

S. Spencer
P. M. A. Calverley
P. S. Burge
P. W. Jones

Impacto da prevenção das exacerbações na deterioração do estado de saúde na DPOC

Impact of preventing exacerbations on deterioration of health status in COPD

Resumo

A Doença Pulmonar Obstrutiva Crónica é uma doença complexa caracterizada por uma obstrução parcialmente reversível das vias aéreas, redução progressiva da função pulmonar, exacerbações recorrentes e compromisso de qualidade de vida. A relação entre o estado de saúde e as exacerbações está bem estabelecida: um mau estado de saúde está associado a uma maior frequência de exacerbações, de hospitalizações e mortalidade. Estudos recentes demonstraram que os corticosteróides inalados não têm efeito, ou este é diminuto, no declínio do FEV₁, mas reduzem o número e gravidade das exacerbações e, desta forma, a deterioração do estado de saúde. Embora pareça haver uma associação entre as exacerbações e o estado de saúde, o seu mecanismo não está ainda esclarecido. Por outro lado, não há uma evidência directa que a diminuição do número de intercorrências melhore o estado de saúde.

O objectivo do presente estudo foi reavaliar os dados obtidos pelo ISOLDE – *Inhaled Steroids in Obstructive Pulmonary Lung Disease in Europe*, utilizando modelos estatísticos para avaliar a existência de uma relação directa entre a frequência das exacerbações e a

deterioração do estado de saúde e se a influência do propionato de fluticasona neste resulta do seu efeito sobre o número de exacerbações.

Trata-se de um estudo randomizado, multicêntrico, duplamente cego, controlado com placebo, envolvendo fumadores e ex-fumadores com idade compreendidas entre os 40 e os 75 anos com o diagnóstico de DPOC.

O *St. George's Respiratory Questionnaire* (SGRQ) é um questionário supervisionado, utilizado especificamente nos doentes com patologia das vias aéreas. É constituído por 50 itens com uma pontuação total de 0-100, correspondendo o zero a um estado de saúde óptimo e cem a mau, podendo uma diferença de 4 pontos ser clinicamente significativo. Trata-se de uma medida válida da deterioração clínica do doente com obstrução crónica das vias aéreas e da resposta às alterações terapêuticas, bem como um factor preditivo de mortalidade na DPOC.

Os doentes foram randomizados, administrando 500 mg de propionato de fluticasona 2 vezes por dia ou placebo utilizando um inalador pressurizado doseável e um *spacer*. Foi permitido o uso de salbutamol e brometo de ipatrópio, quando necessário.

O questionário SGRQ foi preenchido individualmente após o período de *run-in*, com uma periodicidade semestral durante 3 anos na presença ou não de exacerbações. Exacerbação foi definida como uma intercorrência respiratória requerendo tratamento com antibióticos ou corticosteróides orais. Foram avaliados 613 doentes com DPOC moderadamente grave ao longo de 3 anos. A taxa de exacerbações foi calculada como o número de agudizações por ano. Os doentes foram divididos em três grupos, de acordo com o número de exacerbações: nenhuma; pouco frequente ($< 1,65$ exac./ano); frequente ($> 1,65$ exac./ano).

A gravidade da DPOC foi classificada de acordo com os critérios da *American Thoracic Society*: ligeira (FEV_1 pós-broncodilatador $\geq 50\%$ do previsto) e moderada a grave (FEV_1 pós-broncodilatador $< 50\%$ do previsto).

A proporção de fumadores e ex-fumadores não diferiu nos grupos com ou sem exacerbações, tendo apresentado, no entanto, o sexo masculino menor número de agudizações. O FEV_1 basal foi significativamente menor nos doentes que apresentaram posteriormente exacerbações, o mesmo sucedendo ao *score* basal do SGRQ. Para determinar se a relação entre o *score* do SGRQ e a frequência de exacerbações foi influenciada pela gravidade da DPOC, esta comparação foi repetida utilizando o FEV_1 como variável independente. O *score* basal do SGRQ foi significativamente superior nos doentes com obstrução grave, mas não se verificou uma relação estatisticamente significativa entre a gravidade da doença e a frequência de exacerbações e o *score* do SGRQ.

O FEV_1 basal foi significativamente inferior

nos doentes com exacerbações frequentes, verificando-se o inverso com a pontuação do SGRQ. Não houve diferença estatisticamente significativa quando considerado o sexo, idade e hábitos tabágicos entre os grupos com ou sem exacerbações.

Nos doentes sem agudizações observou-se um aumento de 2 pontos SGRQ por ano, enquanto na presença de exacerbações foi de 2,6 pontos por ano. Esta diferença não foi influenciada pela gravidade de base da doença (critérios ATS). Nos doentes com uma ou mais agudizações a deterioração foi mais rápida do que na ausência de exacerbações.

Nos doentes sem intercorrências, o FEV_1 decaiu 50 ml/ano e nos outros indivíduos cerca de 55 ml/ano, o que não foi estatisticamente significativo.

