beclometasona inalada (400 µg / dia) ou Beclometasona inalada (2000 µg/ dia)	12 semanas	95 • 40 F • 55 NF	Fumadores: ≥ 5 UMA; média de 25 UMA. Não-fumadores: nunca fumadores ou ex-fumadores com ≤ 5 UMA e que não fumam há > 5 anos.	Ligeira persistente. FEV ₁ > 50 % previsto	• PEF matinal • Nº de exacerbações	• Dose de 400 µg: melhoria de ambos os parâmetros após CI foi significativamente maior nos NF, em comparação com os F. • Dose de 2000 µg: não houve diferença significativa entre os dois grupos.
Dijkstra et al, 2006 (19)	Estudo de coorte	Mediana das doses diárias médias individuais correspondente a 720 µg diários de beclometasona inalada.	23 anos	122 • 49% NF • 6% exF • 45% F		Moderada a severa.	• Declínio anual médio de FEV ₁	• Redução significativa do declínio anual médio de FEV ₁ em homens NF e fumadores <5UMA. • Não ocorreu alteração significativa do declínio anual médio do FEV ₁ em homens fumadores ≥5UMA. • Não ocorreu alteração significativa do declínio anual médio do FEV ₁ nas mulheres F e NF.
O'Byrne et al, 2009 (21)	Estudo "post-hoc" de um ensaio clínico randomizado	Budesonida inalada (400 µg/dia) ou Placebo	2.6 anos (média)	2924 • 492F • 2432NF	Fumadores: ≥10 cigarros/mês Não fumadores: nunca fumadores	Asma ligeira, diagnosticada há < 2 anos.	• Declínio do FEV ₁ pré e pós-BD num período de 3 anos	• Em comparação com o grupo placebo, o declínio de FEV ₁ (pré e pós-BD) ao longo do estudo, foi significativamente menor no grupo budesonida, tanto nos F como nos NF. • Não houve diferença significativa no efeito da budesonida no declínio do FEV ₁ (pré e pós-BD) ao longo do estudo no grupo de F em comparação com o grupo de NF.
Chaudhuri et al, 2003 (14)	Ensaio clínico	Prednisolona oral (40 mg/dia) + Placebo.	2 semanas CO + 2 semanas placebo	50 • 14 F • 26 NF • 10 exF	Fumadores: ≥ 10 UMA; média de 26.2 UMA Ex-fumadores: ≥ 10 UMA e cessação tabágica há > 1 ano; média de 19.3 UMA. Não fumadores: nunca fumadores	Asma persistente. 50 ≤ FEV ₁ ≤ 85% do previsto.	• FEV ₁ pré-albuterol • PEF matinal • Pontuação do ACT	• Os NF obtiveram melhoria significativa de todos os parâmetros após CO, em comparação com placebo. • Os F não obtiveram melhoria significativa de nenhum parâmetro após CO, em comparação com placebo. • Os exF obtiveram melhoria significativa apenas do PEF matinal.

Livingston et al, 2007. (22)	Observacional	Prednisolona oral (40 mg/dia)	2 semanas	75 asmáticos: • 39 F • 36 NF e 78 não-asmáticos • 30 F • 48 NF	Fumadores: ≥ 10 UMA e actualmente a fumar ≥ 10 cigarros/dia. Média de 37.7 UMA nos asmáticos F. Média de 22.8 UMA nos não-asmáticos F. Não fumadores: nunca fumadores	FEV ₁ < 85% previsto.	• Resposta vasoconstritora à beclometasona tópica – avaliada pelo grau de branqueamento	<ul style="list-style-type: none"> • A resposta vasoconstritora nos NF com asma foi significativamente maior do que nos F com asma. • A resposta vasoconstritora no total de NF foi significativamente maior do que no total de F. • A resposta vasoconstritora foi significativamente maior nos não asmáticos em comparação com os asmáticos. • Não houve diferença significativa na resposta vasoconstritora entre os controlos F e os controlos NF. • A asma e o tabaco são factores independentes para a resposta vasoconstritora cutânea.
Chaudhuri et al, 2006. (23)	Ensaio clínico	Prednisolona oral (40 mg/dia)	2 semanas	19 • 9 F que continuaram a fumar • 10 F que se submeteram a 8 semanas de cessação tabágica	Indivíduos incluídos: ≥ 10 UMA e a fumar ≥ 10 cigarros/dia. Grupo de fumadores: 36.5 UMA (média). Grupo da cessação tabágica: 36.1 UMA (média).	FEV ₁ < 85% previsto.	<ul style="list-style-type: none"> • FEV₁ • Supressão da proliferação linfocítica • Vasoconstrição cutânea 	<p>Após 8 semanas de cessação tabágica:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Não houve alteração significativa do FEV₁ em resposta à CO no grupo de cessação tabágica, em comparação com o grupo de fumadores. • Não houve alteração significativa na supressão da proliferação linfocítica em resposta à CO, no grupo de cessação tabágica em comparação com o grupo de fumadores. • Ocorreu melhoria significativa da resposta cutânea vasoconstritora à beclometasona tópica no grupo de cessação tabágica, em comparação com o grupo de fumadores.

