

D Tashkin¹
 B Celli¹
 S Senn¹
 D Burkhardt¹
 S Kesten¹
 S Menjoge¹
 M Decramer¹

Estudo de quatro anos de tiotrópio na doença pulmonar obstrutiva crónica (estudo UPLIFT)

A 4-year trial of tiotropium in chronic obstructive pulmonary disease (UPLIFT trial)

Introdução

Nestes dois últimos anos foram publicados os resultados dos dois maiores estudos na área da DPOC, o TORCH e o UPLIFT.

Ambos com cerca de 6000 doentes e com a duração, respectivamente, de três e quatro anos.

Os objectivos eram muito altos: redução da mortalidade e redução/modificação da taxa de declínio do FEV1 na DPOC.

Se em ambos o objectivo primário não foi atingido, é certo que, após estes resultados, outras e muito importantes informações clínicas se obtiveram (objectivos secundários) e muito da nossa prática clínica, e dos paradigmas como encaramos a DPOC, irão mudar.

Resumo

Racional

O racional deste estudo baseou-se em que vários estudos prévios mostraram eficácia do tiotrópio em diversos parâmetros funcionais e clínicos, em doentes com DPOC, e nomeadamente na redução do declínio a um ano de tratamento (Anzueto 2005).

Objectivos

O objectivo principal foi demonstrar que quatro anos de tratamento com tiotrópio poderia reduzir a taxa de declínio do FEV1, sendo variáveis coprimárias a taxa de declínio do FEV1 antes e depois de broncodilatador.

Objectivos secundários foram: avaliação de FVC, modificação na resposta ao SGRQ, exacerbações e internamentos e mortalidade.

Como em todos os estudos farmacológicos, foi feita a análise de efeitos adversos.

Doentes estudados

Foram incluídos 5993 doentes de 490 centros em 37 países. Portugal participou com cinco centros e 40 doentes.

Os critérios de inclusão foram: diagnóstico clínico de DPOC (critérios ATS de 1995), idade superior a 40 anos, carga tabágica > 10 UMA, FEV1 pós broncodilatador > 70% (valores de referência ECCS de 1983).

Como critérios de exclusão, salientam-se: exacerbação ou infecção nas quatro semanas anteriores, história de asma ou ressecção

¹ UPLIFT Study Investigators

N Engl J Med 2008; 359:1543-54.

pulmonar, uso de O₂ mais de 12 horas por dia, ou doença concomitante significativa que pudesse influenciar ou prejudicar a participação do doente no estudo

Ao contrário de diversos estudos na DPOC, a presença ou ausência de reversibilidade não foi limitativa da entrada no estudo. O teste de broncodilatação foi máximo, utilizando salbutamol e ipratrópio, e a análise da resposta aos BD no basal, publicada este ano por Tashkin, mostrou que cerca de 50% dos doentes incluídos tiveram uma resposta significativa superior a 12%.

Todos os doentes incluídos poderiam continuar a fazer a sua medicação habitual, à excepção de anticolinérgicos, isto é, cerca de 90% efectuavam medicação, sendo que cerca de 72% estavam sob efeito de beta 2 de longa acção, 74% com corticóides inalados e 46% uma combinação fixa dos dois.

Os doentes foram divididos em 2 braços, tiotrópio e placebo, para além da sua medicação habitual.

Os dados basais dos doentes incluídos foram: idade média de 65 anos, 75% sexo masculino, e 30% de fumadores actuais. O FEV1 médio foi de 1,10 L (39% do previsto) e o FEV1 pós-broncodilatador de 1,32 L (48% do previsto), com uma reversibilidade média de 23%.

Os doentes incluídos foram classificados por estádios GOLD: 46% no estágio II (quase metade dos doentes), 44% no estágio III e 9% no estágio IV.

Resultados

Cerca de 43% no braço placebo *vs* 34% no tiotrópio abandonaram o estudo, em linha com estudos prévios na DPOC.

Os doentes que não terminaram o estudo tinham um FEV1 basal mais baixo, 37% *vs*

41% do previsto, dos que o completaram. A melhoria do FEV1, no braço tiotrópio, foi de 87 a 103 ml antes e de 47 a 65 ml após broncodilatador, estatisticamente significativo *vs* placebo.

Não foi significativa a diferença na taxa de declínio do FEV1, antes e após broncodilatador, entre os dois braços – objectivo principal do estudo.

Mas, nos objectivos secundários, foram encontradas diferenças significativas em:

- pontuação menor no SGRQ (melhor qualidade de vida) no grupo tiotrópio (entre 2,3 e 3,3 unidades). Mais doentes no grupo tiotrópio tiveram uma melhoria superior a 4 unidades, aos 4 anos: 45% *vs* 36%.

Como no FEV1, a taxa de declínio do SGRQ foi idêntica nos dois braços:

- O tiotrópio atrasou mais o tempo até à 1.^a exacerbação (16,7 meses *vs* 12,5 meses no placebo). Também atrasou o tempo até à 1.^a hospitalização, comparativamente ao placebo (menos de 50% dos doentes no estudo necessitaram de hospitalização). Existiu uma redução, significativa, de 14% no número de exacerbações e de 11% nos dias de exacerbação (este valor deve ser enquadrado no contexto de que cerca de 70% dos doentes estavam a fazer tratamento broncodilatador e corticóide concomitante).
- A mortalidade no grupo tiotrópio foi significativamente inferior, aos 4 anos: 14,4% *vs* 16,3% (uma redução do risco de 16%). Nos 30 dias subsequentes ao fim do estudo, a diferença de mortalidade perdeu significado estatístico: 14,9% *vs* 16,5% (redução do risco de 11%).

