

## Terapêutica medicamentosa da DPOC

Pharmacological treatment of COPD

Roberto Stirbulov, Fernando Luiz Cavalcanti Lundgren

O conhecimento sobre a DPOC tem evoluído nos últimos anos, desde o primeiro documento da *American Thoracic Society/European Respiratory Society*, publicado em 1995,<sup>(1)</sup> até a publicação das recomendações do projeto *Global Initiative for Chronic Obstructive Lung Disease*.<sup>(2)</sup> O estímulo à pesquisa e os processos de difusão dos novos conceitos se desenvolveram de forma acelerada, e o tratamento recomendado passou a oferecer resultados satisfatórios, com resposta clínica perceptível e evidente melhora na qualidade de vida dos portadores.

Os medicamentos utilizados na condução dos casos permitiram que vislumbrássemos o controle sintomático e a redução dos riscos futuros da DPOC, com diminuição da prevalência e gravidade de exacerbações, bem como da gravidade da evolução da doença.

Neste número do Jornal Brasileiro de Pneumologia, Menezes et al. apresentam uma revisão sistemática de artigos publicados entre 2005 e 2009, abordando as medicações indicadas para o tratamento da DPOC.<sup>(3)</sup> Esse artigo nos mostra, de forma prática, como preparar uma revisão sistemática: a seleção de dados; a escolha das perguntas; a classificação das respostas obtidas; e a interpretação dos dados. Ainda nos esclarece as evidências sobre as ações conhecidas e descritas de cada medicamento, a fim de atingir os principais objetivos do tratamento da DPOC.

Nesse artigo, os resultados foram revisados levando-se em conta o impacto de cada medicamento nos principais marcadores da DPOC: sintomas, função pulmonar, exacerbações, qualidade de vida, mortalidade e efeitos adversos.

Com relação aos sintomas, a revisão conclui que o uso de broncodilatadores em forma isolada ou em associação entre classes produziu alívio dos sintomas, um achado que vai ao encontro daqueles relatados em revisões realizadas anteriormente sobre o mesmo aspecto.<sup>(4-6)</sup> As observações de que os broncodilatadores promovem melhora dos sintomas são mais contundentes nos pacientes classificados em moderados e graves. Foram encontrados

dados que sugerem que os anticolinérgicos de longa duração apresentam menos resultados nos pacientes com DPOC leve ou moderada. Entretanto, os autores ressaltam que há poucos estudos a esse respeito e concluem que os broncodilatadores apresentam resposta clínica igualmente eficaz, considerando-se o efeito promovido pelos  $\beta$ -adrenérgicos e antimuscarínicos. A associação entre corticoide inalatório e broncodilatadores de longa duração também mostrou melhorar o sintoma de dispneia. Os inibidores da fosfodiesterase 4, associados aos broncodilatadores, promoveram também nítida melhora no sintoma de dispneia.

Quando se analisou a ação dos broncodilatadores, isolados ou associados, na melhora da função pulmonar, a revisão observou o efeito sobre valores de VEF<sub>1</sub> e CVF, bem como a atenuação do agravo da função pulmonar no decorrer do tempo. Novamente os dados encontrados confirmam os resultados de estudos publicados anteriormente.<sup>(6,7)</sup> Na análise do uso de corticoides inalatórios isoladamente ou associados a outro broncodilatador, observou-se que esses medicamentos promoveram melhora da função pulmonar. Tal achado vai de encontro aos de outras revisões sobre o uso de corticoide inalatório na DPOC. Yang et al.,<sup>(8)</sup> em uma revisão sistemática do mesmo tema, mostraram ausência de impacto do uso de corticosteroide inalatório na função pulmonar de pacientes portadores de DPOC. A associação de um inibidor da fosfodiesterase aos broncodilatadores promove melhora do VEF<sub>1</sub> em relação ao placebo. Os agentes mucolíticos e antioxidantes não mostraram atuar sobre CVF e VEF<sub>1</sub>. Os antimuscarínicos parecem ter uma atuação um pouco melhor que a dos  $\beta$ -adrenérgicos sobre a redução da queda progressiva da função pulmonar.

