

O que há de novo?

Vilanterol + fluticasona no tratamento de DPOC

A doença pulmonar obstrutiva crônica (DPOC) inclui uma variedade de distúrbios de limitação progressiva do fluxo aéreo, como bronquite crônica e enfisema pulmonar. Diferentemente da asma, a obstrução do fluxo aéreo é, em geral, irreversível¹. A DPOC é frequentemente associada ao tabagismo, infecções respiratórias, poluição ambiental e exposições ocupacionais à poeira e à fumaça¹. No Brasil, a doença foi responsável por mais de 37.000 óbitos em 2012². A DPOC é classificada em estágios de gravidade, de acordo com o grau de obstrução das vias aéreas, o qual pode ser representado pelo Volume Expiratório Forçado no 1º segundo (VEF-1) e pela relação entre o VEF-1 e a Capacidade Vital Forçada (CVF). A determinação do grau de obstrução é importante para prever desfechos como exacerbação, admissão hospitalar e morte, bem como para orientar a terapia^{1,3}.

Algumas comorbidades, como doença cardiovascular, ansiedade e transtornos de depressão, câncer de pulmão e osteoporose, são frequentemente observadas em pacientes com DPOC e, provavelmente, afetam o prognóstico, influenciando no fenótipo e na progressão da doença, na sobrevida e na resposta aos tratamentos, por isso, devem ser consideradas nos ensaios clínicos. O monitoramento da mortalidade (por qualquer causa) é o desfecho mais robusto e confiável para os ensaios clínicos em DPOC; contudo, requer que os mesmos sejam amplos e com seguimento de longo prazo, especialmente quando incluem pacientes nos estágios iniciais da doença⁴.

Apesar da limitada associação entre alterações isoladas no VEF-1 e prognóstico clínico,

este é amplamente empregado como desfecho primário em ensaios clínicos em DPOC. Segundo a *American Thoracic Society* e a *European Respiratory Society*, para ser significativa, a alteração no VEF-1 deveria ser de 20%, no mínimo, em estudos de curto prazo (algumas semanas de duração) e de pelo menos 15% em estudos de longo prazo (a partir de um ano de duração). Dessa forma, sugere-se como tolerável um aumento de 100 mL a 140 mL no VEF-1⁵.

O tratamento da DPOC tem como princípio prevenir a evolução da doença, manter o fluxo aéreo, preservar e aumentar a capacidade funcional, controlar complicações e prevenir exacerbações¹. A interrupção do tabagismo, quando é o caso, apresenta significativo benefício clínico e aumento na sobrevida^{1,3}. O tratamento farmacológico não altera o declínio da função pulmonar em longo prazo, porém, o uso regular de broncodilatador inalante (beta-2 agonista e/ou anticolinérgico) visa reduzir ou prevenir os sintomas persistentes. Para pacientes que permanecem sintomáticos mesmo em uso regular de broncodilatador beta-2 agonista de longa ação, isolado, recomenda-se a adição de um corticosteroide⁶.

Vilanterol é um novo beta-2 agonista de longa ação, disponível em combinação fixa com o corticosteroide furoato de fluticasona, em forma inalante, para o tratamento de pacientes com DPOC⁷.

Um ensaio clínico randomizado (n = 1.030)⁷, duplo-cego, avaliou o uso da combinação vilanterol (25 mcg) + furoato de fluticasona (50 mcg ou 100 mcg) versus placebo, vilanterol isolado ou fluticasona isolada, em dose única diária, com seguimento de 24 semanas,

