



Efeitos do indacaterol versus tiotrópio na tolerância ao exercício em pacientes com DPOC moderada: estudo cruzado randomizado piloto

Danilo Cortozi Berton¹, Álvaro Huber dos Santos², Ivo Bohn Jr.², Rodrigo Quevedo de Lima², Vanderléia Breda², Paulo José Zimmermann Teixeira^{2,3,4}

1. Programa de Pós-Graduação em Pneumologia, Faculdade de Medicina, Universidade Federal do Rio Grande do Sul – UFRGS – Porto Alegre (RS) Brasil.
2. Universidade Federal de Ciências da Saúde de Porto Alegre – UFCSPA – Porto Alegre (RS) Brasil.
3. Universidade Feevale, Novo Hamburgo (RS) Brasil.
4. Pavilhão Pereira Filho, Santa Casa de Misericórdia de Porto Alegre, Porto Alegre (RS) Brasil.

Recebido: 6 janeiro 2016.
Aprovado: 31 maio 2016.

Trabalho realizado no Pavilhão Pereira Filho, Santa Casa de Porto Alegre, Porto Alegre (RS) Brasil.

RESUMO

Objetivo: Comparar um β_2 -agonista de longa duração administrado uma vez por dia (indacaterol 150 μg) a um anticolinérgico de longa duração administrado uma vez por dia (tiotrópio 5 μg) quanto a seus efeitos na resistência ao exercício (limite de tolerância, Tlim) em pacientes com DPOC moderada. Os desfechos secundários foram seus efeitos na hiperinsuflação pulmonar, na dispnéia causada pelo exercício e na dispnéia na vida diária. **Métodos:** Estudo piloto randomizado cruzado e simples cego com 20 pacientes (média de idade: $60,9 \pm 10,0$ anos; média do VEF₁: $69 \pm 7\%$ do previsto). Parâmetros espirométricos, pontuação no *Transition Dyspnea Index*, Tlim e dispnéia aos esforços foram comparados após três semanas de cada tratamento (com uma semana de intervalo entre os tratamentos). **Resultados:** Dezenove pacientes completaram o estudo — um foi excluído por causa de exacerbação da DPOC. A melhora no Tlim tendeu a ser maior com tiotrópio do que com indacaterol (96 ± 163 s vs. 8 ± 82 s; $p = 0,06$). Em comparação com os valores basais, o Tlim melhorou significativamente com tiotrópio (aumentando de 396 ± 319 s para 493 ± 347 s; $p = 0,010$), mas não com indacaterol (aumentando de 393 ± 246 para 401 ± 254 s; $p = 0,678$). Não houve diferença entre os tratamentos quanto à melhora na pontuação na escala de dispnéia de Borg e na insuflação pulmonar no “isotempo” e no pico do exercício. Também não houve diferenças significativas entre os tratamentos quanto à pontuação no *Transition Dyspnea Index* ($1,5 \pm 2,1$ vs. $0,9 \pm 2,3$; $p = 0,39$). **Conclusões:** Em pacientes com DPOC moderada, o tiotrópio tende a melhorar o Tlim em comparação com o indacaterol. Não houve diferenças significativas entre os tratamentos quanto a seus efeitos na insuflação pulmonar, na dispnéia durante o exercício e na dispnéia na vida diária. São necessários mais estudos, com um número maior de pacientes, para confirmar nossos achados e explorar explicações mecanicistas. (ClinicalTrials.gov identifier: NCT01693003 [http://www.clinicaltrials.gov/])

Descritores: Doença pulmonar obstrutiva crônica; Exercício; Broncodilatadores.

INTRODUÇÃO

Demonstrou-se repetidas vezes que os broncodilatadores resultam em melhorias em longo prazo de desfechos clínicos (sintomas, capacidade de exercício e limitação do fluxo aéreo), além de serem atualmente considerados a base do tratamento da DPOC.⁽¹⁾ De acordo com diretrizes atuais, deve-se prescrever um broncodilatador de curta duração para todos os pacientes sintomáticos com DPOC para que seja usado conforme necessário. Um broncodilatador de longa duração deve ser adicionado e usado regularmente se os sintomas não forem adequadamente controlados com o uso do broncodilatador de curta duração ou se houver maior risco de desfechos ruins, tais como exacerbações frequentes e doença mais grave.^(1,2)

Até recentemente, era preferível usar um *long-acting anticholinergic* (LAMA, anticolinérgico de longa duração) a usar um *long-acting β_2 agonist* (LABA, β_2 -agonista de longa duração) porque a maioria dos efeitos dos LAMAs administrados uma vez por dia era aparentemente superior aos efeitos dos LABAs administrados duas vezes por

dia.⁽³⁻⁸⁾ O advento dos LABAs administrados uma vez por dia (ultra-LABAs) mudou isso; estudos comparando LAMAs administrados uma vez por dia a LABAs administrados uma vez por dia demonstraram os benefícios clínicos destes últimos.^(9,10) No entanto, nenhum estudo comparou LABAs administrados uma vez por dia a LAMAs administrados uma vez por dia quanto a desfechos clínicos durante o exercício, incluindo tolerância ao exercício, dispnéia e hiperinsuflação dinâmica. Portanto, realizamos um estudo piloto cujo objetivo foi comparar um LABA administrado uma vez por dia (o indacaterol) a um LAMA administrado uma vez por dia (o tiotrópio) quanto a seus efeitos na tolerância ao exercício em pacientes com DPOC moderada. O indacaterol e o tiotrópio também foram comparados quanto a seus efeitos na hiperinsuflação pulmonar, na dispnéia causada pelo exercício e na dispnéia na vida diária.

