Avaliação da Prescrição de Corticoterapia na Doença Pulmonar Obstrutiva Crónica

Isabel Rodrigues Neves

Estudante do 6º ano do Mestrado Integrado em Medicina

Instituto de Ciências Biomédicas Abel Salazar da Universidade do Porto

Correio electrónico: isabelrodriguesneves@gmail.com

Orientador:

Pedro Braga Correia de Sá Leuschner

Médico Especialista de Medicina Interna

Professor Associado da Instituto de Ciências Biomédicas Abel Salazar da Universidade do Porto

2011/2012

RESUMO

Introdução: A Doença Pulmonar Obstrutiva Crónica (DPOC) é uma das principais causas de morbilidade e mortalidade a nível mundial. No entanto, continua a haver muita controvérsia relativamente às terapêuticas farmacológicas disponíveis, principalmente, no que respeita à corticoterapia.

Objectivos: Confrontar a prescrição de corticoterapia, tanto na doença estável como nas agudizações, com as recomendações atuais.

Metodologia: Estudo observacional retrospetivo dos doentes internados nos serviços de Medicina do Hospital de Santo António com exacerbação de DPOC, de 1 de Janeiro de 2010 a 30 de Junho de 2010. Foram colhidos os seguintes dados: terapêutica crónica prévia à exacerbação; dose e a via de administração de corticóides no Serviço de Urgência e durante o internamento; e alterações propostas à terapêutica crónica aquando da alta hospitalar.

Resultados: Foram identificados 155 internamentos, respeitantes a 131 doentes (idade média 73.2 anos, 77.9% do sexo masculino, 82.3% fumadores ou ex-fumadores). Estratificando por estadio espirométrico, efetuavam corticoterapia inalada cronicamente (apesar de não estar recomendada), 40% e 60% dos doentes GOLD 1 e 30.8% e 69.2% dos GOLD 2, respetivamente antes e após o internamento. Embora esteja indicada a sua prescrição nos estadios mais avançados, dos GOLD 3 32.4% e 23.5%, e dos GOLD 4 33.3% e 10%, respetivamente antes e após o internamento, não faziam corticoterapia inalada. No tratamento da exacerbação, 81 doentes (53.3%) efetuaram corticoterapia sistémica no Serviço de Urgência, a grande maioria (96.3%) por via endovenosa, contrastando com a recomendação de utilização preferencial da via oral. Durante o internamento, foi prescrita corticoterapia sistémica em 100 casos (64.5%) – 54% por via oral, 42% por via oral e endovenosa e 4% exclusivamente por via endovenosa – com uma dose diária média de 78.4 mg, não obstante a recomendação de 30 a 40 mg/dia.

Conclusões: As recomendações atuais quanto à prescrição de corticoterapia na DPOC não são implementadas na prática clínica, tanto na doença estável como nas exacerbações.

Palavras-chave

Doença pulmonar obstrutiva crónica, DPOC, tratamento, corticoterapia, exacerbações.

ABSTRACT

Background: Chronic Obstructive Pulmonary Disease (COPD) is one of the main causes of morbidity and mortality worldwide. However, there is much debate about the pharmacological therapies available, mainly regarding the use of corticosteroids.

Objectives: To determine if the prescription of corticosteroids, in stable disease and during exacerbations, follows the latest recommendations.

Methods: Retrospective observational study of all patients hospitalized for COPD exacerbations in the Internal Medicine wards of Hospital de Santo António, from January 1st 2010 to June 30th 2010. During this period, 155 hospitalizations were identified, corresponding to 131 patients. The following data was collected: chronic treatment previous to the exacerbation; dosage and route of administration of corticosteroids in the Emergency Department and during hospitalization; and proposed changes in chronic medication at the time of hospital discharge.

Results: 155 hospitalizations, corresponding to 131 patients, were identified (mean age 73.2 years, 77.9% male, 82.3% current or former smokers). Stratifying by spirometric classification, 40% and 60% of GOLD 1 and 30.8% and 69.2% of GOLD 2 patients (before and after hospitalization, respectively) were chronically treated with inhaled corticosteroids despite recommendations otherwise. Although they are indicated for more advanced stages of disease, in GOLD 3 32.4% and 23.5%, and in GOLD 4 33.3% and 10% of patients (before and after hospitalization, respectively) inhaled corticosteroids were not prescribed. For the treatment of the exacerbation, 81 patients (53.3%) were treated with systemic corticosteroids in the Emergency Department, the great majority (96.3%) with intravenous corticoids, contrasting with the recommendation of preferable oral route. During the hospitalization, systemic corticosteroids were prescribed in 100 cases (64.5%) – 54% orally, 42% both orally and intravenously, and 4% exclusively intravenously – with a mean daily dose of 78.4 mg, despite recommendations of a daily dose of 30 to 40 mg.

Conclusions: The current recommendations regarding the prescription of corticosteroids in COPD are not implemented in clinical practice, neither in stable disease nor during exacerbations.

Keywords

Chronic obstructive pulmonary disease, COPD, treatment, corticosteroids, exacerbations

LISTA DE ABREVIATURAS:

AC – acetilcisteína
DPOC – doença pulmonar obstrutiva crónica
EV – via endovenosa
FEV_1 – volume expiratório máximo no primeiro segundo
FiO_2 – fração inspirada de oxigénio
FVC – capacidade vital forçada
GOLD – *Global Initiative for Chronic Obstructive Lung Disease*
ICD-9 – *International Classification of Diseases-9 (ICD-9)*
LABA – $beta_2$-agonista de longa ação
LAMA – anticolinérgico de longa ação
MX - metilxantinas
PaO_2 – pressão arterial de oxigénio
$PaCO_2$ – pressão arterial de dióxido de carbono
PFR – provas funcionais respiratórias
PO – *per os* (via oral)
SABA – $beta_2$-agonista de curta ação
SAMA – anticolinérgico de curta ação
SU – Serviço de Urgência
UMA – unidades maço-ano

INTRODUÇÃO

A Doença Pulmonar Obstrutiva Crónica (DPOC) é uma das principais causas de morbilidade e mortalidade a nível mundial, e a sua prevalência continua a aumentar (1). A Organização Mundial de Saúde estima que, em todo o mundo, 65 milhões de pessoas tenham DPOC moderada a severa, e que esta tenha sido a causa de morte de mais de 3 milhões de pessoas em 2005. Estimativas apontam para que a DPOC - que foi a 5ª principal causa de morte em 2002 - represente a 3ª principal causa de morte em 2030 (2).

