

## **EFICÁCIA E SEGURANÇA DE TRIPLA TERAPIA BRONCODILATADORA COMPARADA À DUPLA TERAPIA EM DPOC GRAVE: REVISÃO RÁPIDA DE EVIDÊNCIAS**

### **EFFECTIVENESS AND SAFETY OF TRIPLE BRONCHODILATOR THERAPY COMPARED TO DUAL THERAPY IN SEVERE COPD: RAPID RESPONSE REVIEW OF EVIDENCE**

**ARAÚJO**, Wattusy Estefane Cunha de<sup>1</sup>  
**BARBOSA**, Aurélio de Melo<sup>2</sup>

1. Médica, especialista em clínica médica e cardiologia, docente na Universidade Alfredo Nasser (UNIFAN), analista de ATS na Escola de Saúde de Goiás/Secretaria de Estado da Saúde-GO, [wattusy.araujo@goias.gov.br](mailto:wattusy.araujo@goias.gov.br).
2. Fisioterapeuta, mestre e doutorando, sanitarista, docente na Universidade Estadual de Goiás (UEG), analista técnico na Escola de Saúde de Goiás/Secretaria de Estado da Saúde-GO, [aurelio.barbosa@goias.gov.br](mailto:aurelio.barbosa@goias.gov.br).

**RESUMO:** *Tecnologia:* Tripla terapia broncodilatadora (vilanterol/ umeclidínio/ fluticasona, formoterol/ glicopirrônio/ beclometasona) e dupla terapia. *Indicação:* Tratamento de doença pulmonar obstrutiva crônica (DPOC), formas grave e muito grave. *Pergunta:* Há diferenças de efeito nos principais desfechos de eficácia e segurança entre a tripla terapia broncodilatadora e as duplas terapias no tratamento de pacientes com DPOC, formas grave e muito grave? *Métodos:* Revisão rápida de evidências (*overview*) de revisões sistemáticas, com levantamento bibliográfico realizado na base de dados PUBMED, utilizando estratégia estruturada de busca. A qualidade metodológica das revisões sistemáticas foi avaliada com AMSTAR-2 (*Assessing the Methodological Quality of Systematic Reviews*). *Resultados:* Foram selecionadas e incluídas 2 revisões sistemáticas. *Conclusão:* A tripla terapia broncodilatadora era mais eficaz que a dupla terapia para reduzir a taxa anual de exacerbações moderadas a severas, mas não tinha superioridade para obter ganhos clínicos em outros desfechos (volume expiratório forçado no primeiro segundo, qualidade de vida, índice de dispneia, mortalidade geral, mortalidade respiratória), exceto que a tripla terapia era superior à dupla terapia com agonistas beta-2/ antagonistas antimuscarínicos e similar à dupla terapia

com agonistas beta-2/ corticoesteróides inalatórios para reduzir mortalidade. A tripla terapia tinha perfil de segurança similar à dupla terapia, com mesmo risco para eventos adversos e eventos adversos graves. A tripla terapia tinha maior risco para pneumonias que a dupla terapia com agonistas beta-2/ antagonistas antimuscarínicos.

**Palavras-chave:** Doença Pulmonar Obstrutiva Crônica/tratamento farmacológico. Broncodilatadores. Resultado do tratamento. Revisão Sistemática.

**ABSTRACT: Technology:** Triple bronchodilator therapy (vilanterol/ umeclidinium/ fluticasone, formoterol/ glycopyrronium/ beclomethasone) and dual therapy. **Indication:** Treatment of chronic obstructive pulmonary disease (COPD), severe and very severe forms. **Question:** Are there differences in effects of efficacy and safety outcomes between triple bronchodilator therapy and dual therapies in treating patients with severe and very severe forms of COPD? **Methods:** Rapid review of evidence (overview) from systematic reviews, with a bibliographic search in the PUBMED database, using a structured strategy. The methodological quality of systematic reviews was assessed with AMSTAR-2 (Methodological Quality Assessment of Systematic Reviews). **Results:** Two systematic reviews were selected and included. **Conclusion:** Triple bronchodilator therapy was more effective than dual therapy in reducing the annual rate of moderate to severe exacerbations, but had no superiority for clinical gains in other outcomes (forced expiratory volume in first second, quality of life, dyspnea index, general mortality, respiratory mortality), except that, for reducing mortality, triple therapy was superior to dual therapy with beta-2 agonists/ antimuscarinic antimuscarinics and similar to dual therapy with beta 2 agonists/ inhaled corticosteroids. The triple therapy had a similar safety profile to dual therapy, with the same risk for adverse events and serious adverse events. The triple therapy had a higher risk for pneumonia than a dual therapy with beta-2 agonists/ antimuscarinic antagonists.

**Keywords:** Chronic Obstructive Pulmonary Disease/drug therapy. Bronchodilator Agents. Treatment Outcome. Systematic Review.

## GLOSSÁRIO DE ABREVIATURAS E ACRÔNIMOS

**AMSTAR-2:** escala *Assessing the Methodological Quality of Systematic Reviews* versão 2, para avaliação da qualidade de revisões sistemáticas.

**ANVISA:** Agência Nacional de Vigilância Sanitária.

**CONITEC:** Comissão Nacional de Incorporação de Tecnologias no Sistema Único de Saúde.

**CVF:** Capacidade Vital Forçada

**DPOC:** Doença Pulmonar Obstrutiva Crônica.

**EA:** eventos adversos.

**EAG:** eventos adversos graves.

**ECR:** Ensaio(s) Clínico(s) Randomizado(s).

**GRADE:** *Grading of Recommendations, Assessment, Development and Evaluations*, sistema que gradua a qualidade das evidências e a força das recomendações em saúde, para desfechos em meta-análise com comparações diretas de tratamentos.

