

D. E. O'Donnell
T. Flüge
F. Gerken
A. Hamilton
K. Webb
B. Aguilaniu
B. Make
H. Magnussen

Efeitos do tiotrópio na hiperinsuflação pulmonar, dispneia e tolerância ao exercício na DPOC

Effects of tiotropium on lung hyperinflation, dyspnoea and exercise tolerance in COPD

Resumo

O tiotrópio é um antagonista específico do receptor muscarínico M_3 , proporcionando uma broncodilatação prolongada.

O objectivo do presente estudo foi testar a hipótese de que o tiotrópio, um broncodilatador anticolinérgico de longa acção, estaria associado a uma redução da hiperinsuflação pulmonar e, dessa forma, poderia melhorar a dispneia de esforço e a tolerância ao exercício em doentes com DPOC.

Segundo os autores, o uso de tiotrópio em toma única diária melhorava o volume de Tidal, diminuía a hiperinsuflação pulmonar em repouso e exercício, traduzindo-se, assim, no alívio da dispneia de esforço. Foi efectuado em estudo multicêntrico, randomizado,

duplamente cego, com um grupo de controlo placebo envolvendo 187 indivíduos. Foram incluídos doentes estáveis com idades compreendidas entre os 40 e 70 anos, fumadores ≥ 10 UMA, com um VEMS $\leq 65\%$ do previsto e uma CRF $\geq 120\%$ do previsto (pletismografia). Foram eliminados indivíduos com outras patologias que poderiam contribuir para a dispneia de esforço e intolerância ao exercício: história de asma, rinite alérgica e atopia; importantes contra-indicações à prova de esforço; limitação ao exercício não relacionada com a dispneia de esforço; participação em programa de reabilitação nas 6 semanas anteriores ao início do ensaio. Foram permitidos os seguintes fármacos: corticosteróides inalados e orais, xantinas orais, mucolíticos sem componente broncodilatador.

Palavras-chave: Tiotrópio, DPOC, hiperinsuflação pulmonar, tolerância ao exercício.

O β_2 agonista de curta acção salbutamol (100mg) foi utilizado como terapêutica de alívio durante o ensaio, não tendo sido aplicado nas 6 horas que antecederam cada visita, enquanto os β_2 agonistas de longa acção não foram autorizados. Nos doentes medicados com anticolinérgicos, estes foram retirados, pelo menos um dia antes do início do estudo.

Na primeira visita, os doentes foram submetidos a testes funcionais pulmonares (pletismografia corporal global, espirometria, capacidade de difusão de CO) e prova de esforço em ciclo ergométrico com cargas progressivamente crescentes para determinação da W_{max} (carga máxima que o indivíduo era capaz de suportar por um período ≥ 30 s).

Foi administrado 18mg de tiotrópio ou placebo numa dose única diária durante 42 dias através de um inalador de pó seco (HandiHaler).

Nos dias 0, 21 e 42 foram efectuadas provas funcionais antes e 80 minutos após a administração do fármaco e prova de esforço 135 minutos após a mesma. Foi avaliado o tempo compreendido entre o aumento da carga de 75% da W_{max} atingido sem aparecimento de sintomas.

Dos 198 doentes randomizados (98 grupo tiotrópio, 100 grupo placebo), 187 (96 grupo tiotrópio, 91 grupo placebo) completaram, pelo menos, 18 dias de tratamento e foram incluídos na análise estatística. No dia 42 do ensaio, verificou-se que o uso do tiotrópio foi associado com os seguintes efeitos pré e pós-administração da dose (quando comparado com o placebo): aumento da CV e CRI com redução inversa do VR e CRF; aumento da capacidade de tolerância máxima ao exercício de 105 ± 40 s (21%); aumento da CI, VT e V/M na prova de esforço; diminuição na escala de dispneia de Borg de $0,9 \pm 0,3$ pontos.

Comentário

O tratamento com o anticolinérgico tiotrópio está, assim, relacionado com uma diminuição mantida de CRF obtida por pletismografia durante o estudo e melhoria estatisticamente significativa da dispneia de esforço e da tolerância ao esforço que persiste após o período de 6 semanas, bem como uma melhoria da capacidade ventilatória em repouso e durante o exercício. Estudos anteriores tinham demonstrado que o tratamento com tiotrópio resultava num aumento do VEMS quando comparado com o placebo, com pequena ou nenhuma alteração da relação VEMS/CVF.

O ensaio actual evidencia, também, melhoria do CI em repouso com uma redução inversa

do CRF, bem como implicações favoráveis na função muscular e mecanismos dinâmicos quando o sistema respiratório está sob *stress*, como seja no exercício.

A capacidade de tolerância ao exercício do doente com DPOC sob terapêutica broncodilatadora ou não é determinada, em parte, pelo grau de hiperinsuflação pulmonar e do resultante mecanismo restritivo em repouso. O broncodilatador, ao diminuir a hiperinsuflação pulmonar, condiciona uma melhoria da tolerância ao esforço.

No grupo tiotrópio, no dia 42, observou-se uma redução na escala de dispneia de Borg em cerca de 0,9 pontos. Em estudos anteriores, a nebulização com doses elevadas de brometo de ipatrópio traduziu-se,

O tratamento com o anticolinérgico tiotrópio está relacionado com uma diminuição mantida de CRF (...) e melhoria (...) da dispneia de esforço e da tolerância ao esforço (...), uma melhoria da capacidade ventilatória em repouso e durante o exercício

O broncodilatador, ao diminuir a hiperinsuflação pulmonar, condiciona uma melhoria da tolerância ao esforço

também, na diminuição dos valores da mesma escala.

Um outro indicador da melhoria da dispneia de esforço sob a acção do tiotrópio consistiu na redução da necessidade de terapêutica de alívio com β_2 agonistas de curta duração (salbutamol).

O broncodilatador analisado reduz a carga elástica dos músculos, com consequente diminuição do esforço respiratório.

Os resultados deste estudo suportam a hipótese de que a hiperinsuflação pulmonar, a restrição mecânica, o desconforto respiratório e a intolerância ao esforço estão intimamente relacionados na DPOC.

Uma importante implicação clínica deste estudo baseia-se no facto de a melhoria da tolerância ao esforço desencadeada pela terapêutica anticolinérgica poder ser amplificada, encorajando o aumento da actividade física do doente com DPOC, envolvendo este num programa de reabilitação com treino ao exercício.

Bibliografia

1. Celli B, Zuwallack R, Wang S, Kester S. Improvement in resting inspiratory capacity and hyperinflation with tiotropium in COPD patients with increased static lung volumes. *Chest* 2003; 124: 1743-1748
2. Global Initiative for Chronic Obstructive Lung Disease. National Heart, Lung and Blood Institute, April 2001
3. O'Donnell DE, Lam M, Webb KA. Measurement of symptoms lung hyperinflation and endurance during exercise in Chronic Obstructive Pulmonary Disease. *Am J Respir Crit Care Med* 1998; 158: 1557-1565

Fátima Caeiro
05.03.02

Mensagem

- O tratamento com tiotrópio traduz-se numa redução da hiperinsuflação pulmonar em repouso e exercício.
- A capacidade inspiratória (CI) aumenta com esta terapêutica broncodilatadora.
- A utilização deste anticolinérgico de acção prolongada melhora a dispneia de esforço e a tolerância ao exercício e, consequentemente, a qualidade de vida do doente com DPOC.