em pacientes com DPOC. Diferenças significativas foram observadas no valor médio do FEV-1 (desfecho primário), nas primeiras 4 horas após administração, ao final do estudo. O vilanterol isolado apresentou aumento médio do VEF-1 de 103 mL em comparação ao placebo (IC 95% 53 mL-153 mL; $p < 0,001$); quando combinado com 100 mcg de fluticasona, o aumento foi de 173 mL *versus* placebo (123 mL - 224 mL; $p < 0,001$), e de 120 mL (70 mL-170 mL; $p < 0,001$) *versus* fluticasona 100 mcg isolada. A combinação contendo 50 mcg do corticosteroide não apresentou diferença significativa para o desfecho primário. Nasofaringite e infecção do trato respiratório superior foram os efeitos adversos mais comuns da combinação. Também foram relatados candidíase oral, dor orofaríngea e disfonia, efeitos esperados com o corticosteroide inalante, bem como efeitos cardiovasculares. Exacerbações (desfecho secundário) ocorreram em 6% a 9% dos indivíduos que receberam a combinação e em 10% a 13% dos submetidos a placebo, fluticasona 100 mcg e vilanterol 25 mcg.

Em outro ensaio clínico com seguimento de 24 semanas ($n = 1.224$)⁸, comparou-se a combinação de vilanterol 25 mcg + furoato de fluticasona (100 mcg ou 200 mcg) a placebo. Apenas para a combinação contendo 200 mcg de fluticasona foi obtida diferença estatisticamente significativa no valor médio do FEV-1 [209 mL (157 mL-261 mL; $p < 0,001$)]. Os eventos adversos mais relatados foram os cardiovasculares e os locais (trato respiratório), mas sem diferença estatística entre os grupos. Exacerbações (desfecho secundário) ocorreram com maior frequência no grupo placebo do que nos grupos tratados com a combinação contendo 100 mcg e 200 mcg de fluticasona (10%, 6% e 7%; respectivamente).

Estes estudos^{7,8} foram considerados pela *Food and Drug Administration* (FDA) para a

aprovação do medicamento nos EUA. Ambos foram patrocinados pela GlaxoSmithKline, detentora do produto, e contam com algumas limitações importantes, como o tempo de seguimento de cerca de seis meses e o elevado índice de abandonos/perdas (cerca de 30%).

Até que se disponha de estudo de boa qualidade metodológica que compare, diretamente, a nova combinação com outras já disponíveis, seu uso deve ser reservado a situações em que as outras opções sejam ineficazes ou não toleradas.

Referências bibliográficas

1. Longo DL, Fauci AS, Kasper DL, Hauser SL, Jameson JL, Loscalzo J. Medicina Interna de Harrison. 18^a ed. Rio de Janeiro: McGraw-Hill, Artmed, 2013.
2. Brasil. Ministério da Saúde. DATASUS Tecnologia da Informação a Serviço do SUS. [acesso em: 27.05.2014]. Disponível em: www.datasus.gov.br.
3. Global Initiative for Chronic Obstructive Lung Disease (GOLD). Global Strategy for the Diagnosis, Management and Prevention of Chronic Obstructive Pulmonary Disease. Update in 2014. [acesso em: 06.05.2014]. Disponível em: <http://www.goldcopd.org/>.
4. Glaab T, Vogelmeier C, Buhl R. Outcome measures in chronic obstructive pulmonary disease (COPD): strengths and limitations. *Respiratory Research* 2010;11:79.
5. Cazzola M, MacNee W, Martinez FJ, Rabe KF, Franciosi LG, Barnes PJ, *et al.* Outcomes for COPD pharmacological trials: from lung function to biomarkers. *Eur Respir J* 2008;31(2):416-468.
6. British Medical Association, Royal Pharmaceutical Society of Great Britain. *British National Formulary*. 65 ed. London: BMJ Publishing Group, APS Publishing, 2013.
7. Kerwin EM, Scott-Wilson C, Sanford L, Rennard S, Agusti A, Barnes N, *et al.* A randomised trial of fluticasone furoate/vilanterol(50/25µg; 100/25µg) on lung function in COPD. *Respir Med* 2013;107(4):560-569.
8. Martinez FJ, Boscia J, Feldman G, Scott-Wilson C, Kilbride S, Fabbri L, *et al.* Fluticasone furoate/vilanterol (100/25; 200/25µg) improves lung function in COPD: A randomised trial. *Respir Med* 2013;107(4):550-559.