MÉTODOS

Trata-se de um estudo piloto randomizado cruzado fase IV, de dois períodos, controlado com placebo e simples

Endereço para correspondência:

Paulo José Zimmermann Teixeira. Pavilhão Pereira Filho, Santa Casa de Misericórdia de Porto Alegre, UFCSPA, Avenida Independência, 155, CEP 93510-250, Porto Alegre, RS, Brasil.
Tel.: 55 51 3346-9513. Fax: 55 51 3346-9513. E-mail: paulozt@ufcspa.edu.br
Apoio financeiro: Este estudo recebeu apoio financeiro da Novartis.

cego (isto é, com mascaramento simples cego dos avaliadores dos desfechos), realizado em um único centro especializado em cuidados respiratórios.⁽¹¹⁾ O protocolo do estudo foi aprovado pelo comitê de ética em pesquisa da instituição.

Os pacientes foram aleatoriamente divididos em dois grupos: 1) três semanas de tratamento com 150 µg de indacaterol inalatório (Onbrize® Breezhaler®; Novartis, Basileia, Suíça) em cápsulas administradas por meio de um inalador de pó (IPo) e, em seguida, mais três semanas de tratamento com 5 µg de tiotrópio inalatório (Spiriva® Respimat®; Boehringer Ingelheim, Ingelheim, Alemanha) administrado por meio de um inalador de névoa suave (INS), com um intervalo de uma semana entre os dois períodos de tratamento; 2) três semanas de tratamento com 5 µg de tiotrópio inalatório (Spiriva® Respimat®; Boehringer Ingelheim) administrado por meio de um INS e, em seguida, mais três semanas de tratamento com 150 µg de indacaterol inalatório (Onbrize® Breezhaler®; Novartis) em cápsulas administradas por meio de um IPO, com um intervalo de uma semana entre os dois períodos de tratamento (Figura 1). Após uma visita de avaliação (no sétimo dia), todos os broncodilatadores de longa duração foram suspensos. Os pacientes foram autorizados a usar broncodilatadores de curta duração, sendo instruídos a usar dois jatos a cada 4 h como medicação de resgate. Também foram autorizados a usar corticosteroides inalatórios, contanto que a dose, o horário e a formulação permanecessem inalterados.

Na visita inicial, os pacientes foram submetidos a avaliação clínica, teste de função pulmonar e teste de exercício cardiopulmonar (TECP) incremental limitado por sintomas. Nas visitas de 1 a 4, os pacientes foram submetidos a TECP em velocidade constante até o limite de tolerância (Tlim), com ~80% da carga máxima atingida durante o TECP incremental. A falta de ar causada pela atividade física foi avaliada antes do tratamento por meio do *Baseline Dyspnea Index*

(BDI), e as mudanças na falta de ar diária foram avaliadas por meio do *Transition Dyspnea Index* (TDI),⁽¹²⁾ sendo registradas no fim de cada período de tratamento (Figura 1).

Pacientes

Foram incluídos pacientes com DPOC estável ($VEF_1/CVF < 0,7$ e $50\% < VEF_1$ pós-broncodilatador $< 80\%$ do previsto) e longa história de tabagismo (> 20 anos-maço). Os critérios de exclusão foram os seguintes: doença cardiovascular ou neuromuscular que pudesse afetar a tolerância ao exercício; exacerbação recente (no último mês); oxigenoterapia de longa duração ou $SaO_2 < 90\%$ em repouso e tratamento com corticosteroides orais.

Procedimentos

Todos os testes espirométricos foram realizados com um pneumotacógrafo calibrado (Vmax29®; SensorMedics, Yorba Linda, CA, EUA). As variáveis espirométricas foram medidas na visita inicial (antes e 20 min depois da inalação de 400 µg de salbutamol por meio de um inalador pressurizado); nas visitas 1 e 3 (após uma semana sem broncodilatador de longa duração e antes do TECP) e nas visitas 2 e 4 (2 h após a administração dos medicamentos do estudo e antes do TECP). Um pletismógrafo corporal de volume constante (Vmax Autobox®; SensorMedics) foi usado para medir o VR, a capacidade residual funcional e a CPT. A DLCO foi medida pelo método da respiração única por meio de um sistema Vmax (SensorMedics). Todos os testes de função pulmonar foram realizados de acordo com as normas internacionais.⁽¹³⁻¹⁵⁾ As variáveis obtidas foram expressas em forma de valores absolutos e porcentagem do previsto.⁽¹⁶⁻¹⁸⁾

Todos os testes de exercício foram realizados em uma bicicleta ergométrica com freios eletromagnéticos (Corival; Lode, Groningen, Holanda), com um sistema computadorizado de TECP respiração a respiração

