

Powrie DJ
Wilkinson TMA
Donaldson GC
Jones P
Skrine K
Viel K
Kesten S and Wedzicha

Efeito do tiotrópio na expectoração e nos marcadores inflamatórios séricos e exacerbações da DPOC

Effect of tiotropium on sputum and serum inflammatory markers and exacerbations in COPD

Resumo

A doença pulmonar obstrutiva crónica (DPOC) é uma doença inflamatória das vias aéreas, determinando um declínio progressivo e irreversível da função pulmonar.

As agudizações da DPOC caracterizam-se por agravamento de sintomatologia, deterioração da função pulmonar e aumento da inflamação das vias aéreas. Constituem a maior causa de morbidade e mortalidade, tendo implicações importantes no tratamento desta patologia.

Os doentes com maior número de exacerbações têm pior qualidade de vida, ficando, muitas vezes, limitados ao domicílio e apresentando maior taxa de mortalidade. O número elevado de exacerbações está relacionado com um maior declínio da função pulmonar e uma inflamação das vias aéreas mais acentuada nos períodos de estabilidade. Assim, reduzir o número de exacerbações constitui um claro objectivo do maneuseamento da DPOC.

O tiotrópio é um broncodilatador anticolinérgico inalado. Numerosos estudos demonstraram uma melhoria do VEMS, CVF e volumes pulmonares, da qualidade de vida e da capacidade de exercício em doentes tratados com este fármaco, bem como uma

diminuição do número de agudizações, internamentos e recurso a cuidados médicos.

Os autores do presente estudo procuraram demonstrar que o tiotrópio pode reduzir a inflamação das vias aéreas, condicionando uma redução da frequência de exacerbações.

O objectivo deste trabalho foi avaliar, em primeira instância, o efeito do tiotrópio inalado nas vias aéreas e nos marcadores inflamatórios séricos em doentes com DPOC, bem como a sua relação com o número de agudizações, utilizando, para isso, registos diários de sintomas.

Tratou-se de um estudo randomizado, duplamente cego, controlado com grupo-placebo, com a duração de um ano, efectuado para determinar o efeito do tiotrópio nos marcadores inflamatórios séricos, na expectoração e na frequência de exacerbações.

Foram incluídos doentes com idade ≥ 40 anos com o diagnóstico de DPOC (VEMS $< 80\%$ do previsto e VEMS/CVF $< 70\%$) e hábitos tabágicos ≥ 10 UMA seguidos na consulta externa do *London Chest Hospital*.

Indivíduos com história de asma brônquica ou Ato- pia ou sob oxigenioterapia de longa duração foram eliminados.

Foi administrado 18 µg de tiotrópio ou placebo, utilizando um dispositivo HandiHaler diariamente e fornecido um registo diário para anotar os sintomas, *peak flow* matinal e a terapêutica efectuada. Foram realizadas colheitas de expectoração e sangue antes do início do estudo.

Os doentes foram observados às 4, 16, 32 e 52 semanas, tendo sido submetidos a espirometria e colheita de expectoração (induzida ou espontânea) e analisados os registos diários nessas datas. Nas semanas 32 e 52 foram efectuadas análises de sangue periférico e os doentes foram interrogados sobre as características de expectoração.

Foram quantificados os marcadores interleucina 6 (IL-6), interleucina 8 (IL-8) e mieloperoxidase na expectoração e os níveis séricos de IL-6 e proteína C reactiva pelo método ELISA. Foram efectuados exames bacteriológicos de expectoração.

O diagnóstico de exacerbação baseou-se em critérios sintomáticos previamente validados pelo *East London COPD Study Group*. Uma exacerbação foi definida pela presença durante ≥ 2 dias consecutivos de um aumento de dois dos sintomas *major* (dispneia, purulência e quantidade de expectoração) ou de um sintoma *major* e um sintoma *minor* (pieira, odinofagia, tosse ou sintomas de uma virose banal).

O efeito do tiotrópio na taxa anual de exacerbações de cada indivíduo (n.º de exacerbações multiplicadas por 365/dias de terapêutica) foi estudado utilizando o teste de Wilcoxon.

O tempo de recuperação da exacerbação foi definido com o período que decorre até ao retorno pós-exacerbação do valor de *peak flow* ao nível basal (14-8 dias antes da agudização).

