This is a repository copy of *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)]*.

White Rose Research Online URL for this paper:
https://eprints.whiterose.ac.uk/226086/

Version: Published Version

Article:
Tashkin, D., Celli, B., Senn, S. orcid.org/0000-0002-7558-8473 et al. (4 more authors) (2009) 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)]. Revista Portuguesa de Pneumologia, 15 (1). pp. 137-140. ISSN 0873-2159

https://doi.org/10.1016/s0873-2159(15)30121-5

Reuse
This article is distributed under the terms of the Creative Commons Attribution-NonCommercial-NoDerivs (CC BY-NC-ND) licence. This licence only allows you to download this work and share it with others as long as you credit the authors, but you can't change the article in any way or use it commercially. More information and the full terms of the licence here: https://creativecommons.org/licenses/

Takedown
If you consider content in White Rose Research Online to be in breach of UK law, please notify us by emailing eprints@whiterose.ac.uk including the URL of the record and the reason for the withdrawal request.

eprints@whiterose.ac.uk
https://eprints.whiterose.ac.uk/

Revista Portuguesa de Pneumologia

ISSN: (Print) (Online) Journal homepage: www.tandfonline.com/journals/tpul18

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)

D. Tashkin, B. Celli, S. Senn, D. Burkhart, S. Kesten, S. Menjoge & M. Decramer

To cite this article: D. Tashkin, B. Celli, S. Senn, D. Burkhart, S. Kesten, S. Menjoge & M. Decramer (2009) Estudo de quatro anos de tiotrópio na doença pulmonar obstrutiva crónica (estudo UPLIFT), Revista Portuguesa de Pneumologia, 15:1, 137-140, DOI: 10.1016/S0873-2159(15)30121-5

To link to this article: https://doi.org/10.1016/S0873-2159(15)30121-5

© 2009 Sociedade Portuguesa de Pneumologia/SPP

Published online: 31 Jan 2009.

Submit your article to this journal

Article views: 1

View related articles

Full Terms & Conditions of access and use can be found at
https://www.tandfonline.com/action/journalInformation?journalCode=tpul18

D Tashkin[1]
B Celli[1]
S Senn[1]
D Burkhart[1]
S Kesten[1]
S Menjoge[1]
M Decramer[1]

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 O_2 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 estádio II (quase metade dos doentes), 44% no estádio III e 9% no estádio 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

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.

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 patients 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