

Conduta terapêutica em pacientes com doença pulmonar obstrutiva crônica: monoterapia ou terapia combinada?

Therapy for chronic obstructive pulmonary disease patients: monotherapy or combination therapy?

Paulo Ricardo Schneider Filho¹, Emanuelle Leonel Ferreira¹, Lara Leonel Ferreira¹, João Adriano de Barros¹

RESUMO

Objetivo: Comparar a dupla terapia broncodilatadora com glicopirrônio mais indacaterol à monoterapia com glicopirrônio em pacientes portadores de doença pulmonar obstrutiva crônica. **Métodos:** Estudo clínico prospectivo, unicêntrico, controlado, cruzado, randomizado e duplo-cego realizado com 14 pacientes com diagnóstico de doença pulmonar obstrutiva crônica grau II. Os participantes receberam cada um dos tratamentos durante 30 dias. Antes de cada terapia, realizou-se período de *wash-out* por 7 dias, com broncodilatador de curta ação. Antes e após cada intervenção, os pacientes passaram por exame de espirometria e responderam ao questionário *COPD Assessment Test*. **Resultados:** Observou-se melhora na função pulmonar medida por meio do volume expiratório forçado no primeiro segundo de 19mL (± 36) para a monoterapia e 87mL (± 33) para a terapia dupla. O ganho foi de 67mL ($p=0,042$) da associação dos medicamentos em relação ao glicopirrônio isolado. A melhora na qualidade de vida, medida a partir das pontuações do questionário, foi de 4,7 ($\pm 8,9$) pontos para a monoterapia e 5,2 (± 11) pontos para a dupla terapia ($p=0,08$). **Conclusão:** Ambos os tratamentos demonstram melhora na função pulmonar dos pacientes.

Descritores: Doença pulmonar obstrutiva crônica; Antagonistas muscarínicos; Agonistas adrenérgicos beta; Broncodilatadores; Espirometria; Doença pulmonar obstrutiva crônica/tratamento farmacológico.

ABSTRACT

Objective: To compare dual bronchodilator therapy (Glycopyrronium with Indacaterol) versus Glycopyrronium monotherapy in patients with chronic obstructive pulmonary disease. **Methods:** This was a prospective, unicentric, controlled, crossover, randomized, and double-blind clinical trial with 14 patients diagnosed with grade II chronic obstructive pulmonary disease. The participants received each treatment during the period of 30 days. Before each therapy, a 7-day wash-out period with a short-acting bronchodilator was instituted. Before and after each intervention, the patients underwent spirometry and answered the COPD Assessment Test questionnaire. **Results:** An improvement in pulmonary function measured by forced expiratory volume during the first second of 19mL (± 36) for monotherapy, and 87mL (± 33) for dual therapy was observed. The gain was of 67mL ($p=0.042$) in the association of the drugs in relation to Glycopyrronium alone. The mean improvement in quality of life measured from the questionnaire scores was 4.7 (± 8.9) points for monotherapy and 5.2 (± 11) points for dual therapy ($p=0.08$). **Conclusion:** Both treatments show improvement in the patients' pulmonary function.

Keywords: Pulmonary disease, chronic obstructive; Muscarinic antagonists; Adrenergic beta-agonists; Bronchodilator agents; Spirometry; Chronic obstructive pulmonary disease/pharmacological treatment.

¹ Departamento de Pneumologia e Tisiologia, Hospital de Clínicas, Universidade Federal do Paraná, Curitiba, PR, Brasil.

Data de submissão: 05/05/2020. **Data de aceite:** 20/05/2020.

Autor correspondente: Paulo Ricardo Schneider Filho. Avenida Senador Souza Naves, 501, apto. 6, Alto da XV – CEP: 80045-190 – Curitiba, PR, Brasil
Tel.: (41) 99657-7563 – E-mail: schneider.paulors@gmail.com

Fontes de auxílio à pesquisa: Esta pesquisa recebeu auxílio não financeiro da equipe de pesquisa da Unidade de Pneumologia do Hospital de Clínicas da Universidade Federal do Paraná e do Laboratório de Função Pulmonar da Universidade Federal do Paraná.

Número de registro dos ensaios clínicos em uma base de acesso público:

O ensaio clínico está registrado com o código de identificação U1111-1220-3489 pelo Registro Brasileiro de Ensaios Clínicos (ReBEC).