**IC95%:** intervalo de confiança de 95%.

**ICS:** *Inhaled Corticosteroids* ou corticoesteroides inalatórios, drogas broncodilatadoras e anti-inflamatórias.

**LABA:** *Long-Acting Beta-Agonists* ou agonistas beta-2 de efeito prolongado, drogas broncodilatadoras.

**LAMA:** *Long-Acting muscarinic antagonists* ou antagonistas antimuscarínicos (anticolinérgicos), drogas broncodilatadoras.

**MCID:** *Minimal clinically important difference* ou diferença mínima clinicamente importante.

**OR:** *odds ratio* ou razão de chances.

**PCDT:** Protocolo(s) Clínico(s) e Diretriz(es) Terapêutica(s).

**PUBMED:** Versão online e pública do Index Medicus da Biblioteca Nacional de Medicina dos Estados Unidos da América, contém a MEDLINE (*Medical Literature Analysis and Retrieval System Online*).

**RA:** Risco absoluto.

**RD:** *Risk difference* ou diferença de risco (absoluto), também denominada redução do risco absoluta (redução absoluta de risco).

**RENAME:** Relação Nacional de Medicamentos Essenciais.

**RoB:** Ferramenta *Risk of Bias* da Colaboração Cochrane, para análise do risco de viés de um ensaio clínico randomizado.

**RR:** Razão de risco ou risco relativo.

**RS:** Revisão(ões) sistemática(s).

**RT:** Razão de taxas de incidência ou razão de densidades de incidência.

**SES-GO:** Secretaria de Estado da Saúde de Goiás.

**SGRQ:** *Saint George's Respiratory Questionnaire*, escala de mensuração da qualidade de vida em DPOC.

**SUS:** Sistema Único de Saúde.

**TDI:** *Transitional Dyspnea Index*, escala para mensuração da dispneia.

**TI:** taxa de incidência ou densidade de incidência.

**VEF<sub>1</sub>:** Volume expiratório forçado no primeiro segundo, parâmetro do exame de espirometria.

**MD:** *mean difference* ou diferença média.

**OCEBM:** *Oxford Centre for Evidence-Based Medicine* ou Centro de Medicina Baseada em Evidência da Universidade de Oxford.

## INTRODUÇÃO

### Contexto

A doença pulmonar obstrutiva crônica (DPOC) é uma das principais causas de mortalidade no mundo, com grande carga epidemiológica, social e econômica devido à incapacitação e morte precoce.<sup>1,2</sup>

A farmacoterapia pode reduzir os sintomas da DPOC, diminuir a frequência e gravidade das exacerbações, melhorar o estado de saúde e a tolerância ao exercício, além de reduzir a mortalidade. O tratamento deve ser individualizado, guiado pela severidade dos sintomas, risco de exacerbações, efeitos colaterais, comorbidades, custo e disponibilidade da droga, resposta orgânica, preferência e habilidade do paciente em utilizar os dispositivos. O tratamento para DPOC estável geralmente inclui o uso constante de drogas inalatórias broncodilatadoras.<sup>1</sup>

Broncodilatadores são medicamentos que aumentam o volume expiratório forçado no primeiro segundo (VEF<sub>1</sub>) ou outros parâmetros espirométricos, pois promovem redução do tônus da musculatura broncoconstritora, com consequente aumento do fluxo expiratório, redução da hiperinsuflação pulmonar dinâmica e melhora do desempenho no exercício. Existem broncodilatadores de curta duração de efeito (4–9 horas) e de longa duração (12-24 horas).<sup>1</sup>

Os broncodilatadores de longa duração são: os antimuscarínicos ou anticolinérgicos (LAMA), como aclidínio, glicopirrônio, glicopirrolato, tiotrópio e umeclidínio; e os agonistas beta-2 (LABA), como o aformoterol, formoterol, incadaterol, olodaterol e salmeterol. É comum se utilizar a dupla terapia, combinando: LABA/LAMA, como formoterol/ aclidínio, formoterol/ glicopirrônio, indacaterol/ glicopirrônio, vilanterol/ umeclidínio, olodaterol/ tiotrópio; e LABA e corticoesteróide inalatório (ICS), como formoterol/beclometasona, formoterol/ budesonida, formoterol/ mometasona, salmeterol/ fluticasona, vilanterol/ fluticasona. Ainda há a possibilidade da tripla terapia LABA/LAMA/ICS: vilanterol/ umeclidínio/ fluticasona, formoterol/ glicopirrônio/ beclometasona e formoterol/ glicopirrolato/ budesonida (não disponível no Brasil).<sup>1-3</sup>

O Protocolo Clínico e Diretrizes Terapêuticas (PCDT) de DPOC, do Ministério da Saúde, indica a dupla terapia broncodilatadora, com LABA/LAMA ou LABA/ICS para pacientes classificados com obstrução grave (Estágio GOLD 3) ou muito grave (estágio GOLD 4), enquadrados nos grupos de risco C ou D (alto risco para exacerbações graves).<sup>4</sup>

### **Registro da tecnologia na ANVISA**

O medicamento Trelegy® é um pó para inalação por via oral com os princípios ativos furoato de fluticasona (100 microgramas), umeclidínio (62,5 microgramas, equivalente a 74,2 microgramas de brometo de umeclidínio) e vilanterol (25 microgramas, equivalente a 40 mcg de trifenatato de vilanterol). É produzido pela indústria Farmacêutica GlaxoSmithKline Brasil Ltda e possui registro de número 101070344, com validade até nov/2029. Não há genéricos registrados no Brasil.<sup>5</sup>

O medicamento Trimbow® é solução aerossol, para uso via inalatória oral, com os princípios ativos dipropionato de beclometasona (100 microgramas), fumarato de formoterol di-hidratado (6 microgramas) e brometo de glicopirrônio (12,5 microgramas). É produzido pela indústria Chiesi Farmacêutica Ltda e possui registro de número 100580120, com validade até out/2029. Não há genéricos registrados no Brasil.<sup>6</sup>

### **Estágio de incorporação ao SUS**

Não há avaliação da CONITEC para os medicamentos Trelegy® e Trimbow®. Não foram incorporados à Relação Nacional de Medicamentos Essenciais (RENAME) do SUS.