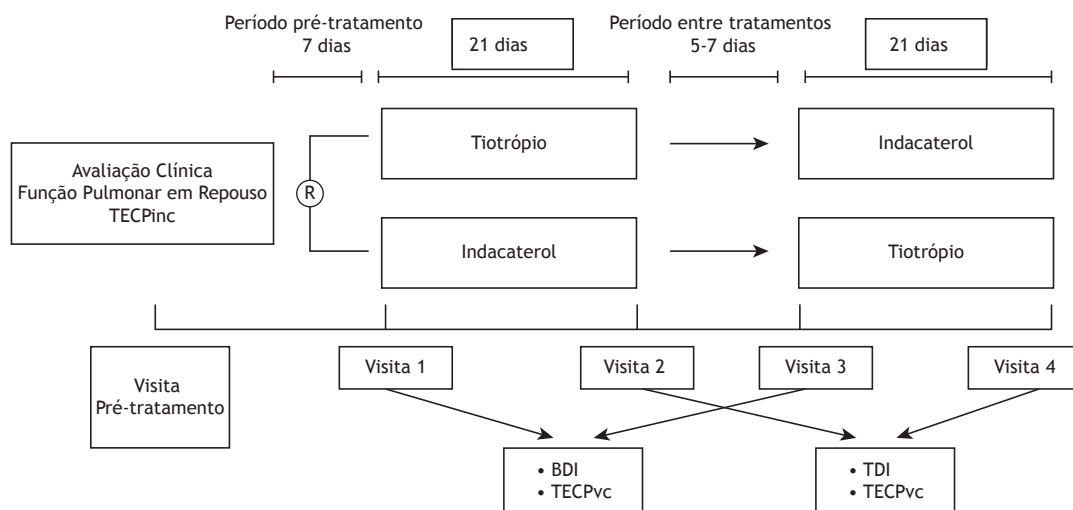


Figura 1. Fluxograma do desenho do estudo. TECPinc: teste de exercício cardiopulmonar incremental; TECPvc: teste de exercício cardiopulmonar em velocidade constante; BDI: *Baseline Dyspnea Index*; e TDI: *Transition Dyspnea Index*.

(Vmax29®; SensorMedics). A FC foi determinada a partir do intervalo R-R de um eletrocardiograma de 12 derivações, e a SaO₂ foi medida por meio de oximetria de pulso. Todas as variáveis do TECP foram apresentadas em forma de médias de 20 s. Os participantes classificaram sua falta de ar e esforço dos membros inferiores a cada 2 min por meio da escala de 0-10 de Borg.⁽¹⁹⁾ Durante o TECP incremental, a carga de trabalho foi aumentada a cada 1 min a partir de 2 min de pedaladas sem carga a 5-10 W/ min até o Tlim. Os aumentos de carga incremental foram maiores nos pacientes com VEF₁ > 1 l. O TECP em velocidade constante foi realizado com pedaladas sem carga durante 2 min a 60 ± 5 rpm e, logo em seguida, pedaladas com carga de ~80% da carga máxima atingida durante o TECP incremental. Partido do pressuposto de que a CPT em repouso permanece constante durante o exercício, consideramos que as mudanças na capacidade inspiratória (CI) refletiam mudanças no volume pulmonar expiratório final, isto é, volume pulmonar expiratório final = CPT – CI.⁽²⁰⁾ As manobras de CI foram realizadas a cada 2 min. As respostas ao exercício foram comparadas no pico do exercício e no "isotempo", isto é, o maior tempo de exercício comum a todos os TECP em velocidade constante realizados por um determinado indivíduo.

O BDI e o TDI foram usados para medir a dispneia na vida diária, e ambos têm três domínios: 1) prejuízo funcional, que determina o impacto da falta de ar na capacidade de realizar atividades; 2) magnitude da tarefa, que determina o tipo de tarefa que causa falta de ar e 3) magnitude do esforço, que estabelece o grau de esforço que resulta em falta de ar. Os pontos atribuídos a cada domínio do BDI variam de 0 (prejuízo muito grave) a 4 (nenhum prejuízo) e são somados para que se determine a pontuação total, que varia de 0 a 12. Os pontos atribuídos a cada domínio do TDI variam de –3 (grande deterioração) a +3 (grande melhora). A soma de todos os domínios produz a pontuação total, que varia de –9 a +9.⁽¹²⁾ A diferença clinicamente importante mínima para a pontuação obtida no TDI é 1.⁽²¹⁾

Segurança

As avaliações de segurança incluíram eventos adversos e eventos adversos graves no fim de cada período de tratamento. A correção do intervalo QT pela FC foi realizada por meio da correção de Bazett.

Análise estatística

Os dados são apresentados em forma de média ± dp ou mediana (variação), exceto onde indicado. Equações de estimação generalizadas foram usadas para determinar se houve diferenças significativas entre os tratamentos em diferentes visitas e momentos. Testes t pareados foram usados para comparar os pontos obtidos no TDI depois de cada tratamento e calcular o tamanho da amostra necessário para detectar uma diferença significativa ($p < 0,05$) entre os tratamentos no tocante à melhora na tolerância ao exercício (com

erro tipo II de 20%). O teste do qui-quadrado foi usado para comparar os dados categóricos. As diferenças foram consideradas significativas se $p < 0,05$.

RESULTADOS

Dos 69 pacientes que foram avaliados, 20 foram randomizados. Dos 20, 19 (95%) completaram o estudo. Um paciente (do grupo de pacientes selecionados para receber indacaterol primeiro) foi excluído por causa de exacerbação da DPOC (durante o tratamento com indacaterol).

As características demográficas, antropométricas e clínicas basais dos pacientes estudados estão descritas na Tabela 1. A Figura 2 apresenta o fluxograma *Consolidated Standards of Reporting Trials* (CONSORT) do estudo.