O quadro resume as características dos estudos referidos na primeira secção da Discussão “Resposta aos glucocorticóides nos fumadores com asma”. Nos estudos que apresentam outros grupos de tratamento para além dos grupos com interesse para a revisão em questão, esses dados foram omitidos na realização da tabela.

Abreviaturas: *ACT* = *Asthma Control Test*, BD= broncodilatador, CI = Corticoterapia inalada, CO = corticoterapia oral, exF = ex-fumadores, F = fumadores, FEV₁ = Volume expiratório forçado no primeiro segundo, NF = não fumadores, PC₂₀ = Concentração de histamina ou de metacolina capaz de provocar uma redução de 20% no FEV₁, PEF = fluxo expiratório de pico, SB = secreções brônquicas, UMA = unidades maço ano.

Quadro 2 – Síntese dos estudos referidos na secção “Resposta aos glucocorticóides inalados em indivíduos com DPOC”

Fonte	Tipo de estudo	Terapêutica		Característica da amostra			Parâmetros analisados	Conclusões
		Princípio activo e dose	Duração	Dimensões	Consumo tabágico	DPOC		
Burge et al, 2000. (24)	Ensaio clínico	Fluticasona propionato inalada (1000 µg/dia) ou Placebo	36 meses	751	Fumadores ou ex-fumadores. Fumadores: 44 UMA (média).	FEV ₁ pós-BD < 85% do valor previsto.	<ul style="list-style-type: none"> Taxa de declínio anual do FEV₁ Taxa de exacerbações Estado de saúde avaliado pelo SGRQ 	<ul style="list-style-type: none"> Não ocorreu diferença significativa na redução do declínio do FEV₁ no grupo CI, em comparação com o grupo placebo. No grupo CI ocorreu uma redução das exacerbações em 25%, em comparação com o grupo placebo (resultado estatisticamente significativo) As alterações no estado de saúde não diferiram significativamente entre os dois grupos, nos primeiros 6 meses. A partir do 6º mês, a pontuação do SGRQ piorou a uma taxa significativamente maior no grupo placebo, em comparação com o grupo CI.
Calverley et al, 2007. (25)	Ensaio clínico	Fluticasona propionato inalada (1000 µg/dia) ou Placebo	36 meses	3058 • 1319 F • 1739 exF	Fumadores ou ex-fumadores, com ≥ 10UMA. Fumadores do grupo CI: 48.6 UMA (média). Fumadores do grupo placebo: 49.2 UMA (média).	FEV ₁ pré-BD < 60% do valor previsto.	<ul style="list-style-type: none"> Mortalidade global Taxa de exacerbações Estado de saúde avaliado pelo SGRQ FEV₁ pós-BD 	<ul style="list-style-type: none"> Não existe diferença significativa no risco global de morte no grupo CI, em comparação com o grupo placebo. A taxa de exacerbações foi significativamente menor no grupo CI, em comparação com o grupo placebo. A melhoria do estado de saúde foi significativamente maior no grupo CI, em comparação com o grupo placebo. Ocorreu uma melhoria significativa no FEV₁ pós-BD, ao longo dos 3 anos, no grupo CI, em comparação com o grupo placebo.