### **Inserção da tecnologia em protocolos clínicos nacionais**

Conforme o PCDT federal<sup>4</sup>, há várias possibilidades de tratamento para formas grave e muito grave de DPOC: a monoterapia, com LABA (formoterol e salmeterol), e a dupla terapia broncodilatadora, com LABA/LAMA ou LABA/ICS. Salienta-se que apenas os medicamentos vilanterol/ umeclidínio, olodaterol/ tiotrópio e formoterol/ budesonida estão disponíveis no PCDT e, portanto, foram incluídos na RENAME. A tripla terapia é permitida, mas não há, no SUS, padronização de drogas que combinam LABA/LAMA/ICS no mesmo

dispositivo (Trelegy® e Trimbow®). O PCDT permite apenas a tripla terapia em dispositivos separados (LABA/LAMA separado de ICS) para alguns casos específicos.<sup>4</sup>

A Secretaria de Estado da Saúde de Goiás (SES-GO) padronizou, através de PCDT estadual, a monoterapia com LAMA (glicopirrônio, tiotrópio e umeclidínio), a dupla terapia com LABA/ICS (salmeterol/fluticasona) e a tripla terapia (vilanterol/umeclidínio/fluticasona e formoterol/glicopirrônio/beclometasona).<sup>7</sup>

### **Pergunta clínica ou problema de pesquisa**

Há diferenças de efeito nos principais desfechos de eficácia e segurança entre a tripla terapia broncodilatadora e as duplas terapias no tratamento de pacientes com DPOC, formas grave e muito grave?

**P:** Pacientes adultos com DPOC grave e muito grave.

**I:** Tripla terapia broncodilatadora, com brometo de glicopirrônio/ fumarato de formoterol/ dipropionato de beclometasona (Trimbow®) ou umeclidínio/ vilanterol/ furoato de fluticasona (Trelegy®).

**C:** Dupla terapia broncodilatadora (preferencialmente com os mesmos princípios ativos e em placebo de tripla terapia).

**O:** Alívio de sintomas, redução da frequência e severidade das exacerbações, aumento da tolerância ao exercício, qualidade de vida relacionada à saúde, redução de mortalidade, eventos adversos e eventos adversos graves.

**S:** revisões sistemáticas

### **MATERIAIS E MÉTODOS**

Esta é uma revisão rápida de evidências científicas para tomada de decisão informada por evidências em políticas e práticas de saúde. Seguiu o protocolo proposto por Silva et al.<sup>8</sup>

### **Critérios de inclusão e de seleção**

Os critérios de inclusão para esta revisão rápida foram: RS que avaliassem a eficácia e segurança da utilização de tripla terapia broncodilatadora, comparada à dupla terapia,

investigando os efeitos de curto, médio e longo prazo do tratamento de DPOC, formas grave ou muito grave.

A RS, para ser selecionada, deveria: ter sido publicada o mais recente possível; revisar o maior número de ensaios clínicos realizados até 2021; ter meta-análise, resumizando os dados dos desfechos. Na escolha das RS, foi feita a tentativa de cobrir o máximo das evidências existentes (incluir todos os ECR disponíveis na literatura).

### **Definição da estratégia e realização da busca**

Foram realizadas buscas nas bases de dados PUBMED e Cochrane Library, em junho de 2021, conforme o quadro 1.

Quadro 1. Estratégias de busca e bases utilizadas

<b>Estratégia na base PUBMED</b>	<b>Resultados</b>
((chronic obstructive pulmonary disease) OR (copd)) AND (triple therapy[Text Word])) AND (systematic[sb])	22

### **Seleção das evidências**

A pesquisa recuperou 22 registros. Após exclusão dos não elegíveis, pela análise de título e resumo, foram selecionadas 5 publicações. Essas foram inteiramente lidas e analisadas, verificando se cumpriam os critérios de inclusão, sendo selecionadas 2 RS<sup>2,3</sup> para compor esta revisão rápida.

### **Avaliação da qualidade das evidências**

A qualidade metodológica dos estudos foi avaliada utilizando-se a ferramenta *Assessing the Methodological Quality of Systematic Reviews* versão 2 (AMSTAR-2),<sup>9</sup> para revisões sistemáticas. As evidências apresentadas nas RS incluídas, para cada desfecho, foram classificadas em níveis de evidências pela classificação da tabela de 2011 do OCEBM.<sup>10</sup>

## RESULTADOS E DISCUSSÃO

### Análise das evidências disponíveis

O quadro 2 apresenta os resumos analíticos das RS incluídas. A avaliação da qualidade dos estudos é apresentada no quadro 3.

Quadro 2. Características das revisões sistemáticas incluídas.

Estudo	Lai <i>et al.</i> <sup>3</sup>
Objetivo	Determinar o efeito da tripla terapia broncodilatadora sobre o risco de exacerbação e outros desfechos relevantes em pacientes com DPOC.
Métodos	RS de 7 ECR (n= 8.757 participantes), com meta-análise e avaliação do risco de viés através da ferramenta RoB.
Conclusões	A tripla terapia (LABA/LAMA/ICS), comparada à dupla terapia LABA/ICS, era mais eficaz para reduzir a taxa de incidência de exacerbações moderadas ou severas anuais, mas tinha similar eficácia para aumentar qualidade de vida (SGRQ), aumentar VEF1, similar efeito sobre mortalidade geral, mortalidade respiratória e mortalidade por DPOC.  O perfil de segurança era similar entre tripla terapia e dupla terapia LABA/ICS, pois eram parecidos os riscos para pneumonia, eventos adversos e eventos adversos sérios.
Limitações	Alguns estudos incluíram pacientes com VEF <sub>1</sub> >50% e sem história prévia de exacerbações da DPOC.  As meta-análises combinaram dados de resultados de ECR com diferentes combinações de princípios ativos, em diferentes dispositivos e regimes de dosagem.  Além disso, o número de ECR incluídos nas meta-análises foi limitado. Esses fatores podem ter afetado a heterogeneidade das meta-análises.
Evidência	Resultados com confiabilidade baixa (conforme AMSTAR-2 <sup>13</sup> )

Continua na próxima página...