Efeitos nas variáveis espirométricas e na dispneia na vida diária

Depois de três semanas de tratamento, o VEF₁ melhorou significativamente em ambos os grupos (Tabela 2). No entanto, além de ter resultado em maior melhora no VEF₁, o indacaterol melhorou significativamente a CVF em comparação com o tiotrópio. Não houve diferenças significativas entre o indacaterol e o tiotrópio quanto à pontuação no TDI (1,5 ± 2,1 vs. 0,9 ± 2,3; $p = 0,39$) ou à proporção de pacientes nos quais a pontuação no TDI foi ≥ 1 (58% vs. 37%; $p = 0,19$).

Efeitos na resposta ao exercício

A melhora no Tlim em comparação com os valores basais (o desfecho primário do estudo) tendeu a ser maior com o tiotrópio do que com o indacaterol (96 ± 163 s vs. 8 ± 82 s; $p = 0,06$; Figura 3). Além disso, o Tlim melhorou significativamente após o uso de tiotrópio (aumentando de 396 ± 319 s para 493 ± 347 s; $p = 0,010$), mas não após o uso de indacaterol (aumentando de 393 ± 246 s para 401 ± 254 s; $p = 0,678$). Estimou-se que seria necessária uma amostra de 28 indivíduos para detectar uma diferença significativa entre os dois tratamentos quanto à tolerância ao exercício.

Não houve diferenças entre os dois tratamentos no tocante à magnitude da melhora na pontuação obtida na escala de dispneia de Borg (tanto no isotempo como no pico do exercício) ou na hiperinsuflação pulmonar, estimada a partir de medições seriadas da CI (em repouso, no isotempo e no pico do exercício). A hiperinsuflação pulmonar melhorou significativamente com o uso dos broncodilatadores (2,00 ± 0,33 l vs. 2,09 ± 0,31 l; $p = 0,03$) em todos os momentos analisados (isto é, em repouso, no isotempo e no pico do exercício). O mesmo ocorreu com a dispneia causada pelo exercício ($p = 0,067$).

Segurança

A incidência global de eventos adversos foi exatamente a mesma em ambos os grupos de tratamento (isto

é, 58%); a maioria dos eventos foi leve. Durante o estudo, não foram relatados eventos adversos graves (hospitalização ou morte). Não houve diferença entre o indacaterol e o tiotrópio quanto a seus efeitos no intervalo QT corrigido em repouso (445 ± 48 ms vs.

439 ± 47 ms; $p > 0,05$); os valores pós-broncodilatador não foram diferentes dos valores basais (456 ± 34 ms).

DISCUSSÃO

Este foi um estudo piloto cujo objetivo foi coletar dados preliminares sobre os efeitos comparativos do indacaterol 150 µg (a dose mais baixa disponível na maioria dos países) e do tiotrópio 5 µg na tolerância ao exercício em pacientes com DPOC moderada. Estudos anteriores^(22,23) demonstraram que, em comparação com placebo, o indacaterol 300 µg resulta em melhora significativa na tolerância ao exercício e na hiperinsuflação pulmonar em repouso e durante o exercício em pacientes com DPOC de moderada a grave. Surpreendentemente, o presente estudo mostrou que uma dose mais baixa de indacaterol (150 µg) em um subgrupo de pacientes com doença menos grave não aumentou a tolerância ao exercício em comparação com os valores basais. Por outro lado, o tiotrópio 5 µg melhorou significativamente a tolerância ao exercício em comparação com os valores basais, um achado que está de acordo com os de estudos anteriores em que foram usados uma dose e um sistema de liberação diferentes (isto é, 18 µg de tiotrópio administrado por meio de um IPo).⁽²⁴⁻²⁷⁾

No presente estudo, ambos os medicamentos resultaram em melhora significativa na hiperinsuflação pulmonar e na dispneia causada pelo exercício, conforme se relatou anteriormente a respeito do tiotrópio (18 µg administrados por meio de um IPo)^(12,19-21) e do indacaterol (300 µg),^(17,18) sem diferença significativa entre os dois tratamentos. No entanto, é possível que nossa amostra não tenha sido grande o suficiente para detectar efeitos individuais dos medicamentos nas variáveis supracitadas ou diferenças entre os dois tratamentos.

Embora ambos os tratamentos tenham melhorado o VEF₁ em comparação com os valores basais, a magnitude da mudança foi maior com o indacaterol. Achados semelhantes foram descritos anteriormente.^(10,28) No tocante aos desfechos clínicos, é mais provável que se alcance uma melhora clinicamente relevante na pontuação total no TDI e no *Saint George's Respiratory Questionnaire* com o indacaterol 150 µg do que com o tiotrópio 18 µg em pacientes com DPOC de moderada a grave.⁽²⁹⁾ No entanto, o tiotrópio proporciona maior proteção contra as exacerbações.⁽³⁰⁾ No presente estudo, a melhora no VEF₁ foi maior com o indacaterol do que com o tiotrópio (Tabela 2). No entanto, o indacaterol não melhorou a tolerância ao exercício, provavelmente porque restrições impostas à expansão do volume corrente pela hiperinsuflação pulmonar constituem o principal mecanismo relacionado com a dispneia e a capacidade de exercício, independentemente da magnitude da obstrução ao fluxo aéreo.^(20,26,31) Não obstante, é provável que nossa amostra não tenha sido grande o suficiente para detectar diferenças entre os dois tratamentos no tocante a essa variável fisiológica. Portanto, outros mecanismos para explicar a melhora na tolerância ao