Foram estudados 237 doentes com DPOC, dos quais 142 randomizados (69 tiotrópio e 73 placebo). Foram criados dois grupos: 99 doentes com história de

<3 exacerbações/ano (41 não fumadores, 25 fumadores) e 43 > 3 exacerbações/ano (18 não fumadores; 25 fumadores).

Não se observaram diferenças entre os valores de IL-6, número de exacerbações e hábitos tabágicos no grupo sob tratamento com tiotrópio e o grupo placebo, mas o nível de IL-8 foi superior no primeiro grupo (15,4%), sendo maior nos indivíduos fumadores. Em relação à mieloperoxidase, não se verificou diferença estatisticamente significativa. Não se observou, também, efeito do tiotrópio nos níveis de IL-6 e mieloperoxidase na expectoração, o mesmo sucedendo com os níveis séricos de IL-6 e proteína C reactiva

O tiotrópio associou-se a uma redução de 52% no número de exacerbações (1,17 *versus* 2,46 exacerbações/ano). Nos indivíduos sob tiotrópio verificou-se uma agudização em 43% comparada com 64% no grupo placebo. O número total de dias de exacerbação foi inferior no grupo sob tiotrópio (17,3 *versus* 34,5 dias).

Tal deveu-se a um menor número de agudizações neste grupo e não a uma redução da duração da mesma. Durante o estudo, o valor da VEMS dos doentes tratados com tiotrópio aumentou de $1,35 \pm 0,47$ L para $1,39 \pm 0,55$ L num ano, enquanto no grupo-placebo se verificou um declínio do mesmo ($1,26 \pm 0,49$ para $1,20 \pm 0,49$ L ao fim de um ano).

O tempo médio até à primeira exacerbação no grupo tiotrópio foi de 236 ± 143 dias comparado com 157 ± 124 dias no grupo-placebo.

Em relação ao isolamento de bactérias na expectoração, não houve diferenças estatisticamente significativas entre os dois grupos, sendo a mais frequente o *Haemophilus influenzae*.

Comentário

Este estudo analisa o efeito da terapêutica anticolinérgica inalada na expectoração, nos marcadores inflamatórios sistémicos e nas exacerbações, ao longo de um ano, em doentes com DPOC. Não se observaram diferenças significativas no nível de IL-6 e mieloperoxidase na expectoração e nos marcadores inflamatórios sistémicos, mas o IL-8 na expectoração era significativamente superior no grupo sob tiotrópio, no fim do estudo. Verificou-se, também, uma redução de 52% no número de exacerbações e uma diminuição do número total de dias de agudização e de doentes com, pelo menos, uma exacerbação no grupo sob o anticolinérgico inalado.

A DPOC está associada a uma intensificação progressiva da inflamação sistémica e das vias aéreas e as agudizações estão relacionadas com um aumento dos níveis dos marcadores inflamatórios.

As exacerbações são eventos importantes na história natural da doença, mas os mecanismos pelos quais as terapêuticas reduzem a sua frequência não estão completamente esclarecidos. Demonstrou-se que havia uma subida dos níveis de IL-6 e IL-8 na expectoração dos doentes com DPOC que apresentavam agudizações frequentes, sugerindo que este facto resultava de um aumento da inflamação das vias aéreas no estádio basal. Assim, uma redução da inflamação conduziria a uma menor frequência das exacerbações.

No entanto, não se observou qualquer efeito da tiotrópio nos níveis séricos de IL-6 e mieloperoxidase na expectoração, pelo que a redução do número de agudizações não parece estar relacionada com alterações na inflamação das vias aéreas.

Surpreendentemente, verificou-se uma subida da concentração de IL-8 na expectoração do grupo sob tiotrópio. Este pode, potencialmente, inibir a estimulação colinérgica das células secretoras de muco, provocando uma diminuição deste nas vias aéreas e subida dos níveis de citocinas. Este facto é apoiado pela referência subjectiva pelo doente de uma diminuição do volume de expectoração. Tal como estudos anteriores, não se demonstrou uma elevação dos marcadores inflamatórios na expectoração, pelo que a determinação dos níveis de citocinas na expectoração não parece constituir um bom método de avaliação da inflamação das vias aéreas.

Verificou-se, no presente estudo, uma redução significativa de frequência de exacerbação no grupo tiotrópio.

