

D Tashkin  
 B Celli  
 M Decramer  
 D Liu  
 D Burkhart  
 C Cassino  
 S Kesten

## A resposta broncodilatadora em doentes com DPOC (dados do estudo UPLIFT)

### *Bronchodilator responsiveness in patients with COPD (data from the UPLIFT trial)*

#### Resumo

No início do estudo, foi realizada espirometria antes e depois de 80 µg de ipratrópio e 400 µg de salbutamol, administrados 90 e 30 minutos antes, respectivamente. A administração de dois broncodilatadores e a sua temporalidade teve como objectivo atingir a broncodilatação máxima ou quase máxima.

O FEV1 basal após esta broncodilatação, no estudo UPLIFT, permitiu:

- examinar a resposta broncodilatadora aguda numa grande coorte de doentes com DPOC moderada a muito grave;
- determinar o que pode ser considerado critério de resposta usando vários critérios de reversibilidade;
- avaliar as características dos doentes com e sem reversibilidade.

A iniciativa GOLD e as recomendações da ERS/ATS definem a DPOC como uma doença caracterizada por limitação do fluxo aéreo parcialmente reversível, em contraste com a asma.

O teste de reversibilidade aguda é mesmo proposto para distinguir a DPOC da asma. Mas na DPOC a «reversibilidade» esperada não é clara, devido a diferenças na utilização da medicação inalada e nas técnicas espirométricas.

O grau de melhoria nos índices espirométricos após broncodilatador de curta acção varia nos doentes com DPOC e depende do

tipo e dose de broncodilatador e do calendário de administração.

O objectivo da presente publicação foi o de avaliar a frequência de distribuição da resposta broncodilatadora aguda a doses máximas de ipratrópio e salbutamol em doentes incluídos no ensaio UPLIFT e se existiam diferenças nas características dos doentes com reversibilidade (REV) e sem reversibilidade (NREV) ao BD.

UPLIFT é um estudo global de 4 anos, aleatorizado, duplamente cego, controlado por placebo para avaliar a eficácia de tiotrópio, 18 µg uma vez por dia na redução da

taxa de declínio da função pulmonar em doentes com DPOC, com cerca de 6000 doentes incluídos (em Portugal participaram cinco centros).

Os critérios de reversibilidade utilizados para análise foram:

- 12% de 200 ml aumento do FEV1;
- 15% de aumento do FEV1;
- e 10% de aumento absoluto no valor da percentagem do previsto no FEV1.

Foram incluídos 5993 doentes, mas foram analisados 5756 que tiveram dados espirométricos considerados adequados (idade 64,5 anos; 75% do sexo masculino; FEV1 basal -1,10 L (39,3% previsto) e capacidade vital forçada (FVC) 2,63 L).

A média da resposta pós-BD do FEV1 foi de 23,6% (de 1,10 para 1,32 L) e verificou-se um aumento de 229 mL no FEV1 e 407 mL na FVC.

Destes doentes, 53,9% tiveram aumento de 12% e 200 mL, 65,6% aumentaram 15% e 38,6% tiveram aumento absoluto de 10% no valor do FEV1 em relação ao previsto.

Aproximadamente 65% tiveram aumento do FEV1  $\geq$  15%, com cerca de 40% dos doentes com mais de 25% de aumento. O aumento de mais de 200 ml verificou-se em 53% dos doentes, e 43% aumentaram a FVC mais de 500 ml. A FVC aumentou de 2,62 para 3,09 L.

Quando REV foi definido como aumento pós-BD do FEV1 de  $\geq$  15% isoladamente (isto é, sem critérios absolutos de FEV1), 65,6% dos doentes cumpriam estes critérios (n = 3606) e havia mais homens nos REV.

Cerca de 70% dos doentes tiveram uma resposta significativa tanto no FEV1 como na FVC, independentemente do estágio GOLD.

A idade, sexo feminino e FEV1 pré-BD mais alto foram factores associados à não reversibilidade, assim como ser fumador activo.

Curiosamente, o número de UMA era mais baixo, a duração da DPOC e a pontuação do SGRQ mais altos nos doentes com menor reversibilidade, independentemente do critério.

Foi também demonstrado que a probabilidade de uma resposta de volume (FVC) sem resposta de fluxo (FEV1) aumentava com a gravidade da obstrução.