A DPOC caracteriza-se por uma obstrução das vias aéreas não totalmente reversível, e está associada a uma resposta inflamatória pulmonar anormal. Embora a história natural da doença seja variável, a obstrução é inexoravelmente progressiva, determinando um agravamento progressivo da sintomatologia (dispneia de esforço, tosse, expetoração) e da qualidade de vida, bem como um aumento do número de exacerbações e da taxa de mortalidade (1,3,4). Apesar de se tratar de uma doença tão frequente, continua a não haver evidência conclusiva de que as terapêuticas farmacológicas disponíveis modifiquem esta deterioração funcional. Em relação à corticoterapia, as dúvidas sobre o benefício prognóstico são ainda mais acentuadas (1,4).

O uso de corticóides no tratamento da DPOC baseia-se no reconhecimento do papel da resposta inflamatória pulmonar anormal na sua etiopatogénese, um pouco à semelhança do que acontece na asma. No entanto, os seus efeitos na DPOC parecem ser mais modestos (4). Assim sendo, a corticoterapia - tanto na doença estável como nas exacerbações - continua a gerar controvérsia.

No que respeita à DPOC estável, embora algumas séries não tenham encontrado benefícios na sua utilização (5), estudos recentes têm associado a corticoterapia inalada (especialmente quando combinada com $beta_2$-agonistas de longa ação) a uma melhoria significativa da história natural da doença – seja pela diminuição da taxa de declínio do volume expiratório máximo no primeiro segundo (FEV_1), da taxa de exacerbações, ou mesmo da mortalidade (6,7,8,9,10).

As orientações da *Global Initiative for Chronic Obstructive Lung Disease* (GOLD) aconselham a associação de corticóides inalados ao tratamento regular com broncodilatador(es) de longa ação em doentes com FEV_1 inferior a 50% do valor previsto e/ou com exacerbações frequentes (duas ou mais agudizações por ano), que

correspondem aos doentes dos grupos C e D da última revisão da GOLD. O tratamento crónico com corticoterapia sistémica deve ser evitado (1).

As exacerbações associam-se a elevado consumo de recursos médicos (consultas, episódios de urgência e hospitalizações), a aceleração da deterioração funcional e a morte por DPOC. Nesses episódios, a administração de corticóides sistémicos tem demonstrado benefício - redução do tempo de internamento, do risco de recorrência precoce e de falência do tratamento - principalmente nas formas mais graves da doença. Contudo, ainda não há consenso estabelecido sobre as indicações precisas para a sua utilização, a dose recomendada, a via de administração ou a duração de tratamento. Atualmente, as recomendações da GOLD são a administração de 30 a 40 mg/dia de prednisolona *per os* durante 10 a 14 dias (1). Os próximos anos deverão permitir a aquisição de evidência científica que permita definir com maior rigor os diferentes fenótipos de DPOC e, em consequência, os grupos de doentes que mais beneficiarão da terapêutica anti-inflamatória.

Este estudo pretende avaliar se a prescrição de corticoterapia nos doentes internados por exacerbação de DPOC segue as recomendações recentes. Assim sendo, os objectivos deste trabalho são:

- avaliar os padrões de prescrição de corticoterapia em doentes internados com exacerbação de DPOC, no Hospital de Santo António;
- estimar a prevalência da prescrição de corticoterapia crónica em doentes com DPOC;
- confirmar a suspeita de sobreutilização de esteróides na DPOC e alertar os clínicos para esse facto, para os custos e para os riscos associados.

MATERIAIS E MÉTODOS

SELEÇÃO DA AMOSTRA

Neste estudo foi feita uma avaliação retrospectiva dos doentes internados nos serviços de Medicina do Hospital de Santo António com exacerbação de DPOC entre 1 de Janeiro e 30 de Junho de 2010. A amostra foi obtida por consulta às bases de dados informáticas do Centro Hospitalar do Porto, pesquisando os episódios de internamento com registo de diagnósticos codificados como 490 a 496 segundo a *International Classification of Diseases-9 (ICD-9)*, que correspondem aos códigos de DPOC e condições relacionadas. Esta listagem inicial continha 903 casos. Destes, foram excluídos todos aqueles em que o diagnóstico principal não tinha relação com a patologia respiratória. Da análise dos restantes episódios, selecionaram-se positivamente aqueles cujo internamento se deveu a exacerbação de DPOC. Visto não existir uma definição consensual de exacerbação de DPOC, foi tida em conta a definição apresentada pela GOLD, baseada exclusivamente na apresentação clínica do doente: "evento de início agudo caracterizado pelo agravamento dos sintomas respiratórios de base (dispneia, tosse e/ou expetoração) para além das variações diárias normais" (1).

INFORMAÇÃO CLÍNICA

A colheita de dados clínicos obedeceu a um formulário (Anexo I) que continha os seguintes parâmetros gerais:

- caracterização demográfica;
- provas funcionais respiratórias;
- terapêutica pré-exacerbação;
- terapêutica da exacerbação;
- terapêutica pós-exacerbação;
- e indicadores de evolução clínica.