Uma das preocupações nos estudos com fármacos são os efeitos adversos.

De salientar que o tiotrópio reduziu o número, no total, de acontecimentos adversos respiratórios:

- Episódios de insuficiência respiratória (88 *vs* 120 doentes), pneumonia (14,5% *vs* 13,9%) e dispneia;
- Assim como no total dos efeitos adversos cardíacos: enfarte do miocárdio (67 *vs* 85 doentes) e insuficiência cardíaca. Foi igual nos AVC (82 *vs* 80 doentes).

Comentários

O objectivo do estudo UPLIFT foi o de saber se o tiotrópio, durante quatro anos, poderia reduzir a taxa de declínio do FEV1. Este objectivo não foi atingido.

Apenas a cessação tabágica, até agora, mostrou que essa taxa de declínio pode ser reduzida (Anthonisen 1994).

No entanto, o declínio neste estudo foi semelhante ao dos não fumadores saudáveis e ao dos ex-fumadores com DPOC ligeira-moderada (Anthonisen 1994), e até agora foi o estudo que conseguiu obter uma taxa de declínio mais baixa. É importante recordar que cerca de 70% dos doentes estavam a fazer ao mesmo tempo beta 2 de longa acção e/ou corticóides inalados (medicação permitida).

Várias razões podem justificar este resultado: só cerca de 30% dos doentes eram fumadores actuais, poderá existir um efeito de “tecto” na redução do declínio em doentes a fazer outros fármacos, e a superior taxa de abandono no grupo placebo (teoria dos “sobreviventes saudáveis”).

De qualquer forma, o declínio da função pulmonar será inevitável (envelhecimento)

e o tiotrópio não é o elixir da juventude ou da longevidade...

Isto pode não querer dizer que o tiotrópio não seja benéfico na modificação da doença. Se o tiotrópio não alterou a taxa de declínio, teve um efeito sustentado na melhoria da função pulmonar (ao fim de 4 anos o FEV1 era igual em valores absolutos ao do início do estudo), nas exacerbações e nas que necessitaram de internamento, na qualidade de vida (a pontuação aos 4 anos foi inferior ao basal no SGRQ) e reduziu a morbilidade respiratória (em particular a insuficiência respiratória) e a morbilidade cardíaca.

O UPLIFT demonstra que é possível atrasar em 4 anos o declínio da função pulmonar e da qualidade de vida nos doentes com DPOC.

Para além da cessação tabágica, está demonstrado que a oxigenoterapia e a cirurgia de redução de volume modificam a progressão da DPOC e reduzem a mortalidade.

Ora nem o UPLIFT nem o TORCH consideraram que existe heterogeneidade na DPOC e não houve separação por subgrupos, como nos estudos anteriores (fumadores *vs* não fumadores, hipoxémicos *vs* não hipoxémicos e enfisema lobar superior *vs* enfisema não localizado).

O UPLIFT vem confirmar que o FEV1 não é o único parâmetro a considerar na DPOC e não representa por si só a heterogeneidade da doença, como tem havido uma percepção crescente (o índice BODE).

Assim, mais investigação futura em subgrupos predefinidos é extremamente importante.

O UPLIFT vem confirmar que o tratamento que usamos é eficaz na melhoria da função pulmonar e na qualidade de vida, na redução importante do número de exacerbações e da mortalidade.

Participação de Portugal

É motivo de grande regozijo salientar que Portugal participou neste importante estudo, o que nos coloca a par de centros internacionais e países de reconhecido prestígio. Este estudo colocou a qualidade da espirometria como um componente essencial. Os centros portugueses sempre estiveram nos lugares cimeiros na qualidade das espirometrias efectuadas.

A participação portuguesa teve como investigadores principais:

João Almeida
Raul Sá
Cristina Bárbara
Joaquim Moita
João Cardoso



Bibliografia

Anthonisen NR, Connett JE, Kiley JP, *et al.* Effects of smoking intervention and the use of an inhaled anticholinergic bronchodilator on the rate of decline of FEV1: the Lung Health Study. *JAMA* 1994;272:1497-505.

Tashkin DP, Celli B, Decramer M, *et al.* Bronchodilator responsiveness in patients with COPD. *Eur Respir J* 2008;31:742-50.

Anzueto A, Tashkin D, Menjoge S, Kesten S. One-year analysis of longitudinal changes in spirometry in pa-

tients with COPD receiving tiotropium. *Pulm Pharmacol Ther* 2005;18:75-81.

American Thoracic Society. Standards for the diagnosis and care of patients with chronic obstructive pulmonary disease (COPD) and asthma. *Am Rev Respir Dis* 1995; 152:77-120.

Quanjer PH. Standardised lung function testing of the European community for coal and steel. *Bull Euro Physiopathol Respir* 1983; 19:7-28.

João Cardoso
2008-11-26

Mensagem

- O objectivo do estudo UPLIFT, o de saber se o tiotrópio, durante quatro anos, poderia reduzir a taxa de declínio do FEV1, não foi atingido. Mas o declínio foi semelhante ao dos não fumadores saudáveis e ao dos ex-fumadores com DPOC ligeira-moderada no *Lung Health Study*;
- O tiotrópio teve um efeito sustentado na melhoria da função pulmonar, na redução das exacerbações e nas que necessitaram de internamento, na qualidade de vida, e reduziu a morbilidade respiratória (em particular a insuficiência respiratória) e a morbilidade cardíaca;
- O UPLIFT vem confirmar que o tratamento que usamos na nossa prática clínica é eficaz em proporcionar aos doentes mais e melhor vida, aspectos a que temos assistido nos últimos anos no tratamento da DPOC.