Tabela 1. Características basais dos pacientes estudados (N = 19).^a

Variável	Resultado
Demografia e antropometria	
Idade, anos	60,9 ± 10,0
Masculino/feminino, n/n	9/10
IMC, kg/m ²	24,8 ± 3,5
Carga tabágica, anos-maçô ^b	45 (6-108)
Função pulmonar	
Espirometria pré-BD	
VEF ₁ , l	1,86 ± 0,62
VEF ₁ , % do previsto	67,4 ± 8,6
CVF, l	3,26 ± 0,83
CVF, % do previsto	94,1 ± 10
VEF ₁ /CVF	57 ± 8
Espirometria pós-BD	
VEF ₁ , l	1,89 ± 0,58
VEF ₁ , % do previsto	68,7 ± 7,4
CVF, l	3,27 ± 0,8
CVF, % do previsto	94,6 ± 11,2
VEF ₁ /CVF	58 ± 8
Pletismografia	
CI, l	2,15 ± 0,9
CI, % do previsto	66,3 ± 20,5
CPT, l	5,67 ± 1,4
CPT, % do previsto	109,1 ± 12,7
CI/CPT	0,37 ± 0,1
VR, l	2,36 ± 0,73
VR, % do previsto	122,5 ± 33,6
DLCO, mmol/min/kPa	4,4 ± 1,4
DLCO, % do previsto	67,4 ± 18,3
Sintomas	
Pontuação na escala mMRC	2,3 ± 1,1
Pontuação no BDI	8,4 ± 2,4
Pico do TECP incremental	
VO ₂ , ml/min	1,083 ± 349
VO ₂ , % do previsto	74,7 ± 16,6
V _E , l	42,4 ± 14,9
V _E /VVM	0,69 ± 0,17
SaO ₂ , %	96 ± 2
FC, % do previsto	79 ± 12
VO ₂ /FC, ml/min/bpm	8,45 ± 2,12
Escala de Borg, pontuação relativa à dispneia ^b	4 (0,5-10)
Escala de Borg, pontuação relativa ao esforço dos membros inferiores ^b	7 (1-10)

^aValores expressos em forma de média ± dp, exceto onde indicado. ^bValores expressos em forma de mediana (variação). BD: broncodilatador; CI: capacidade inspiratória; mMRC: modificada do *Medical Research Council*; BDI: *Baseline Dyspnea Index*; TECP: teste de exercício cardiopulmonar; VO₂: consumo de oxigênio; V_E: ventilação minuto; e VVM: ventilação voluntária máxima.

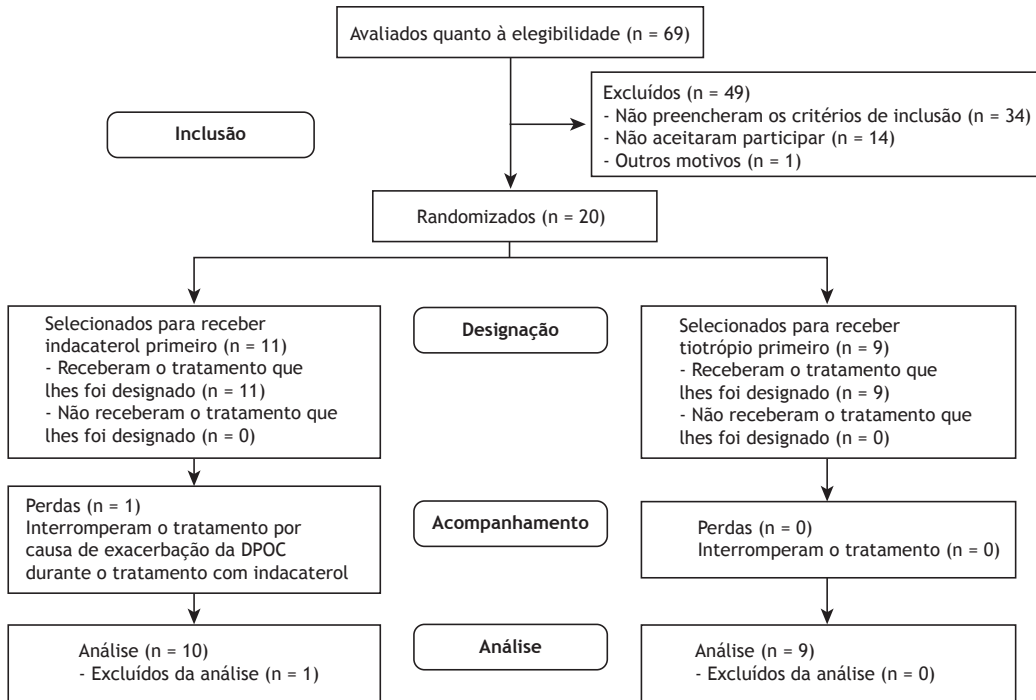


Figura 2. Fluxograma Consolidated Standards of Reporting Trials (CONSORT) do estudo.

Tabela 2. Parâmetros de função pulmonar antes e depois de três semanas de tratamento com indacaterol ou tiotrópio.^a

Variável	Indacaterol		Dif.	Tiotrópio		Dif.
	Pré-tratamento	Pós-tratamento		Pré-tratamento	Pós-tratamento	
VEF ₁ , l	1,62 ± 0,12	1,82 ± 0,12*	0,20	1,69 ± 0,13	1,79 ± 0,14*	0,10
VEF ₁ , % do previsto	56 ± 2	63 ± 2*	7 [†]	58 ± 2	61 ± 2	3
CVF, l	2,94 ± 0,2	3,15 ± 0,17*	0,21 [†]	3,06 ± 0,19	3,12 ± 0,2	0,06
CVF, % do previsto	80 ± 2	87 ± 2*	7 [†]	84 ± 2	86 ± 2	2
VEF ₁ /CVF, %	55,5 ± 2,0	57,6 ± 1,6*	2,1	55,0 ± 1,9	56,9 ± 1,9*	1,9

^aDados apresentados em forma de média ± ep. BD: broncodilatador; e Dif.: diferença entre as médias dos valores pós e pré-tratamento. *p < 0,05 pré-tratamento vs. pós-tratamento. [†]p < 0,05 comparação das mudanças com o tratamento.