Na *caracterização demográfica* foram registados o género, a idade, o *status* tabágico do doente na altura da exacerbação (fumador ativo, ex-fumador ou nunca fumador) e a sua carga tabágica total (quantificada em unidades maço-ano - UMA). Das *provas funcionais respiratórias*, recolheram-se dados relativos ao FEV_1, à capacidade vital forçada (FVC), e ao rácio FEV_1/FVC. Na *terapêutica prévia* à exacerbação e na *terapêutica proposta aquando da alta* hospitalar foram registados os fármacos prescritos relacionados com a DPOC: a corticoterapia (inalada ou oral), os $beta_2$-agonistas e/ou anticolinérgicos de curta

e/ou longa ação, as metilxantinas, os mucolíticos, a oxigenoterapia e a ventilação não invasiva. Nos indicadores de *evolução clínica* registou-se a duração do internamento e o resultado deste (alta e qual o seu destino, saída contra parecer médico, transferência para outra instituição ou falecido). Relativamente ao *episódio de exacerbação* os dados colhidos foram: data de internamento; gasimetria arterial na admissão (pH, PaO_2, FiO_2, e $PaCO_2$); via, dose e *timing* de administração dos corticóides no Serviço de Urgência (SU), bem como a restante terapêutica respiratória efetuada; via de administração, duração do tratamento e dose cumulativa dos corticóides durante o internamento, bem como a restante terapêutica respiratória efetuada; prescrições de antibioterapia ou oxigenoterapia; número de exacerbações no ano anterior; e se ocorreu readmissão hospitalar nas oito semanas subsequentes.

ANÁLISE ESTATÍSTICA

Os dados obtidos através da observação de variáveis qualitativas estão apresentados como frequência absoluta e/ou percentagem. Os resultantes da observação de variáveis quantitativas estão apresentados como média, mediana, valor máximo ou valor mínimo.

Na avaliação da existência de dependência entre duas variáveis qualitativas foi usado o teste do Qui-quadrado e o teste de McNemar. Foram usadas técnicas de simulação de Monte-Carlo sempre que as condições de aplicabilidade do teste do Qui-quadrado não se verificavam.

A significância da diferença entre médias de dois grupos foi avaliada com o teste t-Student para amostras independentes. Os pressupostos deste método estatístico, nomeadamente normalidade das distribuições e a homogeneidade de variâncias nos dois grupos foram avaliados, respetivamente, com o teste de Kolmogorov-Smirnov e com o teste de Levene.

Para o estudo estatístico foi utilizado o *software* SPSS (v. 19; SPSS Inc., Chicago, Illinois, USA). Consideraram-se estatisticamente significativos os testes com $p \leq 0.05$.

RESULTADOS

CARACTERIZAÇÃO DA AMOSTRA

No período de tempo analisado foram identificados 155 internamentos nos serviços de Medicina por exacerbação de DPOC, respeitantes a 131 doentes.

A população da amostra é maioritariamente do sexo masculino (77.9%) e os doentes têm idades compreendidas entre os 36 e os 97 anos (média de 73.2 anos). Os fumadores ativos constituem praticamente um terço da amostra (31.5%), os ex-fumadores metade (50.8%), e os nunca fumadores um pouco menos de um quinto (17.7%). Tendo em conta os fumadores ativos e os ex-fumadores, a carga tabágica média é de 73.1 UMA.

Apenas 96 doentes têm referência a provas funcionais respiratórias (PFR) nos registos clínicos. Destes, os resultados estão descritos em 76 doentes, o que permitiu aceder ao FEV_1 em 70 casos. Estratificando estes 76 doentes de acordo com a classificação da gravidade da obstrução ao fluxo aéreo proposta pela GOLD, 6.58% (5) dos doentes encontra-se no estadio GOLD 1, 34.21% (26) no GOLD 2, 46.05% (35) no GOLD 3, e 13.16% (10) no GOLD 4. Em média, o FEV_1 destes doentes é de 49.13%.

A duração média de internamento foi de 12.2 dias (com uma duração mínima de 2 dias e máxima de 55 dias). Dos 155 internamentos, a grande maioria (72.9%) teve alta com agendamento de Consulta Externa, 19.35% com encaminhamento para os Cuidados de Saúde Primários, e 0.65% foi referenciado para os Cuidados Continuados. Houve um caso de transferência para outra instituição, bem como uma saída contra parecer médico. Do total dos 155 internamentos houve 9 óbitos, correspondendo a 5.8% dos casos.

Cento e vinte e oito casos (82.6%) tinham tido apenas um ou nenhum internamento por exacerbação de DPOC no ano anterior ao episódio analisado e 27 (17.4%) tinham tido dois ou mais internamentos por exacerbação no ano anterior. Ocorreu readmissão hospitalar nas oito semanas subsequentes em 24 casos (16.4%).

TRATAMENTO DA DPOC ESTÁVEL

Dos 155 internamentos analisados, 3 não contêm dados referentes à terapêutica crónica efetuada antes do internamento. Dos 152 casos restantes, 81 doentes (53.3%) encontravam-se medicados cronicamente com corticóides inalados (51.9% com budesonido e 48.1% com fluticasona). Estratificando estes doentes por estadio

espirométrico, estavam prescritos corticóides inalados a 40% dos doentes no GOLD 1, 30.8% dos doentes no GOLD 2, 67.6% dos doentes no GOLD 3 e 66.7% dos doentes no GOLD 4 (Figura 1). Tendo em conta apenas o grau espirométrico, o facto dos doentes fazerem corticoterapia inalada parece ser independente ($\chi^2(3)=6.535$; $p=0.086$) do grau da obstrução. No entanto, juntando à classificação espirométrica a variável frequência de exacerbações no ano anterior, de forma a dividir os doentes em grupo A ou B versus C ou D da nova classificação da GOLD, a análise estatística inferencial permite concluir que existe um relação de dependência entre a administração de corticóides inalados e o grupo da DPOC ($\chi^2(1)=4.220$; $p=0.041$).