INTRODUÇÃO

A doença pulmonar obstrutiva crônica (DPOC) é uma enfermidade respiratória comum, prevenível e tratável. Reconhecida como a quarta principal causa de morte no mundo,¹ caracteriza-se por uma obstrução crônica e progressiva do fluxo aéreo. É causada primariamente pelo tabagismo, e a resposta inflamatória anormal gerada nos pulmões consiste em uma de suas várias consequências.²

Sua prevalência global é estimada em 10%,² sendo que, no Brasil, entre 3 a 7 milhões de pessoas possuem algum grau de DPOC.² O gasto anual para o Sistema Único de Saúde (SUS) relacionado à DPOC é de, aproximadamente, R\$92 bilhões com internações.³

O manejo de pacientes com DPOC tem tomado uma direção totalmente diferente. O uso de novas terapias e a realização de novas pesquisas surgem na busca de melhorar e modificar a história natural de milhares de pacientes com comprometimento pulmonar.

Os objetivos terapêuticos, para a doença, incluem prevenir a progressão, aliviar sintomas, melhorar o estado de saúde, prevenir e tratar complicações e exacerbações, reduzir a morbidade e prevenir ou minimizar efeitos adversos do tratamento.¹

Como caminho para alcançar tais objetivos, diretrizes internacionais recomendam o tratamento regular com um ou mais broncodilatadores de longa ação, ou seja, anticolinérgicos de longa duração (LAMA), beta 2-agonista de ação prolongada (LABA), ou ambos.^{1,3}

Dentre as principais medicações disponíveis para o tratamento da DPOC, estão o glicopirrônio (SeebriTM), um LAMA, e a associação do glicopirrônio com indacaterol (Ultibro[®]), sendo o indacaterol um LABA.

Este estudo tem por objetivo avaliar qual tratamento é o mais adequado para se obter o melhor controle da doença, por meio da melhora na função pulmonar e na qualidade de vida dos pacientes.

MÉTODOS

Trata-se de um ensaio clínico prospectivo, unicêntrico, controlado, cruzado, randomizado e duplo-cego. Nele, foram selecionados pacientes com DPOC em acompanhamento regular no ambulatório de DPOC do Serviço de Pneumologia do Hospital de Clínicas da Universidade Federal do Paraná. Os dados clínicos e de função pulmonar foram obtidos dos prontuários (pertencentes à Unidade de Pneumologia), das espirometrias feitas na vigência da pesquisa e da aplicação de questionário validado para população brasileira⁴ (questionário *COPD Assessment Test* – CAT em português, conforme figura 1).

Pacientes de ambos os sexos foram selecionados e, de acordo com as diretrizes da Iniciativa Global para Doença Pulmonar Obstrutiva Crônica (GOLD),¹ tiveram o diagnóstico comprovado.

Foram incluídos pacientes com idade ≥ 40 anos; volume expiratório forçado no primeiro segundo (VEF1)/capacidade vital forçada (CVF) $< 0,70$ após uso de broncodilatador inalatório; classificação no estágio II da doença (VEF1 $\geq 50\%$ e $< 80\%$ do previsto para o normal); ex-fumantes com história tabágica mínima de 10 maços-ano e, por fim, com funções neurocognitivas preservadas.

Foram excluídos pacientes em tratamento com antibióticos e/ou corticosteroides, hospitalizados e com infecção do trato respiratório nos 30 dias anteriores ou na vigência da avaliação.

O ensaio baseou-se em cinco encontros. Antes de cada opção terapêutica, foi realizado o *wash-out*, por um período de 7 dias, com salbutamol, um broncodilatador de curta duração (Aerolin[®] *spray* 100mcg). Após isso, os pacientes foram separados em dois grupos: o primeiro iniciou com glicopirrônio (50mcg, uma vez ao dia) e o segundo com glicopirrônio e indacaterol (50mcg e 110mcg, uma vez ao dia). Após o término das opções terapêuticas, os grupos passaram por outro período de *wash-out* e, por fim, foram cruzados: o grupo que inicialmente utilizou a monoterapia passou a usar glicopirrônio com indacaterol e vice-versa.

O tempo de tratamento com cada opção terapêutica foi de 4 semanas, e a administração do medicamento ocorreu no período da manhã. Nenhum outro broncodilatador foi usado 1 semana antes ou durante o estudo, com exceção do broncodilatador de resgate (Aerolin[®] *spray*). Não houve consumo de refrigerante, café, chá e o tabagismo horas antes e durante a investigação espirométrica.

As cápsulas e os inaladores utilizados para administração das drogas foram idênticos. Antes e após cada tratamento, os pacientes realizaram prova espirométrica e responderam ao CAT, avaliando a gravidade dos sintomas, conforme demonstrado na figura 2.

A randomização (1:1) foi feita a partir do software R (R Core Team, 2018) versão 3.4.4. Os números foram sorteados sem reposição.