Quando se consideram os eventos de exacerbação da DPOC, observou-se grande heterogeneidade de achados, provavelmente pela adoção de diferentes definições de exacerbações. Os autores concluem que o uso de medicamentos deve ser direcionado a cada paciente, podendo ser usadas associações

de medicamentos como  $\beta$ -adrenérgicos e antimuscarínicos ou associações com corticoides inalatórios. Os inibidores da fosfodiesterase 4 promoveram redução das exacerbações nos grupos com sintomas frequentes de tosse e secreção e mais de duas exacerbações por ano.<sup>(9)</sup>

Os vários estudos revisados não mostram superioridade de um grupo de fármaco sobre o outro na melhora da qualidade de vida. As associações envolvendo as duas classes de broncodilatadores de longa duração e a associação de  $\beta$ -adrenérgicos com corticoides inalatórios mostram, igualmente, melhora da qualidade de vida. Os autores observam que apenas um estudo envolvendo o uso de anticolinérgico utilizou a qualidade de vida como desfecho primário. Os inibidores da fosfodiesterase não mostraram melhora da qualidade de vida.

Considerando-se a análise dos estudos cujo desfecho principal foi a redução da mortalidade, os autores não encontraram resultados positivos. Destacam que em dois grandes estudos,<sup>(10,11)</sup> o uso de corticoide inalatório é citado como causador de pneumonia. A redução da mortalidade nos estágios avançados da DPOC, se existe, é muito discreta, e a ação sobre as formas mais precoces da DPOC ainda precisa ser mais bem estudada.

A revisão não encontrou diferenças nos efeitos adversos dos medicamentos estudados, comparados ao placebo. Destaca-se que os efeitos adversos mais comuns dos inibidores da fosfodiesterase foram diarreia e náuseas; a perda de peso ocorreu em 6-12% dos pacientes dos grupos que receberam a medicação estudada e foi significativamente maior do que no grupo placebo. Esses efeitos ocorreram nas primeiras semanas de tratamento e não levaram à suspensão da medicação.<sup>(12)</sup>

A revisão sistemática de Menezes et al. nos trouxe a tranquilidade para atuarmos na condução dos nossos pacientes, reiterando que os dados confirmam as recomendações das atuais diretrizes.<sup>(2)</sup>

A procura por melhores tratamentos acarreta na necessidade de contínua atualização dos dados. A revisão sistemática de artigos que abordaram, entre 2009 e 2010, novas classes de medicamentos para o tratamento da DPOC mostrou um novo broncodilatador da classe dos  $\beta$ -adrenérgicos de ultralonga duração, denominado indacaterol. Esse medicamento difere dos anteriores por apresentar duração mais

longa, de 24 horas.<sup>(13)</sup> Estudos com um ano de duração mostraram que, nas doses apresentadas no Brasil, isto é, 150  $\mu$ g e 300  $\mu$ g, houve melhora do VEF<sub>1</sub>, redução das exacerbações e melhora da qualidade de vida.<sup>(14,15)</sup> Não ocorreu aumento dos eventos adversos em relação ao grupo placebo, e não houve impacto sobre a mortalidade.<sup>(13,15)</sup>

Tomando por base os dados da revisão em questão, podemos indicar os seguintes passos para o tratamento:

- DPOC leve com poucos sintomas: uso de broncodilatadores de curta duração ou uso de um broncodilatador de longa duração
- DPOC moderada com mais sintomas: uso de broncodilatadores de longa duração ou uso de associação de broncodilatadores
- DPOC grave com sintomas: associação de broncodilatadores de longa duração ou associação de broncodilatadores com corticoides inalatórios
- DPOC moderada ou grave com presença de sintomas e mais de duas exacerbações por ano: uso de associação de broncodilatadores de longa duração ou associação de broncodilatadores com corticoide inalatório ou associação de broncodilatadores com inibidores da fosfodiesterase 4

O uso de tal estratégia pode melhorar a qualidade de vida dessa população de pacientes.