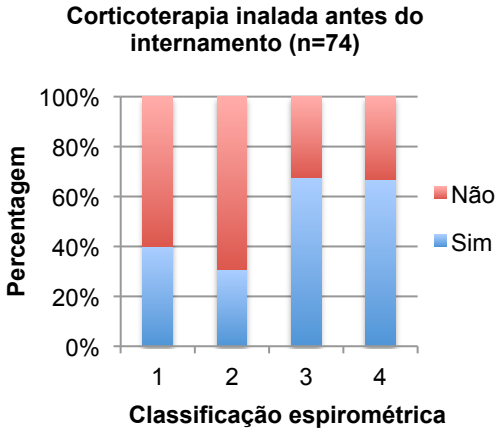


Figura 1 – Corticoterapia inalada antes do internamento conforme a classificação espirométrica. A prescrição de corticoterapia inalada não está relacionada com o grau de obstrução ($\chi^2(3)=6.535$; $p=0.086$).

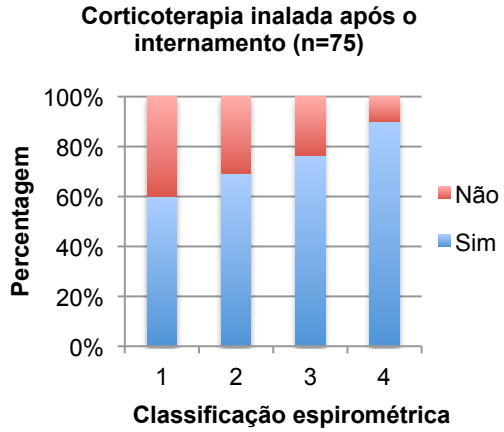


Figura 2 – Corticoterapia inalada após o internamento conforme a classificação espirométrica. Embora a percentagem de doentes medicados com corticoterapia inalada aumente com a gravidade da obstrução, esta diferença não é estatisticamente significativa ($\chi^2(3)=2.937$; $p=0.401$).

Para avaliar a terapêutica proposta aquando da alta hospitalar foram analisados 144 casos (dos 155 internamentos, 9 doentes faleceram e dois não continham informação quanto a esta variável). Destes, a 106 doentes (73.6%) foi prescrita corticoterapia inalada (budesonido em 60.4%, fluticasona em 38.7%, e beclometasona em 0.9% dos casos). Observa-se que, após o internamento, em todos os graus de obstrução aérea o número de doentes medicados com corticóides inalados é superior ao número de não medicados: foram prescritos corticóides inalados a 60% de doentes GOLD 1, 69.2% de GOLD 2, 76.5% de GOLD 3 e 90% de GOLD 4 (Figura 2). Também neste caso, aliando a classificação espirométrica à frequência de exacerbações no ano anterior, classificando então os doentes nos grupos A ou B e C ou D da nova classificação da GOLD, conclui-se

existir uma relação de dependência entre esta medicação e o grupo da DPOC ($\chi^2(1)=4.220$; p=0.040): 91.4% dos doentes nos grupos C e D foram medicados, sendo este valor de 75% nos grupos A e B.

Comparando a prescrição de corticoterapia inalada pré e pós-internamento, observou-se um aumento da prescrição em todos os graus espirométricos: 20% no GOLD 1, 38.4% no GOLD 2, 8.9% no GOLD 3 e 23.3% no GOLD 4.

Antes do internamento 13 doentes estavam medicados com corticóides inalados não estando concomitantemente medicados com broncodilatadores de longa ação; após o internamento, este esquema terapêutico verificou-se em 17 doentes.

Relativamente à corticoterapia sistémica, antes do internamento 12 doentes (dos quais 7 era devido a outras patologias: insuficiência suprarrenal crónica, arterite de células gigantes, artrite psoriática, ou púrpura trombocitopénica idiopática) faziam corticóides orais cronicamente. Após o internamento apenas 8 doentes foram medicados com corticoterapia oral, todos devido a essas patologias (foi diagnosticada de novo um caso de insuficiência suprarrenal); nenhum doente manteve corticoterapia sistémica crónica como tratamento da DPOC.

A restante terapêutica respiratória efetuada pelos doentes, tanto antes como após o internamento, está descrita na Tabela I.

Tabela I - Restante terapêutica crónica

	Antes do internamento % (n=152)	Após o internamento % (n=144)	Diferença %
SABA	34.2	40.3	6.1
LABA	48.0	65.3	17.3
SAMA	34.2	39.6	5.4
LAMA	28.3	45.8	17.5
Metilxantinas	19.7	23.6	3.9
OLD	46.7	46.5	-0.2
VNI	2.0	4.2	2.2
Mucolíticos	12.5	14.6	2.1

* SABA: $beta_2$-agonista de curta ação; LABA: $beta_2$-agonista de longa ação; SAMA: anticolinérgico de curta ação; LAMA: anticolinérgico de longa ação; OLD: oxigenoterapia de longa duração; VNI: ventilação não invasiva

TRATAMENTO DA EXACERBAÇÃO DE DPOC

SERVIÇO DE URGÊNCIA

Dos 155 internamentos analisados, 3 não continham informações quanto à terapêutica efetuada no SU. Dos restantes 152 internamentos, foi efetuada corticoterapia sistémica (PO ou EV) em 53.3% dos casos (81 doentes). Destes, em 96.3% (78 doentes) a administração dos corticóides foi por via endovenosa, 2.5% (2 doentes) foram medicados tanto com corticóides orais como endovenosos, sendo que em apenas 1.2% (1 caso) a administração foi exclusivamente por via oral. Os diferentes fármacos utilizados estão descritos na Tabela II. Quanto ao tempo de espera até à primeira administração de corticoterapia sistémica, a mediana foi de 53 minutos (com um mínimo de 17 minutos e um máximo de 597 minutos). A dose mediana dos corticóides administrados por via endovenosa foi de 50 mg e por via oral de 40 mg. No entanto, enquanto na administração oral a amplitude foi de 30 a 40 mg, na administração endovenosa foi de 25 a 1300 mg.