Os dados objetivos, coletados com as espirometrias, e os subjetivos, coletados com a aplicação do questionário CAT, foram tabulados em planilha do Microsoft Excel e, então, passaram por análise inferencial. As variáveis de perfil dos pacientes (idade, índice de massa corporal, carga tabágica e sexo) passaram por análise descritiva (quantitativa e qualitativa).

Para a análise estatística inferencial, foi utilizado um modelo de regressão linear misto, que visou a avaliar a correlação entre cada medicação em relação à média do ΔVEF1, em litros (L), e em relação à média do Δquestio-

nário CAT. Dessa forma, calculou-se a diferença média dos valores antes e após para cada medicação.

Consideraram-se os resultados com valores de $p < 0,05$ como estatisticamente significativos.

O seu nome:

Data de hoje:



CAT
COPD Assessment Test

Como está a sua DPOC (Doença Pulmonar Obstrutiva Crônica)? Faça o Teste de Avaliação da DPOC (COPD Assessment Test™-CAT)

Esse questionário irá ajudá-lo e ao seu profissional da saúde a medir o impacto que a DPOC (Doença Pulmonar Obstrutiva Crônica) causa no seu bem estar e o no seu dia a dia. As suas respostas e a pontuação do teste podem ser utilizadas por você e pelo seu profissional da saúde para ajudar a melhorar o controle da sua DPOC e a obter o máximo benefício do tratamento.

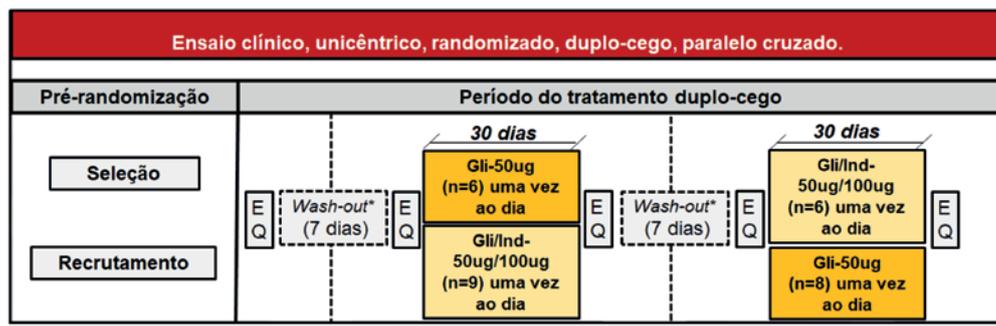
Para cada um dos itens a seguir, assinale com um (X) o quadrado que melhor o descrever presentemente. Certifique-se de selecionar apenas uma resposta para cada pergunta.

Por exemplo: Estou muito feliz Estou muito triste

		PONTUAÇÃO
Nunca tenho tosse <input type="radio"/> 0 <input type="radio"/> 1 <input type="radio"/> 2 <input type="radio"/> 3 <input type="radio"/> 4 <input type="radio"/> 5 Tenho tosse o tempo todo		<input style="width: 100%; height: 100%;" type="text"/>
Não tenho nenhum catarro (secreção) no peito <input type="radio"/> 0 <input type="radio"/> 1 <input type="radio"/> 2 <input type="radio"/> 3 <input type="radio"/> 4 <input type="radio"/> 5 O meu peito está cheio de catarro (secreção)		<input style="width: 100%; height: 100%;" type="text"/>
Não sinto nenhuma pressão no peito <input type="radio"/> 0 <input type="radio"/> 1 <input type="radio"/> 2 <input type="radio"/> 3 <input type="radio"/> 4 <input type="radio"/> 5 Sinto uma grande pressão no peito		<input style="width: 100%; height: 100%;" type="text"/>
Não sinto falta de ar quando subo luma ladeira ou um andar de escada <input type="radio"/> 0 <input type="radio"/> 1 <input type="radio"/> 2 <input type="radio"/> 3 <input type="radio"/> 4 <input type="radio"/> 5 Sinto bastante falta de ar quando subo uma ladeira ou um andar de escada		<input style="width: 100%; height: 100%;" type="text"/>
Não sinto nenhuma limitação nas minhas atividades em casa <input type="radio"/> 0 <input type="radio"/> 1 <input type="radio"/> 2 <input type="radio"/> 3 <input type="radio"/> 4 <input type="radio"/> 5 Sinto-me muito limitado nas minhas atividades em casa		<input style="width: 100%; height: 100%;" type="text"/>
Sinto-me confiante para sair de casa, apesar da minha doença pulmonar <input type="radio"/> 0 <input type="radio"/> 1 <input type="radio"/> 2 <input type="radio"/> 3 <input type="radio"/> 4 <input type="radio"/> 5 Não me sinto nada confiante para sair de casa, por causa da minha doença pulmonar		<input style="width: 100%; height: 100%;" type="text"/>
Durmo profundamente <input type="radio"/> 0 <input type="radio"/> 1 <input type="radio"/> 2 <input type="radio"/> 3 <input type="radio"/> 4 <input type="radio"/> 5 Não durmo profundamente devido à minha doença pulmonar		<input style="width: 100%; height: 100%;" type="text"/>
Tenho muita energia (disposição) <input type="radio"/> 0 <input type="radio"/> 1 <input type="radio"/> 2 <input type="radio"/> 3 <input type="radio"/> 4 <input type="radio"/> 5 Não tenho nenhuma energia (disposição)		<input style="width: 100%; height: 100%;" type="text"/>
	PONTUAÇÃO TOTAL	<input style="width: 100%; height: 100%;" type="text"/>