A definição de agudização da DPOC foi controversa. Sabe-se que 50% das exacerbações não são referidas pelos doentes e que estas têm uma repercussão significativa na qualidade de vida do indivíduo e na progressão da doença. O registo diário dos sintomas pelo doente constitui um aspecto importante deste estudo, demonstrando a sua utilidade na detecção das agudizações.

Os doentes medicados com tiotrópio apresentaram uma melhoria do VEMS e CVF ao fim de um ano, enquanto os indivíduos sob placebo revelaram um declínio da função pulmonar. O tiotrópio melhora, assim, a capacidade inspiratória e reduz a dispneia que constitui um importante indicador na exacerbação da DPOC. Este facto é o principal marcador da redução do número de exacerbações no grupo sob tiotrópio.

A quantidade de expectoração está aumentada no doente com DPOC, o que pode relacionar-se com a obstrução e a diminuição da actividade mucociliar, criando um meio atractivo

para a colonização por bactérias. Esta situação pode estar associada a um aumento da inflamação e frequência da exacerbação. Sabe-se que a secreção das glândulas mucosas é mediada por mecanismos colinérgicos, os quais podem ser inibidos pelo anticolinérgico.

Tamaoki e colaboradores demonstraram uma redução do volume da expectoração induzida pelo anticolinérgico oxitrópio. Desta forma, a diminuição da hipersecreção de muco é um potencial mecanismo pelo qual o tiotrópio reduz a frequência da exacerbação. Verificou-se, por outro lado, a referência subjectiva, pelos doentes, de uma diminuição do volume da expectoração, sugerindo que o tiotrópio tem um papel na hipersecreção de muco.

Os níveis de colonização bacteriana foram avaliados nos dois grupos, não se observando, no entanto, uma diferença estatisticamente significativa.

Verificou-se uma marcada variabilidade nos níveis de citocinas na expectoração, o que dificulta a possibilidade de detectar uma diferença significativa entre os dois grupos.

Este facto explica a dificuldade observada em estudos anteriores em demonstrar o efeito de determinados fármacos utilizados na DPOC, nos níveis de marcadores inflamatórios das vias aéreas.

Este estudo representa o primeiro ensaio a longo prazo que recorre a uma definição de exacerbação da DPOC baseada no registo sintomático diário do doente. Ela evidencia uma diminuição significativa do número de agudizações nos doentes tratados com tiotrópio, mas este facto não parece estar relacionado com a redução da inflamação das vias aéreas ou sistémicas, mas com uma diminuição da hiperprodução de muco ou da “hiperinsuflação dinâmica” característica

desta patologia. São, assim, necessários mais estudos para avaliar este efeito do tiotrópio na frequência das agudizações da DPOC.

Mensagem

O tiotrópio reduz o número de exacerbações no doente com DPOC, mas este efeito não parece resultar da redução da inflamação sistémica ou das vias aéreas.

Este facto parece relacionar-se com a diminuição induzida pelo anticolinérgico, da hipersecreção das glândulas mucosas das vias aéreas presente na DPOC.

Bibliografia

- Bhowmik A, Seemungal TAR, Sapsford RJ, Wedzicha JA. Relation of sputum inflammatory markers to symptoms and lung function changes in COPD. *Thorax* 2000; 55: 114-120;
- Buhling F, Lieder N, Reisenauer A, Wette T. Anti-inflammatory function of tiotropium mediated by suppression of acetylcholine – induced release of chemotactic activity. *Eur Respir J* 2004; 24:(Suppl 48):318A;
- Patel IS, Seemungal TAR, Wilks M, Lloyd-Owen SJ, Donaldson GC, Wedzicha JA. Relationship between bacterial colonisation and the frequency character, and severity of COPD exacerbations. *Thorax* 2002; 57: 759-764;
- Tamaoki J, Chiyotani A, Tagaya E, Sakai N, Konno K. Effect of long term treatment with oxitropium bromide and airway secretion in chronic bronchitis and diffuse pan-bronchiolitis. *Thorax* 1994; 49: 545-548;
- Wilkinson TMA, Patel IS, Wilks M, Donaldson GC, Wedzicha JA. Airway bacterial load and FEV1 decline in patients with chronic obstructive lung disease. *Am J Respir Crit Care Med* 2003; 167: 1090-1095.

Fátima Caeiro
2008-03-14