Tabela II - Corticoterapia sistémica no Serviço de Urgência

	Doentes medicados com corticoterapia sistémica no SU % (n) (n=81)
Corticoterapia EV, % (n)	
Hidrocortisona	72.9 (59)
Metilprednisolona	17.3 (14)
Prednisolona	1.2 (1)
Hidrocortisona + Metilprednisolona	4.9 (4)
Total	96.3 (78)
Corticoterapia EV + PO, % (n)	
Hidrocortisona EV + Prednisolona PO	2.5 (2)
Total	2.5 (2)
Corticoterapia PO, % (n)	
Prednisolona	1.2 (1)
Total	1.2 (1)

Se nos doentes com obstrução aérea menos grave predomina a não utilização de corticóides sistémicos, nos estadios mais avançados acontece o contrário. No entanto, a relação entre a administração de corticóides no SU ($\chi^2(3)=2.069$; $p=0.558$) e o grau espirométrico de DPOC não é significativa. Também não se observa qualquer relação entre a medicação crónica prévia com corticóides inalados e a prescrição de corticóides

sistémicos no SU ($\chi^2(1)=0.000$; p=1.000). Quanto ao número de exacerbações no ano anterior, também não existe dependência significativa entre esta variável e a medicação com corticóides sistémicos no SU ($\chi^2(1)=1.406$; p=0.236).

À admissão no SU, o pH médio foi de 7.382 (n=142), o rácio PaO_2/FiO_2 médio de 233 (n=145) e o valor médio da $PaCO_2$ de 53.3 mmHg (n=146). Não se observam diferenças estatisticamente significativas entre os doentes medicados e os não medicados com corticoterapia sistémica no que respeita a estas três variáveis, não havendo portanto, relação entre a presença de insuficiência respiratória, hipercapnia ou acidemia e a prescrição de corticoterapia sistémica no SU. Para o pH, o grupo medicado apresentou um valor médio insignificantemente superior ao do grupo não tratado (7.37 versus 7.38; t(138)=0.134; p=0.715). No que respeita ao rácio PaO_2/FiO_2 o grupo medicado apresentou uma média de 228.9 e o não medicado 236.6 (t(140)=0.683; p=0.410). Quanto à $PaCO_2$ as médias foram semelhantes nos dois grupos (52.4 versus 53.6; t(141)=0.169; p=0.682).

A corticoterapia inalada foi prescrita no SU em apenas 48 dos 152 casos (31.6%). O fármaco utilizado foi sempre budesonido, numa dose mediana de 200 µg. Dos doentes medicados com corticoterapia inalada, 77.1% (37 em 48) também foram medicados com corticoterapia sistémica.

A restante medicação respiratória efetuada no SU encontra-se na Tabela III.

Tabela III - Restante terapêutica respiratória no SU

	Restante terapêutica no SU % (n) (n=152)
SABA	5.9 (9)
SABA + SAMA	64.5 (98)
AC, SABA + SAMA	5.9 (9)
SABA + SAMA, MX	2.6 (4)
AC, SABA + SAMA, MX	0.7 (1)
Nenhum destes	20.4 (31)

* SABA: $beta_2$-agonista de curta ação; SAMA: anticolinérgico de curta ação; AC: acetilcisteína; MX: metilxantina.

INTERNAMENTO

Durante o internamento, foi prescrita corticoterapia sistémica em 100 dos 155 episódios (64.5%). Em 54% destes a via de administração foi exclusivamente oral, em 42% foram utilizadas tanto a via oral como endovenosa, e em 4% a corticoterapia foi unicamente endovenosa (Tabela IV).

Tabela IV - Corticoterapia sistémica no internamento

	Doentes medicados com corticoterapia sistémica no internamento % (n) (n=100)
Corticoterapia PO, % (n)	
Hidrocortisona	1 (1)
Prednisolona	53 (53)
Total	54 (54)
Corticoterapia PO + EV, % (n)	
Prednisolona PO + Hidrocortisona EV	8 (8)
Prednisolona PO + Metilprednisolona EV	26 (26)
Prednisolona PO + Prednisolona EV	3 (3)
Metilprednisolona PO + Metilprednisolona EV	1 (1)
Hidrocortisona PO + Prednisolona PO + Metilprednisolona EV	1 (1)
Hidrocortisona PO + Prednisolona PO + Prednisolona EV	1 (1)
Prednisolona PO + Hidrocortisona EV + Metilprednisolona EV	1 (1)
Prednisolona PO + Metilprednisolona EV + Prednisolona EV	1 (1)
Total	42 (42)
Corticoterapia EV, % (n)	
Hidrocortisona	1 (1)
Metilprednisolona	3 (3)
Total	4 (4)

A dose diária média de corticoterapia sistémica foi de 78.4 mg e a dose cumulativa média de 397.8 mg. Dos 100 doentes medicados com corticoterapia sistémica, 50% fizeram uma dose diária média superior a 40 mg, 26% uma dose média de 30 a 40 mg, e 24% uma dose inferior a 30 mg. Comparando as vias de administração (Tabela V), observa-se que a dose diária média administrada por via endovenosa é significativamente superior à administrada por via oral (31.8 mg na via oral versus 104.0 mg na via endovenosa, $p<0.001$). Quanto à duração de tratamento, a corticoterapia PO (n=96) foi prescrita em média durante 7.9 dias (com 75% dos doentes a fazerem corticoterapia sistémica por menos de 10 dias, 16.7% durante 10 a 14 dias, e 8.3% por mais de 14 dias), enquanto

que a corticoterapia EV (n=46) teve uma duração média de 3.3 dias.