O teste de Avaliação da DPOC (COPD Assessment Test) e o logotipo CAT é uma marca comercial de grupo de empresas GlaxoSmithKline.
©2009 GlaxoSmithKline. Todos os direitos reservados.

Figura 1. Questionário COPD Assessment Test traduzido e validado para língua portuguesa.



* Aerolin®.
GLI: glicopirrônio; IND: indacaterol; E: espirometria; Q: questionário COPD Assessment Test.

Figura 2. Desenho do estudo. O estudo consistiu em duas etapas: pré-randomização e período de tratamento. Cada paciente passou por um acompanhamento médio de 10 semanas. O exame de espirometria e a aplicação do questionário COPD Assessment Test ocorreram antes e depois de cada intervenção medicamentosa, incluindo o período de wash-out.

Para a análise estatística descritiva, que envolve as características clínicas (carga tabágica) e demográficas (sexo, idade e IMC), foram consideradas as estatísticas de média e desvio padrão.

Todos os dados foram analisados utilizando-se o software R (R CORE TEAM, 2018).

O protocolo e os procedimentos foram aprovados pelo Comitê de Ética em Pesquisa em Seres Humanos do Hospital de Clínicas da Universidade Federal do Paraná com CAAE 78922517.6.0000.0096.

RESULTADOS

A pesquisa ocorreu no período de maio a setembro de 2018. Dos 131 pacientes recrutados na fase de pré-seleção, 80 foram excluídos por não apresentarem grau II da DPOC. Restaram, assim, 51 pacientes. Destes, 16 pacientes concordaram em participar da pesquisa, e 14 concluíram o seguimento.

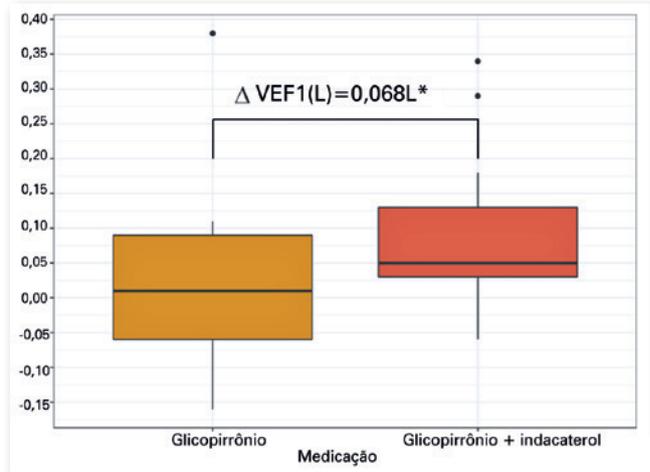
Houve desistência de um participante por motivos pessoais, e um quadro de pneumonia justificou a exclusão do segundo.

A média de idade da amostra foi de 71,4 anos (±8,7), sendo nove pacientes do sexo feminino e cinco do sexo masculino. O índice de massa corporal médio foi de 27,94kg/m² (±5,7), e a carga tabágica dos pacientes foi estimada em 35 maços-ano (±21,4) (Tabela 1).

No exame de função pulmonar, o ganho médio de VEF1 para o grupo que utilizou glicopirrônio foi de 19mL (±36), enquanto para o grupo que utilizou a associação glicopirrônio e indacaterol foi de 87mL (±33). Os pacientes em uso da dupla terapia obtiveram, então, ganho médio de 68mL (p=0,042) na capacidade pulmonar quando comparados aos pacientes em monoterapia (Figura 3).

Tabela 1. Características dos participantes incluídos

Variável	Média e desvio padrão
Idade, anos	71,4 ± 8,7
Índice de massa corporal, kg/m²	27,94 ± 5,7
Carga tabágica, maços/ano	35 ± 21,4



* p=0,042

Figura 3. Gráfico de boxplot para volume expiratório forçado no primeiro segundo, em litros, em relação à medicação.