Quadro 2. Continuação...

Estudo	Koarai <i>et al.</i> <sup>2</sup>
<b>Objetivo</b>	Avaliar a eficácia e segurança de LABA/LAMA/ICS versus LANA/LAMA, através das medidas de exacerbações, qualidade de vida, escore de dispneia, função pulmonar e eventos adversos, incluindo pneumonia e mortalidade
<b>Métodos</b>	RS de 6 ECR (n= 13.579 participantes), com meta-análise e evidências avaliadas através do sistema GRADE, com análise do risco de viés através do RoB da Cochrane.
<b>Conclusões</b>	<p>A tripla terapia (ICS/LAMA/LABA) reduz, com significância estatística, a taxa de incidência de exacerbações anuais, quando comparada à dupla terapia (LAMA/LABA).</p> <p>A tripla terapia promove melhora nos escores de qualidade de vida (SGRQ) que é estatisticamente superior à dupla terapia (LABA/LAMA), mas não é clinicamente significativo.</p> <p>A tripla terapia é superior à dupla terapia (LABA/LAMA), com melhora na pontuação da TDI, todavia a diferença não tem significância clínica.</p> <p>A tripla terapia, comparada à dupla terapia (LABA/LAMA), promove aumento estatístico não clinicamente significativo no VEF<sub>1</sub>.</p> <p>A tripla terapia é mais eficaz que a dupla terapia (LABA/LAMA) para reduzir a mortalidade, inclusive com menos eventos de morte cardiovascular.</p> <p>A tripla terapia, comparada à dupla terapia (LABA/LAMA), promove aumento na chance de adoecimento por pneumonia.</p> <p>Não houve diferença estatística nas taxas de EA ou EAG entre os grupos ICS/LAMA/LABA e LAMA/LABA.</p>
<b>Limitações</b>	Somente publicações no idioma inglês foram incluídas. Os resultados não são aplicáveis a pacientes com DPOC leve. A população foi limitada a pacientes com história de tabagismo, de exacerbações no ano anterior e sem asma atual. A inconsistência de algumas metanálises pode ser devido a diferenças nos medicamentos que compõem a tripla terapia.
<b>Evidência</b>	Resultados com confiabilidade baixa (conforme AMSTAR-2 <sup>13</sup> )

Fonte: os próprios autores deste trabalho.

Quadro 3. Avaliação da qualidade da evidência das revisões sistemáticas incluídas.

Revisão sistemática	Item do AMSTAR-2 <sup>13</sup>																Confia-bilidade
	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12	13	14	15	16	
Koarai <i>et al.</i> <sup>2</sup>	S	S	S	SP	S	S	S	S	S	S	S	S	S	S	S	S	Alta
Lai <i>et al.</i> <sup>3</sup>	S	SP	S	SP	S	S	N	S	S	S	S	S	S	S	S	S	Baixa

Legenda: N: não; S: sim; SP: sim parcial.

Fonte: os próprios autores deste trabalho.

## Síntese dos resultados

A revisão sistemática (RS) e meta-análise de Koarai *et al.*<sup>2</sup> incluiu vários estudos que avaliavam a tripla e a dupla terapia. Essa RS<sup>2</sup> incluiu 6 ensaios clínicos randomizados (ECR) no protocolo de adição de ICS à terapia combinada de LAMA/LABA (n= 13.579 participantes, período de 24 a 52 semanas de seguimento) e 2 ECR no protocolo de retirada de ICS da tripla terapia (n= 3.538 participantes, período de 26 e 52 semanas de seguimento). Considerou-se que o risco de viés dos ECR incluídos era baixo a moderado, através da ferramenta RoB, da Colaboração Cochrane. Essa RS<sup>2</sup> inclui um ECR<sup>11</sup> (estudo IMPACT) que comparava vilanterol/umeclidíneo/fluticasona (LABA/LAMA/ICS) a vilanterol/umeclidíneo (LABA/LAMA) ou a vilanterol/fluticasona (LABA/ICS). Também incluiu um ECR<sup>12</sup> (estudo TRIBUTE) que comparava formoterol/glicopirrônio/beclometasona (LABA/LAMA/ICS) a indacaterol/glicopirrônio (LABA/LAMA).

Conforme a meta-análise de 4 ECR (n= 13.267 participantes), a tripla terapia (LABA/LAMA/ICS) promove diminuição estatística significativa na taxa de incidência de exacerbações (moderadas ou severas) anuais, quando comparada à dupla terapia (LAMA/LABA) (RT= 0,73 [0,64; 0,83] IC95%; alta heterogeneidade,  $i^2 = 78\%$ ; alta certeza de evidência no GRADE).<sup>2</sup>

Os valores de MCID (diferença mínima clinicamente significativa) são um guia para saber se uma intervenção fornece um nível mínimo de benefício percebido e vai além do conceito de diferenças estatísticas, pois propõe uma diferença clínica mínima a ser alcançada para promover resultado de melhoria de saúde. Na avaliação da DPOC são usadas várias escalas e testes (espirometria, teste de caminhada de 6 minutos etc.) e a maioria delas apresenta MCID. Para o VEF<sub>1</sub>, a MCID é +100 ml (+0,1 L), de aumento. Para a escala SGRQ

(St George’s Respiratory Questionnaire), que mensura qualidade de vida em DPOC, a MCID é de -4 pontos, de redução. Para a escala TDI (transitional dyspnea index), que mensura o grau de dispneia e seu impacto na saúde, a MCID é +1 ponto, de aumento.<sup>13</sup>