Tabela V - Doses e duração de corticoterapia no internamento por via de administração

		Corticoterapia PO (n=96)	Corticoterapia EV (n=46)
Duração (dias)	Média	7.9	3.3
	Máximo	43	11
	Mínimo	1	1
	Mediana	7	2.5
Dose cumulativa (mg)	Média	231	382.7
	Máximo	2030	1875
	Mínimo	20	25
	Mediana	200	204.7
Dose diária (mg)	Média	31.8	104
	Máximo	72.7	312.5
	Mínimo	6.3	25
	Mediana	31.9	78.1

Observa-se que, entre os doentes com GOLD 1, a prescrição de corticoterapia sistémica ocorre em cerca de 50% dos casos. Nos restantes três estadios espirométricos a percentagem de doentes medicada foi superior à de não medicados, sendo esta diferença mais evidente à medida que a gravidade da obstrução aumenta. Apesar das diferenças observadas, a análise estatística inferencial não valida a existência de dependência entre a administração de corticoterapia sistémica durante o internamento e o grau de obstrução ($\chi^2(3)=3.851$; $p=0.278$).

Relativamente à relação entre o número de exacerbações no ano anterior e a prescrição de corticóides sistémicos no internamento constata-se uma relação estatisticamente significativa entre estas variáveis ($\chi^2(1)=4.111$; $p=0.043$). Dos 100 doentes medicados com corticóides sistémicos no internamento, 22 (22%) tinham tido duas ou mais exacerbações no ano anterior, enquanto que dos 55 doentes aos quais não foi prescrita corticoterapia sistémica apenas 5 (9.1%) tinham tido duas ou mais exacerbações durante esse período.

Observa-se que 77.5% dos doentes que efetuaram corticoterapia sistémica no SU também a efetuaram durante o internamento, enquanto que nos casos em que não tinha sido prescrita no SU, apenas 50% a fez posteriormente no internamento: existe uma

relação de dependência estatisticamente significativa ($\chi^2(1)=12.512$; p=0.001) entre a administração de corticoterapia no SU e no internamento.

Em termos de corticoterapia inalada, esta foi prescrita em 117 dos 155 internamentos (75.5%), numa dose diária média de 1522 µg, com uma duração média de 9.7 dias, para uma dose cumulativa média de 16081 µg. Dos doentes medicados com corticoterapia inalada, 68.4% (80) também foram medicados com corticoterapia sistémica.

A restante terapêutica respiratória efetuada durante o internamento é apresentada na Tabela VI.

Tabela VI - Restante terapêutica respiratória no internamento

	Restante terapêutica no internamento % (n) (n=155)
SAMA	1.3 (2)
SABA + SAMA	20.0 (31)
AC, SABA	49.7 (77)
SABA + SAMA, MX	7.1 (11)
AC, SABA + SAMA, MX	20.0 (31)
AC, SABA	0.6 (1)
AC, SAMA, MX	0.6 (1)
Nenhum destes	0.6 (1)

* SAMA: anticolinérgico de curta ação; SABA: beta$_2$-agonista de curta ação; AC: acetilcisteína; MX: metilxantina.

Dos 155 internamentos, 115 (74.2%) necessitaram de suplementação de oxigénio sem suporte ventilatório; 36 (23.4%) foram submetidos a ventilação não invasiva e quatro (2.6%) a ventilação invasiva em algum período do internamento. Relativamente à antibioterapia, foi prescrita em 94.8% (147) dos casos, tendo havido isolamento de agente infecioso em 26.5% (39) casos.

DISCUSSÃO

O papel da corticoterapia na DPOC, tanto na fase estável como nas suas exacerbações, continua a ser um tema polémico na comunidade científica.

Na DPOC estável, os estudos existentes têm sugerido benefício no uso de corticóides inalados, principalmente quando combinados com broncodilatadores de longa ação, devendo ser considerados no tratamento da DPOC moderada a severa (9,10). Baseado nesta evidência, a GOLD recomenda a prescrição de corticoterapia inalada associada a broncodilatadores inalados de ação longa (beta$_2$-agonistas ou anticolinérgicos) apenas aos doentes dos grupos C e D, que correspondem aos doentes com um FEV_1< 50% do valor previsto (GOLD 3 e 4 da classificação da severidade da obstrução do fluxo aéreo) e naqueles que, mesmo com graus inferiores de obstrução, tenham duas ou mais exacerbações por ano (1).

Os resultados deste estudo demonstram que, embora exista uma relação de dependência entre a prescrição de corticoterapia inalada e a gravidade da DPOC (categorizando os doentes utilizando a nova classificação da GOLD em grupos A ou B versus C ou D), um número significativo de doentes dos grupos A e B da GOLD estão medicados com corticóides inalados. Antes do internamento, 40% dos GOLD 1 e 30.8% GOLD 2 fazia corticoterapia inalada como tratamento crónico. Estas percentagens aumentam, quando avaliamos a medicação proposta aquando da alta hospitalar, para 60% e 69.2% respetivamente. Estes dados mostram não só uma tendência para a utilização de corticóides inalados em fases demasiado precoces da doença, como também uma tendência para ”reforçar” com corticoterapia a terapêutica crónica após uma exacerbação.

Nos doentes com indicação para corticoterapia inalada crónica, considerando a classificação espirométrica, verificou-se que esta não estava prescrita em 32.3% antes do internamento e 23.5% após o internamento nos doentes com GOLD 3, e em 33.3% e 10% antes e após o internamento, respetivamente, nos doentes com GOLD 4. Poder-se-á concluir que alguns dos doentes que mais beneficiariam da introdução de corticóides inalados no seu regime terapêutico estão a ser privados da sua prescrição.

Apesar da evidência científica defender que, na DPOC, a corticoterapia inalada só deve ser prescrita em associação com broncodilatadores de longa ação (1,3,4), detetou-se que

praticamente um sexto dos doentes medicados com corticóides inalados não estava medicado com beta$_2$-agonistas ou anticolinérgicos de longa ação.

Embora em número reduzido (3.29%), nota-se que ainda existem doentes medicados cronicamente com corticóides sistémicos para tratamento da DPOC, não obstante toda a evidência contra o seu uso crónico na doença estável (1). Após o internamento, este "erro" de prescrição foi corrigido em todos os casos, com exceção daqueles que os faziam por outras patologias.