Em relação à análise subjetiva da pesquisa, realizada por meio do questionário CAT, obteve-se, em média, diferença (antes e após o uso da intervenção terapêutica) de 4,7 (±8,9) pontos com o uso de glicopirrônio e 5,2 (±10,9) pontos após a terapia com glicopirrônio + indacaterol. Não houve uma diferença significativa (p=0,08) quanto à percepção de melhora dos pacientes em relação ao tipo de medicação (Figura 4).

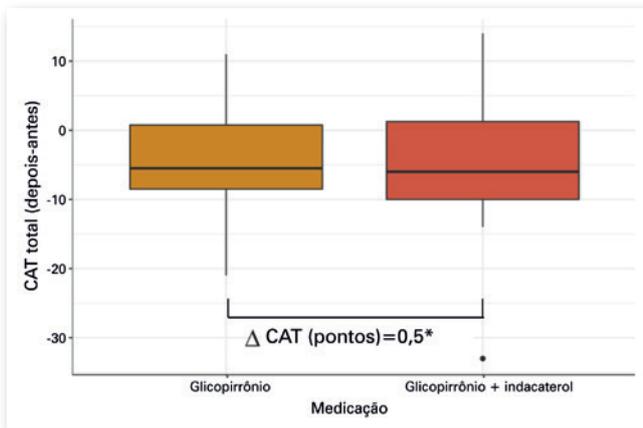
Para cada um dos oito itens componentes do questionário, não houve diferença significativamente estatística entre cada opção terapêutica (Tabela 2).

Nenhuma morte foi reportada durante o estudo, ou durante o acompanhamento de 10 semanas dos pacientes.

DISCUSSÃO

O manejo de pacientes com DPOC modifica-se constantemente.⁵ O uso de novas terapias e a realização de novas pesquisas surgem na busca de melhorar e modificar a história natural dos milhares de pacientes com comprometimento pulmonar.

Inúmeros ensaios clínicos apontam o achado do LABA e do LAMA como tratamento fundamental para a DPOC. Nota-se que ambas as classes melhoram a permeabilidade das vias aéreas de grande e pequeno calibre, por meio do relaxamento da musculatura lisa.⁶ Porém, ainda não há consenso quanto ao tipo de broncodilatador para iniciar o tratamento.⁷



* p=0,080.

Figura 4. Gráfico de *boxplot* para pontuação total do COPD Assessment Test em relação à medicação.

Por ser a abordagem farmacológica um dos principais pilares do manejo ao paciente e pela maior quantidade de medicações disponíveis, faz-se cada vez mais necessário o conhecimento a respeito dos benefícios de cada tratamento, o qual justifica-se pela fisiopatologia das doenças pulmonares obstrutivas. Uma vez associada com a estimulação do sistema parassimpático, agentes anticolinérgicos muscarínicos provaram ser eficazes no tratamento da DPOC, visto que o tônus colinérgico é um componente reversível de estreitamento das vias aéreas.⁸ O mecanismo de ação baseia-se no bloqueio da ligação aos receptores muscarínicos do tipo M3, inibindo a contração da musculatura lisa bronquiolar.⁹

Desse modo, a principal justificativa para a escolha desse grupo como monoterapia é favorecer o aumento do calibre do brônquio no paciente com DPOC. Destaca-se que os anticolinérgicos são os broncodilatadores mais efetivos nessa doença¹⁰ e também associados à ação anti-inflamatória e antiproliferativa e a efeitos antirremodelamento.¹¹

Enquanto os anticolinérgicos agem diretamente sobre o tônus vagal, os beta 2-agonistas atuam por meio de receptores beta 2 pós-gangliônicos dos nervos colinérgicos de maneira indireta. Assim, por um mecanismo de modulação, eles provocam o bloqueio da liberação da acetilcolina, que é um neurotransmissor determinante para contração das fibras musculares lisas brônquicas.¹² Sugere-se que, em doses convencionais, a associação de um anticolinérgico com um beta 2-agonista teria efeito aditivo.¹³

Neste estudo, a administração do tratamento ocorreu uma vez ao dia, visto que a ação de ambos os fármacos ocorre entre 12 e 24 horas, o que melhorou a adesão do paciente à terapia e permitiu melhor análise dos parâmetros de VEF1 e da pontuação total no questionário CAT.