Para esclarecer a relação entre a determinação do estado de saúde, declínio do FEV_1 e frequência de exacerbações, os autores efectuaram uma análise multivariável, sendo as alterações do *score* do SGRQ a variável dependente. Neste modelo, a frequência de exacerbações relacionou-se significativamente com o aumento da pontuação do SGRQ.

Esta análise revelou que o número de agudizações e o declínio do FEV_1 estão relacionados de forma independente com a deterioração do *score* total do SGRQ. A frequência das exacerbações e a diminuição do FEV_1 foram determinantes na mesma.

O efeito do propionato de fluticasona no estado de saúde dos doentes com DPOC pode ser, assim, atribuído à diminuição do número de agudizações, visto haver uma relação entre este e a pontuação total do SGRQ.

Comentário

O presente estudo mostra que o declínio do FEV₁ e a frequência de exacerbações são dois factores independentes que conduzem à deterioração do estado de saúde na DPOC. No entanto, é de referir que doentes que não apresentavam agudizações no período referido revelaram deterioração do estado de saúde, mesmo tendo em consideração o declínio do FEV₁.

O benefício das doses elevadas de corticosteróides inalados parece estar relacionado com o seu efeito na frequência de exacerbações. Um estudo anterior efectuado por Seemungal e colaboradores demonstra a associação entre o estado de saúde e a frequência de exacerbações no ano anterior, mas não conseguiu estabelecer a sua causalidade. Os efeitos de uma intercorrência infecciosa na DPOC persiste durante um período ≥ 3 meses após o episódio agudo. Este longo período de recuperação podia explicar a associação observada por Seemungal: doentes com exacerbações frequentes poderiam estar na fase de recuperação quando foi efectuado o SGRQ. Pelo contrário, os autores do presente estudo puderam avaliar o grau de deterioração do estado de saúde ao longo de 3 anos através de múltiplas determinações e mostraram que esta estava relacionada com a taxa média de agudizações nesse período. Isto sugere que as exacerbações têm um efeito cumulativo no estado de saúde.

No entanto, o estudo actual não consegue identificar o mecanismo desta associação. Pode-se especular sobre se o doente não recupera completamente da agudização. Contudo, não são referidos pormenores sobre a sua duração. No entanto, um doente que tem um ou mais episódios agudos ao longo

de 6 meses apresenta uma capacidade de recuperação inferior em relação aos indivíduos que não tiveram nenhuma agudização.

O estudo revelou uma maior deterioração clínica nos doentes com exacerbações frequentes. A evidência sugere que este facto pode ter um efeito cumulativo no estado de saúde. Os achados dos autores complementam os dados de estudos recentes que revelam que as exacerbações têm um efeito pequeno mas cumulativo no declínio do FEV₁. Não se sabe, no entanto, se isto é um facto comum a todos os doentes ou apenas de um subgrupo cuja função pulmonar não recupera completamente após as agudizações. Assim, verifica-se que as exacerbações frequentes estão associadas a uma deterioração acelerada do estado de saúde.

Por este motivo, as terapêuticas que reduzem o seu número, como os corticosteróides inalados, podem modificar o prognóstico da DPOC.

Palavras-chave: DPOC, exacerbação, estado de saúde, qualidade de vida.

O declínio do FEV₁ e a frequência de exacerbações são dois factores independentes que conduzem à deterioração do estado de saúde na DPOC

As exacerbações têm um efeito pequeno mas cumulativo no declínio do FEV₁ (...) As terapêuticas que reduzem o seu número, como os corticosteróides inalados, podem modificar o prognóstico da DPOC

Mensagem

- Exacerbações frequentes estão associadas a um pior *score* basal do SGRQ e a uma deterioração mais rápida do estado de saúde na DPOC;
- A frequência de exacerbações e o declínio do FEV₁ estão relacionadas, de forma independente com o agravamento do *score* do SGRQ;
- O efeito benéfico de doses elevadas de corticosteróides inalados na

deterioração do estado de saúde na DPOC parece resultar da redução do número de exacerbações.

Bibliografia

Burge PS, Calverley PMA, Jones PW, Spencer S, Andersom SA, 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* 2002; 320: 1297-1303

Global strategy for the diagnosis, management and prevention of Chronic Obstructive Pulmonary Disease. NHLBI/WHO Workshop Report, 2001

Jones PW, Willits LR, Burge PS, Calverley PMA - The influence of disease severity and the effect of fluticasone propionate on COPD exacerbations of the ISOLDE study. *Eur Respir J* 2003; 21: 68-73

Seemungal TAR, Donaldson GC, Paul EA, Bestall JC, Jefferies DJ, Wedzicha JA. Effect of exacerbation on quality of life in patients with Chronic Obstructive Pulmonary Disease. *Am J Resp Crit Care Med* 1998; 157: 1418-1422.

Fátima Caeiro
05.05.22