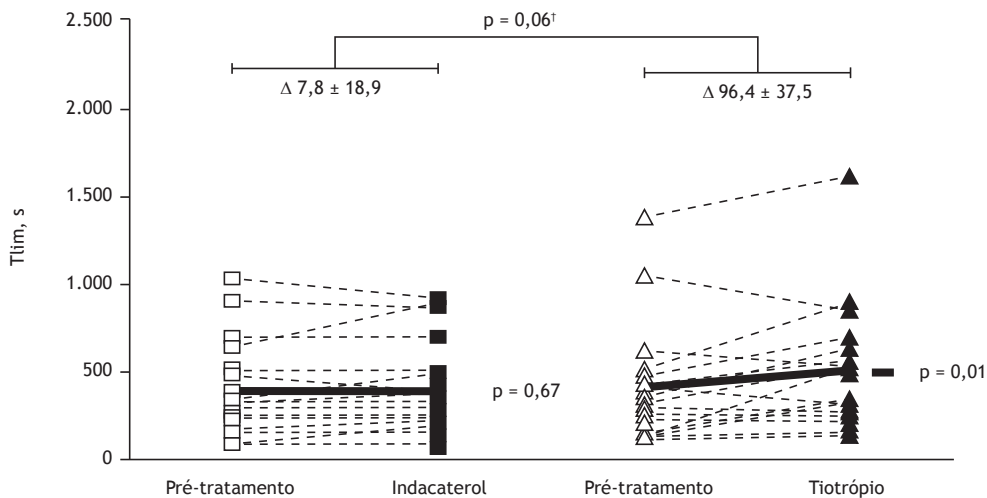


Figura 3. Valores individuais (linhas tracejadas) e médias (linhas contínuas) das mudanças no limite de tolerância (Tlim) basal durante o teste de exercício cardiopulmonar em velocidade constante após três semanas de tratamento com indacaterol (quadrados) ou tiotrópio (triângulos). *p < 0,05 relativamente aos valores basais. [†]p = 0,06 para a diferença entre os tratamentos.

exercício após o tratamento com tiotrópio devem ser considerados e investigados a fundo.⁽³²⁾ Por exemplo, não se pode descartar a possibilidade de que a maioria dos pacientes aleatoriamente incluídos em nossa pequena amostra fosse mais propensa a se beneficiar de uma classe farmacológica específica de broncodilatadores. Polimorfismos de receptores β_2 -adrenérgicos podem resultar em diferenças nas respostas farmacológicas aos broncodilatadores.^(33,34) São, portanto, necessários mais estudos, com mais pacientes. Se nossos achados forem confirmados, serão necessários estudos com poder adequado para investigar aspectos fisiológicos e mecanicistas moleculares.

O presente estudo tem limitações metodológicas que devem ser apontadas. Em primeiro lugar, como se trata de um estudo exploratório com um pequeno número de pacientes, os resultados devem ser interpretados com cautela. É possível que nossa amostra não tenha sido grande o suficiente para detectar diferenças em desfechos importantes, tais como dispneia e hiperinsuflação pulmonar, e nossos principais achados devem ser confirmados em estudos com um número maior de pacientes. Em segundo lugar, como o presente estudo envolveu apenas pacientes com DPOC moderada, os resultados não devem ser generalizados para pacientes com DPOC leve ou grave. Finalmente, foi usada uma dose baixa de indacaterol e uma dose completa de tiotrópio administrada por meio de um INS. A dose de indacaterol usada no presente estudo (isto é, 150 μg) não melhorou a tolerância ao exercício como o fez a

dose usada em outros estudos (isto é, 300 μg).^(22,23) De fato, já se demonstrou que o indacaterol é mais benéfico para a função pulmonar em repouso em doses mais elevadas (> 200 μg) do que em doses mais baixas (de 50 μg e 100 μg); no entanto, em comparação com placebo, mesmo doses mais baixas do medicamento resultam em melhoria significativa.⁽²⁸⁾ Por outro lado, demonstrou-se que 5 μg de tiotrópio administrado por meio de um INS e 18 μg do mesmo medicamento administrado por meio de um IPo são comparáveis no que tange a seus efeitos na função pulmonar^(35,36) e em desfechos clínicos (uso de medicação de resgate, óbito e taxa de exacerbação).⁽³⁰⁾ Como as doses de indacaterol aprovadas para uso em diferentes países variam de 75 μg a 300 μg e a única dose de tiotrópio administrado por INS aprovada para uso em pacientes com DPOC é de 5 μg , procuramos comparar doses que são mais comumente usadas na prática clínica.

Em suma, o tratamento com uma dose diária de 5 μg de tiotrópio resultou em melhora significativa na tolerância ao exercício em pacientes com DPOC moderada, ao passo que o tratamento com uma dose diária de 150 μg de indacaterol não. Não foram observadas diferenças significativas entre os dois tratamentos quanto a seus efeitos na hiperinsuflação pulmonar, na dispneia causada pelo exercício e na dispneia na vida diária. Mais estudos, com um número maior de pacientes, são necessários para confirmar nossos achados e explorar explicações mecanicistas.