Os autores consideram que o resultado mais importante reside no facto de a magnitude de resposta ao broncodilatador ter sido mais elevada do que o esperado em doentes com DPOC grave e muito grave, e que a prevalência de respostas significativas depende do critério utilizado.

Em conclusão, a maioria dos doentes com DPOC aumentou o FEV1  $\geq$  15% após doses máximas de mais de ipratrópio e salbutamol:

- mais de 65% dos doentes tinham critérios de reversibilidade após 2 broncodilatadores;
- a percentagem de doentes com critério REV depende da definição de reversibilidade;
- idade, género, história tabágica e FEV1 pré-BD foram diferentes nos grupos REV e NREV;
- o sexo feminino esteve associado a menor reversibilidade, independentemente do critério;
- embora algumas pequenas diferenças nos dados demográficos possam ser detectadas, tais características não podem ser utilizados como base para a previsão da resposta broncodilatadora aguda.

### Comentários

Os primeiros resultados deste grande estudo (UPLIFT) começam a surgir.

Esta primeira análise da espirometria basal permite detectar vários aspectos totalmente novos e que põem em causa desde a definição de DPOC, ao critério de reversibilidade, até ao tipo de teste broncodilatador a efectuar:

- O estudo UPLIFT não se limitou a estudar apenas doentes com DPOC com reversibilidade <10%, o que é geralmente feito na maioria dos estudos. E com toda a razão, uma vez que entre 50% e 65% (65% mais de 15% de aumento) dos doentes incluídos cumpriam critérios de reversibilidade significativa, e que são os que encontramos com frequência na prática clínica. O facto de a maioria dos estudos ser feito apenas em doentes não reversíveis, obriga a que utilizemos (extrapolemos), para os doentes reversíveis, as conclusões terapêuticas encontradas nos doentes pouco reversíveis.

- A elevada frequência de doentes com reversibilidade (pelo menos 50% ou 65%) põe em causa a definição oficial de DPOC como patologia caracterizada por obstrução das vias aéreas parcialmente reversível. É certo que o teste broncodilatador é habitualmente feito apenas com um e não com dois broncodilatadores. O teste broncodilatador máximo aqui utilizado (ipratrópio mais salbutamol) não é fácil de executar na prática clínica, comparativamente ao teste clássico apenas com salbutamol. Então qual deve ser o tipo de teste broncodilatador a utilizar?;

- A intensidade da reversibilidade, utilizando dois broncodilatadores, é muito elevada.

Cerca de 65% dos doentes tiveram aumento do FEV1  $\geq$  15%, 40% mais de 25% de aumento, 53% mais de 200 ml, e 43% mais de 500 ml de aumento na FVC.

Com esta magnitude e frequência de resposta broncodilatadora devemos continuar a utilizar o clássico teste de um broncodilatador?

- Menos doentes foram positivos ao critério  $\geq$  12% e  $\geq$  200 mL do que ao  $\geq$  15%. Qual dos critérios deverá ser usado?;
- O uso concomitante de corticóides inalados, no início do estudo não pode ser apontado como factor significativo (cerca de 60% dos doentes em ambos os grupos);
- A idade, sexo feminino e FEV1 pré-BD mais alto foram factores associados à não reversibilidade;
- Ser ex-fumador foi factor favorável à reversibilidade.

Este estudo vem assim mostrar que o conceito clássico de irreversibilidade na DPOC deve ser revisto.

- Será que estes doentes com reversibilidade (65% mais de 15% de aumento e 40% mais de 25% de aumento) constituem um subgrupo com declínio funcional e resposta às terapêuticas farmacológicas diferente?

Esperemos que os dados finais do ensaio UPLIFT nos tragam respostas a estas questões, que têm uma relevância clínica muito importante.

### Mensagem

- Entre 50 e 65% dos doentes com DPOC incluídos no ensaio UPLIFT apresentaram reversibilidade significativa após teste com dois broncodilatadores (ipratrópio mais salbutamol), dependendo do critério de reversibilidade utilizado (65% tiveram aumento do FEV1  $\geq$  15% e 40% dos doentes mais de 25% de aumento).
- Deve ser ponderado o critério de reversibilidade e o teste broncodilatador agudo a utilizar (combinação de broncodilatadores para atingir o efeito de pico máximo), na prática clínica, nos doentes com DPOC.
- Em consequência destes dados, que mostram elevada reversibilidade na DPOC, a definição de DPOC que descreve como parcialmente reversível a obstrução deverá ser reequacionada.

João Cardoso  
2008-06-06