No tratamento da exacerbação da DPOC, tem sido demonstrado que a administração de corticóides sistémicos contribui para uma melhoria clínica e espirométrica, bem como para a diminuição da falência terapêutica e da duração do internamento (11,12,13). As principais questões sobre a sua utilização prendem-se com a via de administração, a dose e a duração de tratamento.

Em claro contraste com as recomendações das principais *guidelines* (1,4), a grande maioria dos doentes neste estudo foi tratada com corticóides administrados por via endovenosa, pelo menos na fase inicial da estadia hospitalar. Embora isto seja uma prática corrente em muitos hospitais, a administração endovenosa de corticoterapia parece não estar associada a qualquer benefício na taxa de falência terapêutica, duração de internamento, na melhoria da sintomatologia ou nos valores espirométricos, comparativamente à administração oral (14,15). Tendo em conta que esta é mais cómoda, menos dispendiosa e habitualmente bem tolerada e que a absorção de corticosteróides pelo tubo digestivo é rápida e a biodisponibilidade quase total (16), deve ser preferida no tratamento das exacerbações de DPOC (1,4).

Este estudo demonstra ainda a existência de grande heterogeneidade na dosagem prescrita de corticóides sistémicos: por via oral houve uma amplitude da dose diária média de 6.3 mg a 72.7 mg; por via endovenosa de 25 mg a 312.5 mg. As *guidelines* aconselham a utilização de uma dose diária de 30 a 40 mg de prednisolona (ou dose equivalente de outro corticóide) (1,4). Tendo em conta estes valores, foi prescrita, em média, uma dose demasiado elevada a 50% dos doentes e doses demasiado baixas a 24%. Um estudo de Lindenauer et al sugere que a corticoterapia sistémica em doses elevadas (120 a 800 mg de equivalente de prednisolona) não está associada a um maior benefício clínico que doses baixas ou moderadas (20 a 80 mg de equivalente de prednisolona), tendo também observado que a prescrição de doses elevadas estava

associada à sua administração por via endovenosa (14). Os resultados do presente estudo estão de acordo com esses dados (a dose diária média administrada por via endovenosa foi de 104.0 mg vs 31.8 mg quando administrado *per os*).

Niewoehner et al concluíram não existir qualquer vantagem num tratamento de oito semanas comparativamente a um de duas semanas (13). Por outro lado, Sayiner et al sugeriram haver maior benefício com uma terapêutica de 10 dias do que com uma de três dias (17). Assim sendo, os dados disponíveis atualmente apontam para uma duração ótima de tratamento com corticóides sistémicos entre 10 a 14 dias, duração preconizada nas *guidelines* (1,4). Os resultados deste trabalho demonstram que em 75% dos doentes não é cumprida a duração de tratamento recomendada e em 8.3% a duração recomendada é excedida.

Perante estes resultados, impõe-se uma reflexão sobre a discrepância entre as recomendações internacionais e a prática clínica. Existem inúmeras hipóteses, entre elas a crença dos clínicos de que a administração de um fármaco em altas doses e por via endovenosa garante maior eficácia de forma mais célere. Admite-se ainda algum grau de desconhecimento da farmacocinética dos corticóides. Propõe-se que estas razões sejam alvo de estudo, de forma a poder definir a melhor estratégia para corrigir práticas não condizentes com a evidência científica.

Este estudo tem algumas limitações, a principal das quais decorrendo do seu próprio desenho: tratando-se de um estudo observacional retrospetivo, a informação clínica utilizada para a criação da base de dados baseou-se em registos efetuados por profissionais de saúde aquando do tratamento dos doentes, não parametrizados para fins científicos. Em consequência disto, encontraram-se por vezes omissões de registo de dados relativos a algumas das variáveis estudadas.

O desconhecimento de algumas das circunstâncias clínicas que motivaram as decisões terapêuticas - nomeadamente, quanto à via de administração - limita a formulação de juízos críticos sobre as terapêuticas implementadas. Como exemplo, embora não se tenha observado uma correlação entre a prescrição de corticoterapia no SU e a severidade do quadro refletida na gravidade do compromisso funcional respiratório sugerida pelos dados da gasimetria arterial (presença de insuficiência respiratória, hipercapnia e/ou acidemia), estas escolhas podem ter sido condicionadas por fatores não descritos.

Outra limitação do estudo prende-se com o facto de, atualmente, o diagnóstico de exacerbação ser puramente baseado nas manifestações clínicas, sendo portanto puramente subjetiva, sem nenhum dado quantitativo. Tendo em conta que a seleção dos casos da amostra foi baseada nas descrições e nos diagnósticos efetuados por inúmeros médicos diferentes, poderá ter ocorrido algum enviesamento da população estudada. O tamanho reduzido da amostra constitui também uma limitação importante.

Deste estudo pode concluir-se que, num número significativo de casos, as recomendações atuais quanto à prescrição de corticoterapia na DPOC não são implementadas na prática clínica. Estas conclusões estão de acordo com outros estudos realizados em diversos países, que comprovaram a baixa concordância entre as *guidelines* internacionais e a prática clínica no tratamento tanto da DPOC estável como das exacerbações (18,19,20).

Não pode deixar de ser sublinhado que cada caso é único, e que as *guidelines* são apenas linhas de orientação gerais para o tratamento dos doentes. Como tal, não são estritamente aplicáveis a cada situação individual. No entanto, o presente estudo permite alertar os médicos e os restantes profissionais de saúde para o risco de perpetuação de hábitos de prescrição questionáveis.

AGRADECIMENTOS

Ao meu orientador, Dr. Pedro Leuschner, pelo seu apoio, a sua total disponibilidade e o seu saber na orientação deste trabalho.

À Dra. Sandra Ramos pela sua colaboração.