REFERÊNCIAS

- Vestbo J, Hurd SS, Agustí AG, Jones PW, Vogelmeier C, Anzueto A, et al. Global strategy for the diagnosis, management, and prevention of chronic obstructive pulmonary disease: GOLD executive summary. *Am J Respir Crit Care Med*. 2013;187(4):347-65. <http://dx.doi.org/10.1164/rccm.201204-0596PP>
- Montes de Oca M, López Varela MV, Acuña A, Schiavi E, Rey MA, Jardim J, et al. ALAT-2014 Chronic Obstructive Pulmonary Disease (COPD) Clinical Practice Guidelines: questions and answers. *Arch Bronconeumol*. 2015;51(8):403-16. <http://dx.doi.org/10.1016/j.arbres.2014.11.017>
- Donohue JF, van Noord JA, Bateman ED, Langley SJ, Lee A, Witek TJ Jr, et al. A 6-month, placebo-controlled study comparing lung function and health status changes in COPD patients treated with tiotropium or salmeterol. *Chest*. 2002;122(1):47-55. <http://dx.doi.org/10.1378/chest.122.1.47>
- Brusasco V, Hodder R, Miravittles M, Korducki L, Towse L, Kesten S. Health outcomes following treatment for six months with once daily tiotropium compared with twice daily salmeterol in patients with COPD. *Thorax*. 2003;58(5):399-404. Erratum in: *Thorax*. 2005;60(2):105. <http://dx.doi.org/10.1136/thorax.58.5.399>
- Briggs DD Jr, Covelli H, Lapidus R, Bhattacharya S, Kesten S, Cassino C. Improved daytime spirometric efficacy of tiotropium compared with salmeterol in patients with COPD. *Pulm Pharmacol Ther*. 2005;18(6):397-404. <http://dx.doi.org/10.1016/j.pupt.2005.02.013>
- Hodder R, Kesten S, Menjoge S, Viel K. Outcomes in COPD patients receiving tiotropium or salmeterol plus treatment with inhaled corticosteroids. *Int J Chron Obstruct Pulmon Dis*. 2007;2(2):157-67.
- Santus P, Centanni S, Verga M, Di Marco F, Matera MG, Cazzola M. Comparison of the acute effect of tiotropium versus a combination therapy with single inhaler budesonide/formoterol on the degree of resting pulmonary hyperinflation. *Respir Med*. 2006;100(7):1277-81. <http://dx.doi.org/10.1016/j.rmed.2005.10.008>
- van Noord JA, Aumann JL, Janssens E, Smeets JJ, Verhaert J, Disse B, et al. Comparison of tiotropium once daily, formoterol twice daily and both combined once daily in patients with COPD. *Eur Respir J*. 2005;26(2):214-22. <http://dx.doi.org/10.1183/09031936.05.00140404>
- Rodrigo GJ, Neffen H. Comparison of indacaterol with tiotropium or twice-daily long-acting β_2 -agonists for stable COPD: a systematic review. *Chest*. 2012;142(5):1104-10. <http://dx.doi.org/10.1378/chest.11-2252>
- Vogelmeier C, Ramos-Barbon D, Jack D, Piggott S, Owen R, Higgins M, et al. Indacaterol provides 24-hour bronchodilation in COPD: a placebo-controlled blinded comparison with tiotropium. *Respir Res*. 2010;11:135. <http://dx.doi.org/10.1186/1465-9921-11-135>
- ClinicalTrials.gov [homepage on the Internet]. Bethesda: National Institutes of Health [cited 2015 Jan 14]. Indacaterol Versus Tiotropium on Dynamic Hyperinflation in COPD. Available from: <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT01693003>
- 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(6):751-8. <http://dx.doi.org/10.1378/chest.85.6.751>
- Miller MR, Hankinson J, Brusasco V, Burgos F, Casaburi R, Coates A, et al. Standardisation of spirometry. *Eur Respir J*. 2005;26(2):319-38. <http://dx.doi.org/10.1183/09031936.05.00034805>
- Wanger J, Clausen JL, Coates A, Pedersen OF, Brusasco V, Burgos F, et al. Standardisation of the measurement of lung volumes. *Eur Respir J*. 2005;26(3):511-22. <http://dx.doi.org/10.1183/09031936.05.00035005>
- Macintyre N, Crapo RO, Viegi G, Johnson DC, van der Grinten CP, Brusasco V, et al. Standardisation of the single-breath determination of carbon monoxide uptake in the lung. *Eur Respir J*. 2005;26(4):720-35. <http://dx.doi.org/10.1183/09031936.05.00034905>
- Pereira CA, Sato T, Rodrigues SC. New reference values for forced spirometry in white adults in Brazil. *J Bras Pneumol*. 2007;33(4):397-406. <http://dx.doi.org/10.1590/S1806-37132007000400008>