A meta-análise de 4 ECR (n= 10.779 participantes) aponta que a tripla terapia promove melhora nos escores de qualidade de vida, mensurados pela SGRQ, que é estatisticamente significativa e superior à dupla terapia LABA/LAMA (diferença média ou MD= -1,71 [-2,27; -0,92] IC95%; baixa heterogeneidade,  $i^2 = 0\%$ ; alta certeza de evidência no GRADE),<sup>2</sup> todavia não tem efeito clínico significativo, pois o valor é menor que a MCID= -4,0 pontos.<sup>13</sup>

A meta-análise de 3 ECR (n= 5.521) sugere que a tripla terapia é superior à dupla terapia (LABA/LAMA), com melhora estatística significativa na pontuação da TDI (transitional dyspnea index) (MD= +0,33 [+0,18; +0,48] IC95%; baixa heterogeneidade,  $i^2 = 6\%$ ; moderada certeza de evidência no GRADE),<sup>2</sup> mas sem significância clínica, já que o valor é inferior à MCID= +1,0.<sup>13</sup>

A meta-análise de 2 ECR (n= 6.079) mostra que a tripla terapia, comparada à dupla terapia (LABA/LAMA), promove aumento estatístico significativo no VEF1 (MD= +0,04 L [+0,01; +0,07] IC95%; alta heterogeneidade,  $i^2 = 86\%$ ; moderada certeza de evidência no GRADE), o que indica menor obstrução das vias aéreas inferiores<sup>2</sup>, entretanto o valor de aumento não é clinicamente significativo, pois é menor que a MCID= +0,1 L.<sup>13</sup>

A meta-análise de 5 ECR (n= 12.683, seguimento de 52 semanas) indica que a tripla terapia é mais eficaz que a dupla terapia (LABA/LAMA) para reduzir a mortalidade. No grupo LABA/LAMA/ICS, a incidência mediana era de 1,6%, e no grupo LABA/LAMA, era de 2,3% (OR= 0,66 [0,50; 0,87] IC95%; baixa heterogeneidade,  $i^2 = 0\%$ ; moderada certeza de evidência no GRADE). Em análise de subgrupo, havia menos eventos de morte cardiovascular na tripla terapia que na dupla terapia (OR= 0,50 [0,31; 0,80] IC95%; baixa heterogeneidade,  $i^2 = 0\%$ ; moderada certeza de evidência no GRADE).<sup>2</sup>

A tripla terapia, comparada à dupla terapia (LABA/LAMA), promove aumento estatisticamente significativo na taxa de eventos de pneumonia (5 ECR; n= 12.683; OR= 1,52

[1,16; 2,00] IC95%; baixa heterogeneidade,  $i^2 = 36\%$ ; alta certeza de evidência no GRADE), pois no grupo LABA/LAMA/ICS a taxa de incidência (TI) era de TI= 5,9% por pessoas-ano e, no grupo LABA/LAMA, TI= 3,4% por pessoas-ano.<sup>2</sup>

Cinco estudos com 12.683 participantes foram incluídos para a avaliação de eventos adversos no protocolo de tripla terapia. Não houve diferença no total de eventos adversos entre os grupos LABA/LAMA/ICS e LABA/LAMA (OR= 1,03 [0,93; 1,15] IC95%; baixa heterogeneidade,  $i^2 = 0\%$ ; alta certeza de evidência no GRADE). Nos eventos adversos graves, também não houve diferença entre eles (OR 0,95, IC 95% 0,87 a 1,04; P = 0,28; baixa heterogeneidade,  $i^2 = 0\%$ ).<sup>2</sup>

A RS, com meta-análise, de Lai *et al.* (2019).<sup>3</sup> é um pouco mais antiga e diferente da RS de Koarai *et al.* (2021)<sup>2</sup>, pois incluiu um ECR<sup>14</sup> (estudo TRILOGY) que avaliava a tripla terapia de formoterol/glicopirrônio/beclometasona (Trimbow®) comparada à dupla terapia LABA/ICS com os mesmos princípios ativos (formoterol/beclometasona). Incluiu 7 ECR (n= 19.631 participantes, período de 24 a 52 semanas de seguimento). Considerou-se que o risco de viés dos ECR incluídos era baixo (exceto para um, que era alto), na avaliação com o RoB.<sup>3</sup>

Na meta-análise de 4 ECR (n= 11.028 participantes) a tripla terapia (LABA/LAMA/ICS), *versus* dupla terapia LABA/ICS, apresentou menor risco de exacerbações (RT= 0,80 [0,71; 0,90] IC95%; baixa heterogeneidade,  $i^2 = 37\%$ ), estatisticamente significativo.<sup>3</sup>

A tripla terapia promove melhora nos escores de qualidade de vida, mensurados pela SGRQ, que é estatisticamente significativa e superior à dupla terapia LABA/ICS (n= 8.986; MD= -1,53 [-2,23; -0,84] IC95%; baixa heterogeneidade,  $i^2 = 21\%$ ).<sup>3</sup> Todavia esse valor não representam um efeito clinicamente significativo, pois era menor que a MCID= -4,0.<sup>13</sup>

A tripla terapia promove aumento estatístico significativo no VEF1, que é superior à dupla terapia LABA/LAMA (n= 10.525 participantes; MD= +0,10 [+0,06; +0,14] IC95%; alta heterogeneidade,  $i^2 = 72\%$ ),<sup>3</sup> com provável efeito clínico significativo, pois a MCID= +0,1 L.<sup>13</sup>

A RS<sup>3</sup> sugere que a tripla terapia tem efeito similar à terapia LABA/ICS na

mortalidade geral (3 ECR; n= 10.605 participantes; OR: 1,85 [0,60; 5,71] IC95%; alta heterogeneidade,  $i^2 = 80\%$ ), na mortalidade respiratória (1 ECR; n= 8.285; OR: 1,25 [0,58; 2,66] IC95%) e na mortalidade por DPOC (OR: 1,28 [0,64; 2,58] IC95%).<sup>3</sup> As conclusões sobre mortalidade respiratória e mortalidade específica de DPOC se baseiam apenas nos dados do estudo IMPACT<sup>11</sup>, que comparou vilanterol/umeclidínio/fluticasona (LABA/LAMA/ICS) a vilanterol/fluticasona (LABA/ICS).

A tripla terapia tinha risco similar à dupla terapia LABA/ICS de: eventos de pneumonia (4 ECR; n= 12.415; RR= 1,24 [0,83; 1,85] IC95%; moderada heterogeneidade,  $i^2 = 48\%$ ); eventos de infecção do trato respiratório inferior (3 ECR; n= 11.462; RR= 1,02 [0,85; 1,23] IC95%; moderada heterogeneidade,  $i^2 = 49\%$ ); eventos cardiovasculares (4 ECR; n= 12.415; RR= 1,02 [0,90; 1,14] IC95%; baixa heterogeneidade,  $i^2 = 0\%$ ); eventos adversos (4 ECR; n= 12.415; RR= 1,03 [1,00; 1,06] IC95%; baixa heterogeneidade,  $i^2 = 0\%$ ); e eventos adversos sérios (4 ECR; n= 12.415; RR= 1,01 [0,90; 1,13] IC95%; baixa heterogeneidade,  $i^2 = 17\%$ ).<sup>3</sup>

As informações da meta-análise da RS de Koarai *et al.*<sup>2</sup> e de Lai *et al.*<sup>3</sup> combinaram dados de ECR que estudaram diferentes drogas combinadas na tripla ou dupla terapia, indicando eficácia e segurança da tripla terapia ou dupla terapia enquanto classe farmacoterapêutica, com qualquer princípio ativo, sem especificar composições de drogas. Essas informações combinadas têm nível 1 de evidência (OCEBM<sup>10</sup>), mas podem ter inconsistência para indicar a eficácia de drogas específicas, no caso de Trelegy® e Trimbrow®.

O estudo IMPACT<sup>11</sup>, incluído nas duas RS supracitadas, foi considerado ter moderado risco de viés por Koarai *et al.*<sup>2</sup> e ter baixo risco de viés por Lai *et al.*<sup>3</sup> Era um ECR (n= 10.355 participantes) que estudou a tripla terapia de furoato de fluticasona/ umeclidínio/ vilanterol (Trelegy®) comparada à dupla terapia LABA/LAMA (vilanterol/ umeclidínio) ou dupla terapia LABA/ICS (vilanterol/ furoato de fluticasona). Apresentou os seguintes resultados:

- A taxa de exacerbações moderadas ou graves do grupo tratado com terapia tripla foi de TI= 0,91 por ano, de TI= 1,07 por ano no grupo da dupla terapia com LABA/ICS (tripla

terapia com RT= 0,85 [0,80; 0,90] IC95%) e de TI= 1,21 por ano no grupo LABA/LAMA (tripla terapia com RT= 0,75 [0,70; 0,81] IC95%). Assim, a tripla terapia tinha menor risco de exacerbações moderadas ou graves que a dupla terapia, com diferença estatística significativa.<sup>11</sup>

- A tripla terapia era estatisticamente superior à dupla terapia LABA/LAMA no ganho de VEF<sub>1</sub> (MD= +0,097 L [+0,085; +0,109] IC95%) e no ganho de qualidade de vida (SGRQ; MD= -3,7 [-4,2; -3,2] IC95%).<sup>11</sup> Para o VEF<sub>1</sub>, era uma provável superioridade de efeito clinicamente significativo, já que o valor era maior próximo da MCID= 0,1L, mas para a SGRQ (qualidade de vida), o efeito não era importante clinicamente, pois o valor foi menor que a MCID= -4,0.<sup>13</sup>

- A tripla terapia, comparada à dupla terapia LABA/ICS, obtinha maior ganho estatisticamente significativo de VEF<sub>1</sub> (MD= +0,054 L [+0,039; +0,069] IC95%) e de qualidade de vida (SGRQ; MD= -1,8 [-2,6; -1,0] IC95%).<sup>11</sup> Entretanto, essa superioridade não tinha efeito clinicamente significativo, tanto para VEF<sub>1</sub> (valor menor que a MCID= 0,1L), quanto para a SGRQ (valor menor que a MCID= -4,0).<sup>13</sup>

- Durante o tratamento ocorreram óbitos em 50 pacientes (1%) no grupo de terapia tripla, 49 pacientes (1%) no grupo de furoato de fluticasona-vilanterol e 39 pacientes (2%) no grupo de umeclidínio-vilanterol. A mortalidade por todas as causas foi significativamente menor nos grupos tratados com os regimes de tripla terapia ou dupla terapia com ICS/LABA, comparado à dupla terapia LABA/LAMA. A terapia tripla versus LABA/LAMA tinha RT= 0,58 ([0,38; 0,88] IC95%), e ICS/LABA versus LABA/LAMA tinha RT= 0,61 ([0,40; 0,93] IC95%). A tripla terapia é similar à dupla terapia com ICS/LABA para reduzir a mortalidade, pois o risco era o mesmo.<sup>11</sup>

- A tripla terapia tinha maior risco que a dupla terapia LABA/LAMA (RR= 1,46 [1,18; 1,81] IC95%), e risco similar à dupla terapia LABA/ICS (RR= 1,00 [0,83; 1,21] IC95%) para eventos de pneumonia.<sup>11</sup>

- A tripla terapia tinha risco similar à dupla terapia LABA/LAMA e LABA/ICS para eventos de infecção do trato respiratório inferior (LABA/LAMA, RR= 0,79 [0,46; 1,37] IC95%; LABA/ICS, RR= 1,00 [0,83; 1,21] IC95%), para eventos cardiovasculares

(LABA/LAMA, RR= 1,00 [0,86; 1,17] IC95%; LABA/ICS, RR= 1,04 [0,92; 1,18] IC95%), para eventos adversos (LABA/LAMA, RR= 1,01 [0,98; 1,05] IC95%; LABA/ICS, RR= 1,03 [1,00; 1,06] IC95%) e para eventos adversos sérios (LABA/LAMA, RR= 0,95 [0,86; 1,05] IC95%; LABA/ICS, RR= 1,05 [0,96; 1,14] IC95%).<sup>11</sup>

O estudo TRILOGY<sup>14</sup> foi incluído apenas na RS de Lai *et al.*<sup>3</sup>, que o classificou com baixo risco de viés. Era um ECR (n= 1.368 participantes) que avaliou a eficácia e segurança da tripla terapia LABA/LAMA/ICS, com fumarato de formoterol/ glicopirrônio/ dipropionato de beclometasona (Trimbow®), comparada à dupla terapia LABA/ICS (fumarato de formoterol/ dipropionato de beclometasona). Os achados desse estudo mostram que:

- A tripla terapia tinha menor risco de exacerbações anuais moderadas a severas que a dupla terapia, pois o risco absoluto era de TI= 0,41 para tripla terapia e TI= 0,53 para dupla terapia (tripla terapia com RR= 0,77 [0,65; 0,92] IC95%).<sup>14</sup>
- A tripla terapia apresentou superioridade estatística à dupla terapia para os valores de VEF<sub>1</sub> obtida antes da dose diária do medicamento (MD= +0,063 L [+0,032; +0,094] IC95%) e VEF<sub>1</sub> obtida 2 horas após a dose (MD= +0,103 L [+0,069; +0,137] IC95%), porém apenas na VEF<sub>1</sub> obtida 2 horas após a dose a diferença tinha efeito clinicamente significativo.<sup>14</sup> A mensuração padrão é a de VEF<sub>1</sub> obtida antes da dose diária do medicamento, portanto a tripla terapia não foi superior clinicamente à dupla terapia quanto aos efeitos sobre a VEF<sub>1</sub>, pois a diferença apresentada era inferior à MCID= 0,1 L.<sup>13</sup>
- A tripla terapia não apresentava diferença estatística significativa da dupla terapia na pontuação da TDI (MD= +0,21 [-0,10; +0,53] IC95%).
- A tripla terapia apresentou superioridade estatística significativa, comparada à dupla terapia, no ganho de qualidade de vida mensurada pela SGRQ (MD= -1,69 [-3,2; -0,17] IC95%),<sup>14</sup> entretanto essa diferença não tinha efeito clinicamente significativo, pois era menor que a MCID= -4,0.<sup>13</sup>
- A tripla terapia apresentava risco parecido à dupla terapia LABA/ICS para mortalidade geral (RR= 0,93 [0,46; 1,86] IC95%).<sup>14</sup>
- A tripla terapia tinha risco similar à dupla terapia LABA/ICS de eventos de pneumonia (RR= 1,26 [0,69; 2,32] IC95%), eventos de infecção do trato respiratório inferior

(RR= 1,58 [0,72; 3,46] IC95%), eventos cardiovasculares (RR= 0,99 [0,49; 2,01] IC95%), eventos adversos (RR= 0,96 [0,87; 1,06] IC95%) e eventos adversos sérios (RR= 0,85 [0,67; 1,08] IC95%).<sup>3,14</sup>

As evidências dos estudos IMPACT<sup>11</sup> e TRILOGY<sup>14</sup> são, provavelmente, de nível 2, conforme classificação da OCEBM<sup>10</sup>.

## CONCLUSÃO

Evidências de nível 2 (da OCEBM) provenientes de ECR de baixo risco de viés sugerem que, em período de um ano de tratamento, a tripla terapia de furoato de fluticasona/umeclidínio/vilanterol (Trelegy®) era mais eficaz que dupla terapia LABA/LAMA (vilanterol e umeclidínio) para reduzir a taxa anual de exacerbações moderadas a severas, para obter um ganho mínimo clinicamente significativo de VEF<sub>1</sub> e para reduzir a mortalidade geral; todavia tinha similar efeito sobre a qualidade de vida, além de perfil de segurança parecido, pois tinha mesmo risco de eventos adversos e eventos adversos sérios. Especificamente, o risco para pneumonias era maior com a tripla terapia, devido ao ICS. A tripla terapia era mais eficaz que a dupla terapia LABA/ICS (vilanterol e fluticasona) apenas para reduzir a taxa anual de exacerbações moderadas ou graves, mas não tinha efeito superior sobre a mortalidade, VEF<sub>1</sub> e qualidade de vida; o perfil de segurança era similar, pois tinha mesmo risco de pneumonias, eventos adversos e eventos adversos graves.

Evidências de nível 2 (da OCEBM) de ECR de baixo risco de viés indicam que, no prazo de um ano de tratamento, tripla terapia com fumarato de formoterol/glicopirrônio/dipropionato de beclometasona (Trimbow®) era mais eficaz que a dupla terapia LABA/ICS (fumarato de formoterol/ dipropionato de beclometasona) para reduzir a taxa anual de exacerbações moderadas ou graves, mas apresentava eficácia similar para obter efeito sobre a mortalidade, VEF<sub>1</sub> e qualidade de vida. O perfil de segurança era parecido, pois tinha mesmo risco de pneumonias, eventos adversos e eventos adversos graves.

As evidências de nível 1 (da OCEBM) provenientes de RS com meta-análises combinando resultados de diferentes tratamentos de tripla ou dupla terapia, sugerem que a tripla terapia (sem especificar os princípios ativos em cada classe farmacológica) é mais

eficaz que a dupla terapia LABA/LAMA para reduzir a taxa de incidência de exacerbações anuais moderadas ou severas e para diminuir a mortalidade geral, mas tem efeito similar sobre VEF<sub>1</sub>, dispneia (TDI) e qualidade de vida (SGRQ). A tripla terapia era um pouco menos segura, porque promovia maior risco para pneumonia, mas tinha o mesmo risco de outros eventos adversos ou eventos adversos graves.

As evidências de RS/meta-análises, de nível 1 conforme classificação da OCEBM, sugerem que a tripla terapia (sem especificar os princípios ativos) é mais eficaz que a dupla terapia LABA/ICS para reduzir a taxa de incidência de exacerbações anuais moderadas ou graves, mas tem eficácia similar de efeito sobre a mortalidade geral, VEF<sub>1</sub> e qualidade de vida (SGRQ). A tripla terapia era tão segura quanto à dupla, porque promovia risco parecido para pneumonia, eventos adversos ou eventos adversos graves.

#### **DECLARAÇÃO DE POTENCIAIS CONFLITOS DE INTERESSES**

Wattusy não tem vínculo com a indústria farmacêutica. Não participa de projetos de pesquisa de ensaios clínicos de medicamentos.

Aurélio não tem vínculo com a indústria farmacêutica ou com empresas privadas de serviços de saúde. Não participa de projetos de pesquisa de ensaios clínicos de medicamentos.

#### **REFERÊNCIAS**

1. GOLD Global Initiative for Chronic Obstructive Lung Disease. Global strategy for the diagnosis, management and prevention of chronic obstructive pulmonary disease: 2021 report [Internet]. Global Initiative for Chronic Obstructive Lung Disease. Sidney: GOLD; 2021. Available from: [https://goldcopd.org/wp-content/uploads/2020/11/GOLD-REPORT-2021-v1.1-25Nov20\\_WMV.pdf](https://goldcopd.org/wp-content/uploads/2020/11/GOLD-REPORT-2021-v1.1-25Nov20_WMV.pdf)
2. Koarai A, Yamada M, Ichikawa T, Fujino N, Kawayama T, Sugiura H. Triple versus LAMA/LABA combination therapy for patients with COPD: a systematic review and meta-analysis. *Respir Res* [Internet]. 2021;22(1):183. Available from: <https://doi.org/10.1186/s12931-021-01777-x>

3. Lai CC, Chen CH, Lin CYH, Wang CY, Wang YH. The effects of single inhaler triple therapy vs single inhaler dual therapy or separate triple therapy for the management of chronic obstructive pulmonary disease: A systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. *Int J COPD* [Internet]. 2019;14:1539–48. Available from: <https://doi.org/10.2147/copd.s200846>
4. Ministerio da Saúde (BR). Protocolo Clínico e Diretrizes Terapêuticas - Doença Pulmonar Obstrutiva Crônica [Internet]. Brasília; 2021. Available from: [http://conitec.gov.br/images/Protocolos/20211123\\_PORTAL\\_Portaria\\_Conjunta\\_19\\_PCDT\\_DPOC.pdf](http://conitec.gov.br/images/Protocolos/20211123_PORTAL_Portaria_Conjunta_19_PCDT_DPOC.pdf)
5. Glaxosmithkline Brasil. Trelegy®: bula do profissional [Internet]. Rio de Janeiro: Glaxosmithkline Brasil; 2021. p. 18. Available from: <https://consultas.anvisa.gov.br/#/medicamentos/25351368621201765/?nomeProduto=trelegy&substancia=25983>
6. Chiesi Farmacêutica. Trimbow®: bula do profissional [Internet]. Santa de Parnaíba: Chiesi; 2021. p. 26. Available from: <https://consultas.anvisa.gov.br/#/medicamentos/25351495517201607/?substancia=1359>
7. CEITS-GO Comissão Estadual de Incorporação de Tecnologias em Saúde de Goiás. Protocolo Clínico e Diretrizes Terapêuticas Complementares para tratamento da Doença Pulmonar Obstrutiva Crônica grave ou muito grave no Estado de Goiás - versão nov/2021 [Internet]. Goiânia: Secretaria de Estado da Saúde de Goiás; 2021. p. 1–25. Available from: <http://repositorio.saude.go.gov.br/xmlui/handle/123456789/93>
8. Silva MT, Silva EN da, Barreto JOM. Rapid response in health technology assessment: a Delphi study for a Brazilian guideline. *BMC Med Res Methodol* [Internet]. 2018 Jun 8 [cited 2020 Apr 20];18(1):51. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/29884121>
9. Shea BJ, Reeves BC, Wells G, Thuku M, Hamel C, Moran J, et al. AMSTAR 2: a

- critical appraisal tool for systematic reviews that include randomised or non-randomised studies of healthcare interventions, or both. *BMJ* [Internet]. 2017 [cited 2020 Nov 17];358:4008. Available from: <http://dx.doi.org/10.1136/bmj.j4008><http://www.bmj.com/>
10. OCEBM Levels of Evidence Working Group. The Oxford 2011 Levels of Evidence [Internet]. Oxford: Oxford Centre for Evidence-Based Medicine; 2011. p. 1. Available from: <https://www.cebm.ox.ac.uk/resources/levels-of-evidence/ocebm-levels-of-evidence>
  11. Lipson DA, Barnhart F, Brealey N, Brooks J, Criner GJ, Day NC, et al. Once-Daily Single-Inhaler Triple versus Dual Therapy in Patients with COPD. *N Engl J Med*. 2018;378(18):1671–80.
  12. Papi A, Vestbo J, Fabbri L, Corradi M, Prunier H, Cohuet G, et al. Extrafine inhaled triple therapy versus dual bronchodilator therapy in chronic obstructive pulmonary disease (TRIBUTE): a double-blind, parallel group, randomised controlled trial. *Lancet*. 2018;391(10125):1076–84.
  13. 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* [Internet]. 2014 Feb 1 [cited 2022 Jan 4];189(3):250–5. Available from: [www.atsjournals.org](http://www.atsjournals.org)
  14. Singh D, Papi A, Corradi M, Pavlišová I, Montagna I, Francisco C, et al. Single inhaler triple therapy versus inhaled corticosteroid plus long-acting  $\beta$ 2-agonist therapy for chronic obstructive pulmonary disease (TRILOGY): a double-blind, parallel group, randomised controlled trial. *Lancet* [Internet]. 2016 Sep 3 [cited 2021 Dec 28];388(10048):963–73. Available from: [https://doi.org/10.1016/s0140-6736\(16\)31354-x](https://doi.org/10.1016/s0140-6736(16)31354-x)