Conceito importante por remeter ao enfoque terapêutico, o VEF1 é considerado a medida mais simples

Tabela 2. Análise descritiva para o questionário em relação às medicações

Itens no questionário	GLI: média e desvio padrão	GLI/IND: média e desvio padrão
Tosse	-0,28±1,07	-0,85±1,95
Secreção	-1,21±0,89	-0,14±2,03
Aperto no peito	-0,42±2,10	-0,57±1,98
Falta de ar ao subir uma rampa	-0,92±1,77	-0,85±1,23
Limitações nas atividades diárias	0,00±2,41	-0,5±1,65
Confiança para sair de casa	-0,28±2,43	-0,92±2,52
Sono	-0,35±1,27	-0,5±1,28
Energia	-1,21±1,67	-0,92±1,77

p<0,05.

GLI: glicopirrônio.

e relevante a ser obtido do grau de obstrução das vias aéreas e um bom marcador para o estadiamento da doença.¹⁴ Trata-se de parâmetro altamente reprodutível, pois portadores de DPOC apresentam várias alterações funcionais, e a redução persistente nos fluxos expiratórios forçados é o achado mais típico.^{15,16}

Sabe-se que o paciente com DPOC tem como paradigma universalmente aceito para sua história natural o declínio acelerado do VEF1. Essa redução, além de possuir papel na identificação e na classificação da gravidade da doença, associa-se com o aumento de sua mortalidade.¹⁴ Justifica-se, desse modo, sua escolha como parâmetro de melhora.

A avaliação da eficácia do tratamento por meio de questionários de qualidade de vida é outro importante parâmetro estabelecido por diretrizes da GOLD.¹ O CAT é o mais utilizado na avaliação clínica, por ser mais simples, rápido e prático.¹⁴ Dirigido especificamente aos pacientes, ele tem como objetivo determinar o impacto da DPOC no estado de saúde e mostra informações não contempladas na avaliação tradicional. Ele avalia oito itens: tosse, secreção, aperto no peito, falta de ar ao subir rampa, limitações nas atividades diárias, confiança para sair de casa, sono e energia.

Sua pontuação varia de zero a 5 pontos em cada item, com total máximo 40 pontos. Menores pontuações correspondem a um baixo impacto da doença no estado de saúde.

Quanto à análise dos resultados do CAT, por outros estudos já terem mostrado correlações de seu escore total com a terapêutica, sem minuciar cada item do questionário, optou-se por seguir o padrão de análise da literatura científica.¹⁷⁻¹⁹

Neste artigo, a pontuação total no CAT e a maioria dos itens individualmente analisados diminuíram, porém não houve significância estatística.

O mesmo resultado foi encontrado em outros estudos. Exemplo disso é o CRYSTAL.¹⁸ Composto por 4.389 pacientes, a pesquisa prospectiva e randomizada observou melhora numérica após a intervenção medicamentosa no escore total do CAT. O uso da associação entre glicopirrônio e indacaterol obteve diferença média de -1,4 ($\pm 5,4$) pontos e a terapia simples -0,9 ($\pm 5,0$). Apesar da melhora, a diferença não foi estatisticamente significativa. Este resultado é comum ao presente artigo.

No entanto, observou-se, em relação à função pulmonar, diferença estatisticamente significativa: o estudo mostrou ganho de 101mL da dupla terapia *versus* a monoterapia broncodilatadora ($p < 0,0001$).¹⁸

Aprovado em 2016 pela Agência Nacional de Vigilância Sanitária (ANVISA), a associação da dupla terapia glicopirrônio e indacaterol possui estudos relevantes projetados para investigar a eficácia, a função

pulmonar, falta de ar e a qualidade de vida de pacientes com DPOC.^{18,20,21}

O SPARK é um deles.²⁰ Destacou-se por, no ano de 2013, ter sido o primeiro estudo a avaliar o efeito da combinação em dose fixa das duas classes de broncodilatadores, LABA e LAMA, em comparação às terapias LAMA individuais. A partir de metodologia semelhante à do presente estudo, ele provou que, quando utilizada a associação entre glicopirrônio e indacaterol, houve melhora na função pulmonar e maior eficácia na redução das exacerbações em relação ao glicopirrônio.

Com 2.224 pacientes, um dos braços do estudo obteve como resultado diferença média entre o VEF1 pós-dose de 70 a 80mL entre as terapias ($p < 0,0001$).²⁰ Apesar de um estudo mais longo (com duração de 64 semanas), o volume de melhora pulmonar assemelha-se aos encontrados no presente estudo.

Além disso, a dupla terapia mostrou diferenças significativas na qualidade de vida, conforme mostrado por pontuações totais mais baixas no Questionário do Hospital Saint George na Doença Respiratória (SGRQ).²⁰

O estudo SHINE também investigou a eficácia da broncodilação dual com glicopirrônio e indacaterol *versus* a monoterapia com glicopirrônio em pacientes com moderado a severo grau de DPOC. Nele, 2.144 pacientes com mais de 40 anos foram avaliados por 26 semanas. Quanto à função pulmonar, a dupla broncodilação demonstrou superioridade clínica e laboratorial (por meio da espirometria) *versus* o tratamento com um único broncodilatador. O ganho em litros no valor do VEF1 da dupla terapia em relação à monoterapia com glicopirrônio foi de 90mL ($p < 0,001$).²¹

O estudo em questão teve algumas limitações. O tempo para o desenvolvimento da pesquisa foi consideravelmente curto em comparação com outros estudos já publicados. Uma análise com maior tamanho amostral seria necessária para confiabilidade da pesquisa em termos de poder dos testes de hipóteses, para obter maior sensibilidade na identificação das diferenças significativas.

Outra limitação foi não avaliar o grau de dispnéia dos pacientes, o uso de medicação de resgate e a quantidade e a qualidade das exacerbações durante o tempo de tratamento.

Sabe-se que, entre os fatores de risco frequentes para exacerbação na DPOC, estão a idade avançada e a função pulmonar comprometida.²² O paciente excluído do estudo, durante a utilização de glicopirrônio com indacaterol, com os fatores acima relatados, necessitou de intervenção medicamentosa pelo quadro de pneumonia. Por ser essa exacerbação indutora de piora clínica, espirométrica e de qualidade de vida e pelo risco de interferência no resultado da pesquisa, justificou-se sua exclusão.

CONCLUSÃO

Ambos os tratamentos demonstraram melhora na função pulmonar. Contudo, o tratamento com a dupla terapia (glicopirrônio associado a indacaterol) comprovou estatisticamente um ganho 4,6 vezes no valor do volume expiratório forçado no primeiro segundo em relação à terapia simples (glicopirrônio). Esse ganho na função pulmonar é de suma importância no tratamento da doença pulmonar obstrutiva crônica, uma vez que, com um volume expiratório forçado no primeiro segundo maior, os episódios de exacerbação e internação diminuem. Em relação à percepção dos sintomas e às limitações que a doença pulmonar obstrutiva crônica impõe à vida dos pacientes, houve melhora com a utilização de ambos os tratamentos. Porém, não se verificou diferença estatística nessa análise.

REFERÊNCIAS

- Global Initiative for Chronic Obstructive Lung Disease. Pocket guide to COPD diagnosis, management, and prevention. A guide for health care professional [Internet]. USA: Global Initiative for Chronic Obstructive Lung Disease; 2017 [cited 2020 Jun 18]. Available from: <https://goldcopd.org/wp-content/uploads/2016/12/wms-GOLD-2017-Pocket-Guide.pdf>.
- Halbert RJ, Natoli JL, Gano A, Badamgarav E, Buist AS, Mannino DM. Global burden of COPD: systematic review and meta-analysis. *Eur Respir J*. 2006;28(3):523-32. <https://doi.org/10.1183/09031936.06.00124605>.
- Brasil. Ministério da Saúde. Secretaria de Atenção à Saúde. Portaria nº 609, de 6 de junho de 2013. Aprova o Protocolo Clínico e Diretrizes Terapêuticas – Doença Pulmonar Obstrutiva Crônica [Internet]. Brasília, DF: Diário Oficial da União; 2013 [citado Jun 5]. Disponível em: <https://www.saude.gov.br/images/pdf/2014/junho/13/Portaria-609-de-2013.pdf>.
- Silva GP, Morano MT, Viana CM, Magalhães CB, Pereira ED. Portuguese-language version of the COPD Assessment Test: validation for use in Brazil. *J Bras Pneumol*. 2013;39(4):402-408.
- Rossi A, Khirani S, Cazzola M. Long-acting β 2-agonists (LABA) in chronic obstructive pulmonary disease: efficacy and safety. *Int J Chron Obstruct Pulmon Dis*. 2008;3(4):521-529.
- Dellacà RL, Pompilio PP, Walker PP, Duffy N, Pedotti A, Calverley PM. Effect of bronchodilation on expiratory flow limitation and resting lung mechanics in COPD. *Eur Respir J*. 2009;33(6):1329-37. <https://doi.org/10.1183/09031936.00139608>.
- Sociedade Brasileira de Pneumologia e Tisiologia (SBPT). II Consenso Brasileiro sobre Doença Pulmonar Obstrutiva Crônica (DPOC). Caracterização da Doença Pulmonar Obstrutiva Crônica (DPOC) - Definição, Epidemiologia, Diagnóstico e Estadiamento. *J Bras Pneumol* [Internet]. 2004 [citado 2020 Jun 5];30(5):S1-S40. Disponível em: <http://www.saude.ufpr.br/portal/labsim/wp-content/uploads/sites/23/2019/01/II-CONSENSO-BRASILEIRO-SOBRE-DPOC-SBPT-2004.pdf>.
- Karakiulakis G, Roth M. Muscarinic receptors and their antagonists in COPD: anti-inflammatory and antiremodeling effects. *Mediators Inflamm*. 2012;2012:409580.
- Pelaia G, Maselli R, Gallelli L. Pharmacologic rationale, efficacy and safety of the fixed-dose co-formulation of indacaterol and glycopyrronium. *Multidiscip Respir Med*. 2014;9(1):64.
- Guyatt GH, Townsend M, Pugsley SO, Keller JL, Short HD, Taylor DW, et al. Bronchodilators in chronic air-flow limitation. Effects on airway function, exercise capacity, and quality of life. *Am Rev Respir Dis*. 1987;135(5):1069-74. <https://doi.org/10.1164/arrd.1987.135.5.1069>.
- Rodrigues LU, Soares CT, Venuto DB, Santana RG, Xavier AR, Silva Junior CT, et al. Receptores muscarínicos na doença pulmonar obstrutiva crônica: o que é importante saber da Biologia à prática clínica? *Revista de Medicina*. 2016;95(3):128-132.
- Barnes PJ. Beta-adrenergic receptors and their regulation. *Am J Respir Crit Care Med*. 1995;152(3):838-60. <https://doi.org/10.1164/ajrccm.152.3.7663795>.
- Campos LE. β 2-agonista de longa duração na doença pulmonar obstrutiva crônica (DPOC). *J Bras Pneumol*. 2000;26(3):129-136.
- Fernandes FL, Cukier A, Camelier AA, Fritscher CC, Costa CH, Pereira ED, et al. Recommendations for the pharmacological treatment of COPD: questions and answers. *J Bras Pneumol*. 2017;43(4):290-301.
- Burrows B, Earle RH. Prediction of survival in patients with chronic airway obstruction. *Am Rev Respir Dis*. 1969;99(6):865-71. <https://doi.org/10.1164/arrd.1969.99.6.865>.
- Celli BR. The importance of spirometry in COPD and asthma: effect on approach to management. *Chest*. 2000;117(2 Suppl):15S-9S. https://doi.org/10.1378/chest.117.2_suppl.15s.
- Silva GP, Morano MT, Viana CM, Magalhães CB, Pereira ED. Portuguese-language version of the COPD Assessment Test: validation for use in Brazil. *J Bras Pneumol*. 2013;39(4):402-408.
- Vogelmeier CF, Gaga M, Aalamian-Mattheis M, Greulich T, Marin JM, Castellani W, Ninane V, Lane S, Nunez X, Patalano F, Clemens A, Kostikas K; CRYSTAL study investigators. Efficacy and safety of direct switch to indacaterol/glycopyrronium in patients with moderate COPD: the CRYSTAL open-label randomised trial. *Respir Res*. 2017;18(1):140. <https://doi.org/10.1186/s12931-017-0622-x>.
- Gianjoppe-Santos J, Nyssen SM, Pessoa BV, Basso-Vanelli RP, Di Lorenzo VA. Chronic obstructive pulmonary disease Assessment Test na avaliação de pacientes com doença pulmonar obstrutiva crônica em reabilitação pulmonar: há relação com nível de dispneia nas atividades de vida diária e com índice preditor de mortalidade? *Estudo transversal. Fisioterapia e Pesquisa*, 2013;20(4):379-386.
- Wedzicha JA, Decramer M, Ficker JH, Niewoehner DE, Sandström T, Taylor AF, et al. Analysis of chronic obstructive pulmonary disease exacerbations with the dual bronchodilator QVA149 compared with glycopyrronium and tiotropium (SPARK): a randomised, double-blind, parallel-group study. *Lancet Respir Med*. 2013;1(3):199-209. [https://doi.org/10.1016/S2213-2600\(13\)70052-3](https://doi.org/10.1016/S2213-2600(13)70052-3).
- Bateman ED, Ferguson GT, Barnes N, Gallagher N, Green Y, Henley M, et al. Dual bronchodilation with QVA149 versus single bronchodilator therapy: the SHINE study. *Eur Respir J*. 2013;42(6):1484-1494. <https://doi.org/10.1183/09031936.00200212>.
- Anzueto A. Impact of exacerbations on COPD. *Eur Respir J*. 2010;19(116):113-118.