17. Crapo RO, Morris AH, Clayton PD, Nixon CR. Lung volumes in healthy nonsmoking adults. *Bull Eur Physiopathol Respir.* 1982;18(3):419-25.
18. Crapo RO, Morris AH. Standardized single breath normal values for carbon monoxide diffusing capacity. *Am Rev Respir Dis.* 1981;123(2):185-9.
19. Borg GA. Psychophysical bases of perceived exertion. *Med Sci Sports Exerc.* 1982;14(5):377-81 <http://dx.doi.org/10.1249/00005768-198205000-00012>
20. O'Donnell DE. Hyperinflation, dyspnea, and exercise intolerance in chronic obstructive pulmonary disease. *Proc Am Thorac Soc.* 2006;3(2):180-4. <http://dx.doi.org/10.1513/pats.200508-093DO>
21. Jones PW, Beeh KM, Chapman KR, Decramer M, Mahler DA, Wedzicha JA. Minimal clinically important differences in pharmacological trials. *Am J Respir Crit Care Med.* 2014;189(3):250-5. <http://dx.doi.org/10.1164/rccm.201310-1863PP>
22. O'Donnell DE, Casaburi R, Vincken W, Puente-Maestu L, Swales J, Lawrence D, et al. Effect of indacaterol on exercise endurance and lung hyperinflation in COPD. *Respir Med.* 2011;105(7):1030-6. <http://dx.doi.org/10.1016/j.rmed.2011.03.014>
23. Beeh KM, Wagner F, Khindri S, Drollmann AF. Effect of indacaterol on dynamic lung hyperinflation and breathlessness in hyperinflated patients with COPD. *COPD.* 2011;8(5):340-5. <http://dx.doi.org/10.3109/15412555.2011.594464>
24. O'Donnell DE, Flüge T, Gerken F, Hamilton A, Webb K, Aguilaniu B, et al. Effects of tiotropium on lung hyperinflation, dyspnoea and exercise tolerance in COPD. *Eur Respir J.* 2004;23(6):832-40. <http://dx.doi.org/10.1183/09031936.04.00116004>
25. Maltais F, Hamilton A, Marciniuk D, Hernandez P, Sciruba FC, Richter K, Kesten S, O'Donnell D. Improvements in symptom-limited exercise performance over 8 h with once-daily tiotropium in patients with COPD. *Chest.* 2005;128(3):1168-78. <http://dx.doi.org/10.1378/chest.128.3.1168>
26. O'Donnell DE, Hamilton AL, Webb KA. Sensory-mechanical relationships during high-intensity, constant-work-rate exercise in COPD. *J Appl Physiol* (1985). 2006;101(4):1025-35. <http://dx.doi.org/10.1152/japplphysiol.01470.2005>
27. Verkindre C, Bart F, Aguilaniu B, Fortin F, Guérin JC, Le Merre C, et al. The effect of tiotropium on hyperinflation and exercise capacity in chronic obstructive pulmonary disease. *Respiration.* 2006;73(4):420-7. <http://dx.doi.org/10.1159/000089655>
28. Rennard S, Bantje T, Centanni S, Chanez P, Chuchalin A, D'Urzo A, et al. A dose-ranging study of indacaterol in obstructive airways disease, with a tiotropium comparison. *Respir Med.* 2008;102(7):1033-44. <http://dx.doi.org/10.1016/j.rmed.2008.02.001>
29. Buhl R, Dunn LJ, Disdier C, Lassen C, Amos C, Henley M, et al. Blinded 12-week comparison of once-daily indacaterol and tiotropium in COPD. *Eur Respir J.* 2011;38(4):797-803. <http://dx.doi.org/10.1183/09031936.00191810>
30. Decramer ML, Chapman KR, Dahl R, Frith P, Devouassoux G, Fritscher C, et al. Once-daily indacaterol versus tiotropium for patients with severe chronic obstructive pulmonary disease (INVIGORATE): a randomised, blinded, parallel-group study. *Lancet Respir Med.* 2013;1(7):524-33. [http://dx.doi.org/10.1016/S2213-2600\(13\)70158-9](http://dx.doi.org/10.1016/S2213-2600(13)70158-9)
31. O'Donnell DE, Laveneziana P, Webb K, Neder JA. Chronic obstructive pulmonary disease: clinical integrative physiology. *Clin Chest Med.* 2014;35(1): 51-69. <http://dx.doi.org/10.1016/j.ccm.2013.09.008>
32. Treveathick M, Clarke N, Strawbridge M, Yeadon M. Inhaled muscarinic antagonists for COPD—does an anti-inflammatory mechanism really play a role? *Curr Opin Pharmacol.* 2009;9(3):250-5. <http://dx.doi.org/10.1016/j.coph.2009.02.003>
33. Wechsler ME, Lehman E, Lazarus SC, Lemanske RF Jr, Boushey HA, Deykin A, et al. beta-Adrenergic receptor polymorphisms and response to salmeterol. *Am J Respir Crit Care Med.* 2006;173(5):519-26. <http://dx.doi.org/10.1164/rccm.200509-1519OC>
34. Umeda N, Yoshikawa T, Kanazawa H, Hirata K, Fujimoto S. Association of beta2-adrenoreceptor genotypes with bronchodilatory effect of tiotropium in COPD. *Respirology.* 2008;13(3):346-52. <http://dx.doi.org/10.1111/j.1440-1843.2008.01259.x>
35. Wise RA, Anzueto A, Cotton D, Dahl R, Devins T, Disse B, et al. Tiotropium Respimat inhaler and the risk of death in COPD. *N Engl J Med.* 2013;369(16):1491-501. <http://dx.doi.org/10.1056/NEJMoa1303342>
36. van Noord JA, Cornelissen PJ, Aumann JL, Platz J, Mueller A, Fogarty C. The efficacy of tiotropium administered via Respimat Soft Mist Inhaler or HandiHaler in COPD patients. *Respir Med.* 2009;103(1):22-9. <http://dx.doi.org/10.1016/j.rmed.2008.10.002>