REFERÊNCIAS

1. Global Strategy for the Diagnosis, Management and Prevention of COPD, Global Initiative for Chronic Obstructive Lung Disease (GOLD) 2011. Available from: http://www.goldcopd.org/

2. World Health Organization – Programmes and projects – Chronic respiratory diseases – Chronic Obstructive Pulmonary Disease (COPD) - Burden of COPD: http://www.who.int/respiratory/copd/burden/en/index.html (acedido a 28 de Maio de 2012)

3. Qaseem A, Wilt TJ, Weinberger SE, Hanania NA, Criner G, van der Molen T, et al. Diagnosis and Management of Stable Chronic Obstructive Pulmonary Disease: A Clinical Practice Guideline Update from the American College of Physicians, American College of Chest Physicians, American Thoracic Society, and European Respiratory Society. Ann Intern Med 2011 Aug 2;155(3):179-91.

4. Celli BR, MacNee W. Standards for the diagnosis and treatment of patients with COPD: a summary of the ATS/ERS position paper. Eur Respir J 2004 Jun; 23(6):932-46.

5. Bourbeau J, Rouleau MY, Boucher S. Randomised controlled trial of inhaled corticosteroids in patients with chronic obstructive pulmonary disease. Thorax 1998 Jun;53(6):477-82

6. Celli BR, Thomas NE, Anderson JA, Ferguson GT, Jenkins CR, Jones PW, et al. Effect of pharmacotherapy on rate of decline of lung function in chronic obstructive pulmonary disease: results from the TORCH study. Am J Respir Crit Care Med 2008 Aug 15;178(4):332-8.

7. 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.

8. Macie C, Wooldrage K, Manfreda J, Anthonisen NR. Inhaled corticosteroids and mortality in COPD. Chest 2006 Sep;130(3):640-6.

9. 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.

10. Highland KB, Strange C, Heffner JE. Long-term effects of inhaled corticosteroids on FEV1 in patients with chronic obstructive pulmonary disease: a meta-analysis. Ann Intern Med 2003 Jun 17;138(12):969-73.

11. Quon BS, Gan WQ, Sin DD. Contemporary management of acute exacerbations of COPD: a systematic review and metaanalysis. Chest 2008 Mar;133(3):756-66.

12. Singh JM, Palda VA, Stanbrook MB, Chapman KR. Corticosteroid therapy for patients with acute exacerbations of chronic obstructive pulmonary disease: a systematic review. Arch Intern Med 2002 Dec 9-23;162(22):2527-36.

13. Niewoehner DE, Erbland ML, Deupree RH, Collins D, Gross NJ, Light RW, et al, for the Department of Veterans Affairs Cooperative Study Group. Effect of systemic glucocorticoids on exacerbations of chronic obstructive pulmonary disease. N Engl J Med 1999 Jun 24;340(25):1941-7.

14. Lindenauer PK, Pekow PS, Lahti MC, Lee Y, Benjamin EM, Rothberg MB. Association of corticosteroid dose and route of administration with risk of treatment failure in acute exacerbation of chronic obstructive pulmonary disease. JAMA 2010 Jun 16;303(23):2359-67.

15. de Jong YP, Uil SM, Grotjohan HP, Postma DS, Kerstjens HAM, van den Berg JW. Oral vs IV prednisolone in the treatment of COPD exacerbations: a randomized, controlled, double-blind study. Chest 2007 Dec;132(6):1741-7.

16 – Al-Habet S, Rogers HJ. Pharmacokinetics of intravenous and oral prednisolone. Br J Clin Pharmacol 1980 Nov;10(5):503-8.

17 – Sayiner A, Aytemur ZA, Cirit M, Unsal I. Systemic glucocorticoids in severe exacerbations of COPD. Chest 2001 Mar;119(3):726-30.

18 – Corrado A, Rossi A. How far is real life from COPD therapy guidelines? An Italian observational study. Respir Med 2012 Jul;106(7):989-97 “in press”. Epub 2012 Apr 5.

19 – Jebrak G, pour Initiatives BPCO. Recommandations et prise en charge de la BPCO en France: les recommandations sur la prise en charge de la BPCO ne sont pas suivies dans la vraie vie! Rev Mal Respir 2010;27(1):11-8.

20 – Bourbeau J, Sebaldt RJ, Day A, Bouchard J, Kaplan A, Hernandez P, et al. Practice patterns in the management of chronic obstructive pulmonary disease in primary practice: the CAGE study. Can Respir J 2008;15(1):13-9.

ANEXO I

Formulário para Recolha de Dados dos Processos Clínicos

Caracterização Demográfica
Sexo: Idade: Tabagismo: UMA:

Exacerbação
Data de internamento: Exacerbações ano ant.:
Reentrada:

GSA à admissão - pH PaO_2 $PaCO_2$ FiO_2

SU: Acetilcisteina 600mg PO
Aminofilina 240mg EV
B. ipratrópio 250mcg inal
Budesonido mcg inal
Combivent (0.5+2.5) 5mcg inal
Hidrocortisona mg EV
Metilprednisolona mg EV
Prednisolona mg PO
Salbutamol 0.5% inal

Internamento: Acetilcisteina 600mg
Aminofilina 240mg
B. ipratrópio 500ug
B. ipratrópio + Salbutamol 0.5mg
Budesonido ug
Hidrocortisona mg
Metilprednisolona mg
Prednisolona mg
Teofilina 125 mg

Antibioterapia: isolado:
Oxigenoterapia:

Indicadores de Evolução Clínica:
- Duração do internamento:
- Resultado do internamento:

Tratamento Pré-Exacerbação
- Corticoterapia:
- Broncodilatadores:
- Oxigenoterapia:
- Outros:

Tratamento Pós-Exacerbação
- Corticoterapia:
- Broncodilatadores:
- Oxigenoterapia:
- Outros:

Provas Funcionais Respiratórias
FEV_1: FVC: FEV_1/FVC: