

Cazzola M¹
MacNee W¹
Martinez FJ¹
Rabe KF¹

Avaliação dos resultados nos ensaios clínicos na DPOC: Da função pulmonar aos marcadores biológicos

Outcomes for COPD pharmacological trials: From lung function to biomarkers

Resumo

As sociedades científicas respiratórias europeia e americana (ERS e ATS) constituíram um grupo de trabalho sobre a “Avaliação dos resultados nos ensaios clínicos na DPOC: da função pulmonar aos marcadores biológicos” para informar a comunidade de investigadores em DPOC sobre o possível uso e limitações dos resultados obtidos e marcadores usados actualmente

na avaliação do impacto da terapêutica farmacológica. Com base na revisão da literatura, este documento aborda diferentes secções que avaliam marcadores e resultados específicos: função pulmonar; resultados centrados no doente; exacerbações; mortalidade; impacto social e económico; exames de imagem; marcadores não pulmonares; mínima diferença clinicamente significativa; marcadores biológicos.

Comentários

Os parâmetros funcionais respiratórios e em particular o volume expiratório máximo no primeiro segundo (FEV₁) têm sido largamente utilizados no diagnóstico da DPOC (índice FEV₁/FVC% após broncodilatação abaixo de 70%), na avaliação da gravidade da DPOC pelo FEV₁(%), segundo a classificação GOLD¹ e na avaliação dos efeitos da terapêutica farmacológica e outras abordagens terapêuticas. O FEV₁ é um parâmetro funcional reprodutível e muito útil na avaliação de alterações verificadas quer nas doenças pulmonares obstrutivas quer restritivas.

Contudo, os valores encontrados no FEV₁ têm uma fraca correlação com outros resultados reportados pelos doentes, como a dispneia, a capacidade para o exercício e a qualidade de vida relacionada com a saúde, quer a nível basal, quer após as intervenções farmacológicas. Vários destes resultados alteram-se significativamente, sem que haja concomitante alteração do FEV₁. Os resultados clínicos reportados pelos doentes podem ainda sofrer influência de outras alterações fisiopatológicas, de que é exemplo a hiperinsuflação pulmonar ou psicológicas (exemplo, a ansiedade).

¹ On behalf of the ATS/ERS TASK Force on outcomes of COPD.
Eur Respir J 2008; 31:416-468

Assim, no desenho dos ensaios farmacológicos, os parâmetros a avaliar devem ser seleccionados de acordo com o aspecto da doença a estudar, devem ser capazes de medir a variável biológica em questão, ser válidos e discriminativos.

No **estudo funcional respiratório**, quando se consideram os efeitos de um fármaco sobre a hiperinsuflação pulmonar, devem ser avaliados outros parâmetros para além do FEV₁, como a capacidade inspiratória (IC), a relação da capacidade inspiratória com a capacidade pulmonar total (IC/TLC), o volume residual (RV) e a capacidade vital forçada (FVC).

A gasometria arterial pode fornecer resultados úteis em intervenções que possam afectar a *drive* respiratória ou que alterem a relação entre a ventilação e a perfusão.

A repercussão da evolução da doença na qualidade de vida do doente com DPOC impõe que se procurem **resultados dos estudos com base nas queixas reportadas pelos doentes**.

Estes incluem a aplicação de questionários sobre o estado de saúde e a qualidade de vida relacionada com a saúde. Estão disponíveis questionários que avaliam o impacto da doença na vida dos doentes, na sua actividade e bem-estar. Estes questionários serão de **âmbito genérico**, como o *Sickness Impact Profile*², ou **específicos de doença**, como o *Chronic Respiratory Questionnaire*³ ou o *Saint George's Respiratory Questionnaire*⁴. Os questionários específicos de doença tendem a ser mais sensíveis aos efeitos do tratamento do que os questionários genéricos e têm sido largamente utilizados nos ensaios clínicos e no âmbito da reabilitação. Existem escalas de **actividades da vida diária**, como o *London Chest Activity of Daily Living Scale* (LCADL)⁵. Em conjunto com os aspectos da qualidade de vida, o im-

pacto físico e psicológico da doença, são as actividades da vida diária e a participação na vida familiar, social e profissional, que mais afectam o doente e, por isso, devem ser pesquisados nos estudos clínicos.

A tolerância ao **exercício** apresenta-se significativamente afectada em muitos doentes com DPOC, sendo um determinante importante da qualidade de vida e um factor preditivo de mortalidade. Nos doentes com DPOC, a tolerância ao exercício não pode ser prevista pelos estudos funcionais realizados em repouso (ex: FEV₁).

Para avaliar a capacidade para o **exercício** físico podem ser utilizados testes de exercício em laboratório ou no terreno. Os testes em laboratório, habitualmente mais complexos, visam a avaliação da resposta cardiorrespiratória ao exercício, com recurso aos parâmetros metabólicos (consumo de oxigénio de pico, limiar anaeróbico, etc.) habitualmente em bicicleta ergométrica ou em tapete rolante. Podem ser usados protocolos de carga incremental para avaliação da capacidade aeróbica máxima ou de carga constante para avaliação da capacidade de *endurance*. A utilização de testes de terreno para avaliação do exercício, pela sua simplicidade, permite a avaliação, até no contexto domiciliário, dos efeitos das intervenções terapêuticas. Pode estudar-se a capacidade máxima (prova de *shuttle* incremental), de *endurance* (prova de *shuttle* de *endurance*) e a capacidade funcional para o exercício físico através da prova de marcha de 6 minutos.

Um dos sintomas que tem maior impacto na qualidade de vida do doente com DPOC é a **dispneia**. Na avaliação dos resultados das várias terapêuticas farmacológicas e não farmacológicas, o parâmetro dispneia pode

ser abordado de duas formas distintas: através de questionários em que o doente reporta a dispneia durante as actividades da vida diária e através da aplicação de escalas de dispneia durante a realização de exercício físico. O primeiro grupo inclui a escala do *Medical Research Council* (MRC)⁶, em que o doente selecciona uma das cinco categorias na escala que inclui actividades como andar, subir escadas e outras actividades que provocam dispneia. Esta escala é discriminativa, categorizando os doentes pela sua incapacidade. Outras escalas descritas neste artigo são o índice de dispneia basal e o índice de dispneia transicional de Mahler⁷ e o componente de dispneia do questionário *Chronic Respiratory Questionnaire* (CRQ). O segundo grupo inclui a escala de Borg⁸ e a escala visual analógica. Importa realçar que a dispneia é um parâmetro separado e distinto de outros parâmetros avaliados nos doentes com DPOC, como a função pulmonar e a capacidade para o exercício, e apresenta sensibilidade aos efeitos da terapêutica farmacológica, sendo largamente utilizada nos múltiplos ensaios clínicos.

A **mortalidade** por todas as causas é provavelmente o melhor parâmetro a avaliar nos resultados dos estudos em doentes com DPOC. Sendo um parâmetro de enorme importância, é fiável, fácil de medir e tem sido utilizada como *gold standard* na avaliação dos factores preditivos. Existem vários factores determinantes da mortalidade na DPOC, independentes do grau de obstrução, de que são exemplo o índice de massa corporal (IMC), a relação capacidade inspiratória e a capacidade pulmonar total (IC/TLC), a pressão parcial de oxigénio arterial (PaO₂), o índice de BODE⁹ e a proteína C reactiva.

A **diferença clínica minimamente significativa** é um instrumento que ajuda os clínicos e os investigadores a compreender os resultados dos ensaios clínicos. Consiste na mínima diferença na escala de valores de um resultado percebido pelo doente como sendo importante, quer no sentido do benefício ou do prejuízo, e que leva o doente ou o clínico a considerar uma modificação no tratamento. São exemplos de diferenças clínicas minimamente significativas 1 unidade no índice de dispneia transicional, 2 unidades na escala de Borg, 4 unidades no questionário respiratório de St. George (SGRQ) ou 0,5 unidade no questionário CRQ, 100 a 140 ml no FEV₁, 10 Watts no teste de exercício máximo, 37 a 71 metros na prova de marcha de 6 minutos e uma exacerbação por ano.

Dos **marcadores** não pulmonares, salientam-se a perda de peso, o consumo muscular e a fraqueza muscular, factores que de forma independente da obstrução brônquica são responsáveis pela intolerância ao exercício no doente com DPOC. A avaliação da força muscular não está ainda estandardizada, mas o índice de massa corporal (IMC = peso/altura², em kg/m²) e o índice de massa isenta de gordura (massa isenta de gordura/altura², em kg/m²) são medidas estandardizadas e, quando reduzidos, associam-se a um défice da função muscular, da capacidade para o exercício, do estado de saúde e a uma redução da esperança de vida nos doentes com DPOC¹⁰.

Conclusão

A DPOC é uma doença multissistémica, com tradução clínica orgânica para além do componente pulmonar, de que são exem-

plos a intolerância ao exercício, a perda de peso e a fraqueza muscular. Assim, a avaliação de resultados de estudos farmacológicos deve incluir, para além da avaliação do FEV₁ e de outros parâmetros funcionais respiratórios, a avaliação da dispneia, da capacidade para o exercício, do estado de saúde e da qualidade de vida, do número de exacerbações e da mortalidade.

Os ensaios clínicos em doentes com DPOC estável devem ter a duração mínima de seis meses, para permitir a avaliação dos resultados e apreciar os efeitos da terapêutica. Contudo, quando se pretende avaliar a frequência das exacerbações, este período deve ser alargado a pelo menos um ano, de forma a incluir os meses frios, em que estas ocorrem habitualmente.

Mensagem

1. No desenho dos ensaios farmacológicos, os parâmetros a avaliar devem ser seleccionados de acordo com o aspecto da doença a estudar, devem ser capazes de medir a variável biológica em questão, devem ser válidos e discriminativos.
2. A DPOC é uma doença multissistémica, com tradução clínica orgânica para além do componente pulmonar, de que são exemplos a intolerância ao exercício, a perda de peso e a fraqueza muscular. Assim, a avaliação de resultados de estudos farmacológicos deve incluir, para além da avaliação do FEV₁ e de outros parâmetros funcionais respiratórios, a avaliação da dispneia, da capacidade para o exercício, do estado de saúde e da qualidade de vida, do número de exacerbações e da mortalidade.
3. A mortalidade por todas as causas é provavelmente o melhor parâmetro a avaliar nos resultados dos estudos em doentes com DPOC. Sendo um parâmetro de enorme importância, é fiável, fácil de medir e tem sido utilizada como *gold standard* na avaliação dos factores preditivos.
4. A diferença clínica minimamente significativa é um instrumento que ajuda os clínicos e os investigadores a compreender os resultados dos ensaios clínicos. Consiste na mínima diferença na escala de valores de um resultado percebido pelo doente como sendo importante, no sentido do benefício ou do prejuízo e que leva o doente ou o clínico a considerar uma modificação no tratamento. São exemplos de diferenças clínicas minimamente significativas, 1 unidade no índice de dispneia transicional, 2 unidades na escala de Borg, 4 unidades no questionário respiratório de St. George (SGRQ) ou 0,5 unidade no questionário CRQ, 100 a 140 ml no FEV₁, 10 Watts no teste de exercício máximo, 37 a 71 metros na prova de marcha de 6 minutos e uma exacerbação por ano.

Bibliografia

1. Global Initiative for Chronic Obstructive Lung Disease. Global strategy for the diagnosis, management and prevention of chronic obstructive pulmonary disease. NHLBI/WHO Workshop Report (Updated 2007). www.goldcopd.org. Último acesso em 21-05-2008.
2. Bergner M. The sickness impact profile. In Walker SR, ed., *Quality of Life: Assessment and Application*. Boston, MTP, 1987: 79-94.
3. Guyatt GH, Berman LB, Townsend M, Pugsley SO, Chambers LW. A measure of quality of life for clinical trials in chronic lung disease. *Thorax* 1987; 42: 773-8.
4. Jones PW, Quirk FH, Baveystock CM, Littlejohns P. A self-complete measure of health status for chronic airflow limitation. The St. George's Respiratory Questionnaire. *Am Rev Respir Dis* 1992; 145: 1321-7.
5. Garrod R, Bestall JC, Paul EA, Wedzicha JA, Jones PW. Development and validation of a standardized measure of activity of daily living in patients with severe COPD: the London Chest Activity of Daily Living scale (LCADL). *Respir Med* 2000; 94: 589-96.
6. Bestall JC, Paul EA, Garrod R, Garnham R, Jones PW, Wedzicha JA. Usefulness of the Medical Research Council (MRC) dyspnoea scale as a measure of disability in patients with chronic obstructive pulmonary disease. *Thorax* 1999; 54:581-6.
7. Mahler DA, Weinberg DH, Wells CK, Feinstein AR. The measurement of dyspnea. Contents, interobserver agreement, and physiologic correlates of two new clinical indexes. *Chest* 1984; 85: 751-8.
8. Borg GA. Psychophysical bases of perceived exertion. *Med Sci Sports Exerc* 1982; 14: 377-81.
9. Cote CG, Celli BR. Pulmonary rehabilitation and the BODE index in COPD. *Eur Respir J* 2005; 26: 630-6.
10. Schols AM, Slangen J, Volovics L, Wouters EF. Weight loss is a reversible factor in the prognosis of chronic obstructive pulmonary disease. *Am J Respir Crit Care Med* 1998; 157: 1791-7.

Fátima Rodrigues
2008-05-21