The Lung Health Study Research Group, 2000 (26)	Ensaio clínico	Triancinolona inalada (1200 µg/dia) ou Placebo	40 meses (média)	1116 • 90.1% F • 9.9% exF	Fumadores ou ex-fumadores (cessação tabágica há menos de 2 anos).	30% < FEV ₁ < 90% do valor previsto.	<ul style="list-style-type: none"> • Taxa de declínio anual de FEV₁ pós-BD • Incidência de dispneia 	<ul style="list-style-type: none"> • Não ocorreu diferença significativa na taxa de declínio de FEV₁ pós-BD no grupo CI, em comparação com o grupo placebo. • No grupo CI, a incidência de dispneia foi significativamente menor do que no grupo placebo
Vestbo et al, 1999 (27)	Ensaio clínico	Budesonida inalada (1200 µg/dia), 6 meses + Budesonida inalada (800 µg/dia), 30 meses Ou Placebo (36 meses)	36 meses	290 • 222F • 56 exF • 12 NF			<ul style="list-style-type: none"> • Taxa de declínio anual de FEV₁ • Sintomas • Nº de exacerbações 	<ul style="list-style-type: none"> • Não ocorreu diferença significativa na taxa de declínio de FEV₁ no grupo CI, em comparação com o grupo placebo. • Não ocorreu diferença significativa na redução dos sintomas entre ambos os grupos. • Não ocorreu diferença significativa no nº de exacerbações entre os 2 grupos.
Sin et al, 2005. (28)	Metanálise	CI (variável consoante o estudo em questão: triancinolona, budesonida ou fluticasona)	26 meses (média)	5085 • 3513 F • 1572 exF		<ul style="list-style-type: none"> • 9% participantes: FEV₁ < 30% previsto • 28% participantes: 30 ≤ FEV₁ < 50% previsto • 49% participantes: 50 ≤ FEV₁ < 80% previsto • 15% participantes: FEV₁ ≥ 80% previsto. 	<ul style="list-style-type: none"> • Taxa de mortalidade 	<ul style="list-style-type: none"> • Os doentes submetidos a CI obtiveram uma redução da mortalidade de 27%, em comparação com os doentes submetidos a placebo (resultado estatisticamente significativo).

Overveld et al, 2006. (16)	Ensaio clínico	Fluticasona inalada (1000 µg/dia) ou Budesonid inalada (800 µg/dia)	10 semanas	41 • 23 F • 18 exF	Fumadores ou ex-fumadores.	40% < FEV ₁ pós-BD < 80%.	• FEV ₁ (% do previsto)	<ul style="list-style-type: none"> Nos ex-fumadores verificou-se uma tendência para o aumento do FEV₁, durante a CI. Nos fumadores verificou-se uma tendência para a diminuição do FEV₁, durante a CI. <p>(Os resultados não foram significativos.)</p>
Soriano et al, 2007 (29)	Metanálise	CI (variável consoante o estudo em questão: triancinolona, budesonida ou fluticasona)	≥ 3 anos (variável consoante os estudos)	2845	Fumadores ou ex-fumadores.	Ligeira a grave.	• FEV ₁	<ul style="list-style-type: none"> Nos primeiros 6 meses, houve uma melhoria significativa do FEV₁ no grupo de CI em comparação com o grupo placebo. A diferença foi mais pronunciada nos ex-fumadores. Nos meses 6 a 36, não houve diferença significativa na redução do declínio do FEV₁ no grupo CI em comparação com o grupo placebo.
Pawels et al, 1999. (30)	Ensaio clínico	Budesonida, (800µg/dia) ou Placebo	36 meses	912 (todos fumadores)	Actualmente ≥ 5 cigarros/dia e fumadores há pelo menos 10 anos ou antecedentes ≥ 5 UMA. Média de 39 UMA.	50% < FEV ₁ pós-BD < 100% do valor previsto.	• FEV ₁	<ul style="list-style-type: none"> Nos primeiros 6 meses, ocorreu uma melhoria significativa do FEV₁ no grupo CI, em comparação com o grupo placebo. Nos indivíduos com menor carga tabágica (≤36 UMA), este benefício é maior. Dos meses 9 a 36 não ocorreu diferença significativa nas alterações do FEV₁, comparando ambos os grupos.
Jones et al, 2003. (31)	Análise “post-hoc” do estudo ISOLDE – ver Burge et al, 2000. (24)	Ver Burge et al, 2000. (24)	Ver Burge et al, 2000. (24)	Ver Burge et al, 2000. (24)	Ver Burge et al, 2000. (24)	Ver Burge et al, 2000. (24) Doentes foram estratificados em estadios ligeiro (FEV ₁ pós-BD ≥ 50% previsto) e moderado a grave (FEV ₁ pós-BD < 50% previsto) .	• Taxa de exacerbações	<ul style="list-style-type: none"> Nos doentes com DPOC moderada a grave, a taxa de exacerbações foi significativamente menor no grupo CI, em comparação com o grupo placebo. Nos doentes com DPOC ligeira, não ocorreu diferença significativa na taxa de exacerbações entre os dois grupos de tratamento.

O quadro resume as características dos estudos referidos na segunda secção da Discussão “Resposta aos glucocorticóides inalados em indivíduos com DPOC”. Nos estudos que apresentam outros grupos de tratamento para além dos grupos com interesse para a revisão em questão, esses dados foram omitidos na realização da tabela

Abreviaturas: BD = broncodilatador, CI = Corticoterapia inalada, exF = ex-fumadores, F = fumadores, FEV₁ = Volume expiratório forçado no primeiro segundo, NF = não fumadores, UMA = unidades maço ano, SGRQ = *St George's Respiratory Questionnaire*