**Roberto Stirbulov**

**Professor Adjunto da**

**Faculdade de Ciências Médicas**

**da Santa Casa de São Paulo,**

**São Paulo (SP) Brasil**

**Presidente da Sociedade Brasileira de**

**Pneumologia e Tisiologia (SBPT),**

**Brasília (DF) Brasil**

**Fernando Luiz Cavalcanti Lundgren**

**Coordenador de Residência em**

**Pneumologia do Hospital Otávio de Freitas,**

**Recife (PE) Brasil**

**Diretor da Comissão de DPOC da**

**Sociedade Brasileira de Pneumologia e**

**Tisiologia (SBPT),**

**Brasília (DF) Brasil**

**Lider Nacional do *Global Initiative for Chronic Obstructive Lung Disease* (GOLD)**

## Referências

- Standards for the diagnosis and care of patients with chronic obstructive pulmonary disease. American Thoracic Society. *Am J Respir Crit Care Med.* 1995;152(5 Pt 2):S77-121.
- Global Initiative for Chronic Obstructive Lung Disease - GOLD [Homepage on the Internet]. Bethesda: Global Initiative for Chronic Obstructive Lung Disease. [cited 2011 Jul 8]. Global strategy for the diagnosis, management, and prevention of chronic obstructive pulmonary disease updated 2010. Available from: [http://www.goldcopd.org/uploads/users/files/GOLDReport\\_April112011.pdf](http://www.goldcopd.org/uploads/users/files/GOLDReport_April112011.pdf)
- Menezes AM, Macedo SE, Noal RB, Fiterman JC, Cukier A, Chatkin JM, et al. Pharmacological treatment of COPD. *J Bras Pneumol.* 2011;37(4):527-43.
- Rodrigo GJ, Nannini LJ, Rodríguez-Roisin R. Safety of long-acting beta-agonists in stable COPD: a systematic review. *Chest.* 2008 May;133(5):1079-87.
- Ohar JA, Donohue JF. Mono- and combination therapy of long-acting bronchodilators and inhaled corticosteroids in advanced COPD. *Semin Respir Crit Care Med.* 2010;31(3):321-33.
- Troosters T, Celli B, Lystig T, Kesten S, Mehra S, Tashkin DP, et al. Tiotropium as a first maintenance drug in COPD: secondary analysis of the UPLIFT trial. *Eur Respir J.* 2010;36(1):65-73.
- Donohue JF, Jones PW. Changing patterns in long-acting bronchodilator trials in chronic obstructive pulmonary disease. *Int J Chron Obstruct Pulmon Dis.* 2011;6:35-45.
- Yang IA, Fong KM, Sim EH, Black PN, Lasserson TJ. Inhaled corticosteroids for stable chronic obstructive pulmonary disease. *Cochrane Database Syst Rev.* 2007;(2):CD002991.
- Puhan MA, Bachmann LM, Kleijnen J, Ter Riet G, Kessels AG. Inhaled drugs to reduce exacerbations in patients with chronic obstructive pulmonary disease: a network meta-analysis. *BMC Med.* 2009;7:2.
- Calverley PM, Anderson JA, Celli B, Ferguson GT, Jenkins C, Jones PW, et al. Salmeterol and fluticasone propionate and survival in chronic obstructive pulmonary disease. *N Engl J Med.* 2007;356(8):775-89.
- Tashkin DP, Celli B, Senn S, Burkhart D, Kesten S, Menjoge S, et al. A 4-year trial of tiotropium in chronic obstructive pulmonary disease. *N Engl J Med.* 2008;359(15):1543-54.
- Calverley PM, Sanchez-Toril F, McIvor A, Teichmann P, Bredendroeker D, Fabbri LM. Effect of 1-year treatment with roflumilast in severe chronic obstructive pulmonary disease. *Am J Respir Crit Care Med.* 2007;176(2):154-61.
- Worth H, Chung KF, Felser JM, Hu H, Rueegg P. Cardio- and cerebrovascular safety of indacaterol vs formoterol, salmeterol, tiotropium and placebo in COPD. *Respir Med.* 2011;105(4):571-9.
- Laforce C, Aumann J, de Teresa Parreño L, Iqbal A, Young D, Owen R, et al. Sustained 24-hour efficacy of once daily indacaterol (300 µg) in patients with chronic obstructive pulmonary disease: a randomized, crossover study. *Pulm Pharmacol Ther.* 2011;24(1):162-8.
- Cope S, Capkun-Niggli G, Gale R, Jardim JR, Jansen JP. Comparative efficacy of indacaterol 150 µg and 300 µg versus fixed-dose combinations of formoterol + budesonide or salmeterol + fluticasone for the treatment of chronic obstructive pulmonary disease - a network meta-analysis. *Int J Chron Obstruct Pulmon Dis.* 2011;6:329-44.