



PAPEL DO GLICOPIRRÓNIO NA HIPERINSUFLAÇÃO PULMONAR

Adaptado de: Sanguinetti, Claudio M., *The lungs need to be deflated: effects of glycopyrronium on lung hyperinflation in COPD patients*, *Multidisciplinary Respiratory Medicine* 2014 9:19

“Os pulmões dos doentes com DPOC precisam de ser desinsuflados”. Quem o diz é o Prof. Dr. Claudio Sanguinetti num artigo onde aborda as alterações respiratórias que ocorrem na DPOC e que conduzem à hiperinsuflação pulmonar e à dispneia. *Publicada no Multidisciplinary Respiratory Medicine Journal*, esta é uma revisão de vários estudos que demonstraram que o glicopirrónio é capaz de reduzir de forma positiva e significativa a hiperinsuflação pulmonar, melhorando o estado físico e psicológico dos doentes com DPOC.

A broncodilatação proporcionada pelo glicopirrônio é mais rápida do que a do tiotrópio, desde a primeira dose, e mantém o seu efeito durante 24 horas com dose única diária. Isto representa claramente uma vantagem em termos de adesão à terapêutica e, conseqüentemente, de resultados clínicos.

A doença pulmonar obstrutiva crônica (DPOC) caracteriza-se por uma limitação persistente do fluxo de ar causada por alterações brônquicas, doença das pequenas vias aéreas e destruição da parênquima pulmonar. Nestes doentes, as alterações pulmonares estruturais e funcionais podem progredir mais ou menos rapidamente de uma doença das pequenas vias aéreas para uma DPOC evidente, com limitação grave do fluxo expiratório.

Estas condições são propícias ao desenvolvimento de hiperinsuflação pulmonar, que se caracteriza por um aumento da capacidade funcional residual (FRC) e um decréscimo da capacidade inspiratória (IC). Como tal, a IC é um indicador fácil e fiável para a monitorização da hiperinsuflação pulmonar, bem como para a avaliação da eficácia dos fármacos broncodilatadores. As alterações da mecânica ventilatória geram dispneia, que nos doentes mais gravemente comprometidos ocorre, mesmo, na realização de pequenos esforços, o que provoca limitações à atividade física e decréscimo da qualidade de vida (QoL) relacionada com a saúde.

Devido a estas alterações respiratórias, os broncodilatadores têm sido a pedra angular do tratamento a longo prazo da doença pulmonar obstrutiva crônica, com o objetivo de diminuir as resistências das vias aéreas, a hiperinsuflação pulmonar e a taxa de exacerbações, ao mesmo tempo que melhoram os sintomas dos doentes, a tolerância ao exercício e o estado geral de saúde.

Os broncodilatadores anticolinérgicos de longa ação (LAMA) já provaram ser eficazes, quer na desinsuflação pulmonar, quer na tolerância ao exercício. Recentemente, novos LAMA com várias características positivas foram introduzidos na prática clínica, entre os quais um que demonstrou ser particularmente eficaz: o brometo de glicopirrônio. Comparativamente aos restantes anticolinérgicos, o glicopirrônio tem um efeito mais prolongado, o que permite uma administração única diária, facilitando o tratamento de uma doença crônica que exige broncodilatação mantida – ao reduzir o stress mecânico das

vias aéreas provocado pela broncoconstrição repetida – e potenciando a adesão dos doentes ao plano terapêutico e, conseqüentemente, melhores resultados clínicos.

Num artigo publicado no Multidisciplinary Respiratory Medicine Journal, o diretor do serviço de Pneumologia do Hospital Geral Filippo Neri (Roma), Prof. Dr. Claudio Sanguinetti, elabora uma revisão de vários estudos sobre o glicopirrônio que demonstraram que este fármaco é capaz de reduzir de forma positiva e significativa a hiperinsuflação pulmonar, melhorando o estado físico e psicológico dos doentes com doença pulmonar obstrutiva crônica. O glicopirrônio promove uma rápida broncodilatação, em cinco minutos, logo após a primeira administração, sendo superior a tiotrópio e a placebo em termos de início de ação.

O broncodilatador ideal deve ser eficaz na redução da hiperinsuflação e no aumento da IC e da tolerância ao esforço

Com base em várias observações clínicas e funcionais, a IC começa cada vez mais a ser utilizada, para além do FEV1, como indicador para avaliar a eficácia dos fármacos broncodilatadores em doentes com DPOC, sendo que o broncodilatador ideal deverá demonstrar ser capaz de diminuir a hiperinsuflação pulmonar, aumentar a IC e, conseqüentemente, a tolerância ao exercício físico. A dispneia é o sintoma principal da doença pulmonar obstrutiva crônica e os doentes vêem-se forçados a reduzir a sua atividade diária para evitar ou diminuir a presença deste sintoma. Ao reduzir a atividade física entram num ciclo vicioso de descompensação que lhes provoca ainda mais dispneia e conseqüente decréscimo da QoL. Os broncodilatadores quebram este ciclo vicioso, por via da redução da obstrução das vias respiratórias, o que leva a um decréscimo do volume residual, permitindo mais tempo de exercício aos doentes, com efeitos muito positivos nas atividades diárias, na progressão da doença e no estado geral destes doentes.

Glicopirrônio é um broncodilatador muito eficaz na redução da hiperinsuflação pulmonar

Em diversos estudos, o glicopirrônio provou ser capaz de induzir efeitos favoráveis na hiperinsuflação pulmonar e nas suas conseqüências clínicas e funcionais.

O glicopirrônio é administrado por via de um inalador de pó seco (DPI), o Breezehaler®, caracterizado por uma baixa resistência, isto é, exigindo um fluxo inspiratório menor, o que permite uma maior facilidade de utilização pelos doentes com doença pulmonar obstrutiva crônica, independentemente da sua idade ou da gravidade da doença.

Um estudo de fase III – de forma aleatória, que abrangeu 822 doentes com doença pulmonar obstrutiva crônica moderada a grave, teve a duração de 26 semanas e avaliou a eficácia, segurança e tolerabilidade do glicopirrônio versus placebo – mostrou que o glicopirrônio aumentou de forma rápida e significativa o FEV1, em comparação com placebo, valores que se mantiveram consistentes da primeira à última semana do estudo. A IC, indicador importante no contexto da hiperinsuflação pulmonar – também melhorou significativamente com o glicopirrônio, atingindo uma diferença de cerca de 104 mL relativamente ao placebo logo no dia 1 e mantendo essa diferença ao longo das 26 semanas. Este resultado mostra que o glicopirrônio é um broncodilatador eficaz, que proporciona um efeito de broncodilatação sustentado, ao mesmo tempo que reduz a hiperinsuflação (ver figuras 1, 2 e 3).

Como conseqüência da broncodilatação e da redução da hiperinsuflação pulmonar, o grau de dispneia medido na última semana do estudo encontrava-se bastante melhorado nos doentes tratados com o glicopirrônio, em comparação com os que receberam placebo, excedendo mesmo o limite de diferença clinicamente importante e sugerindo a percepção da melhoria por parte dos doentes.

Estes resultados favoráveis lançaram as bases para a realização de um segundo estudo, que envolveu 1.066 doentes com doença pulmo-

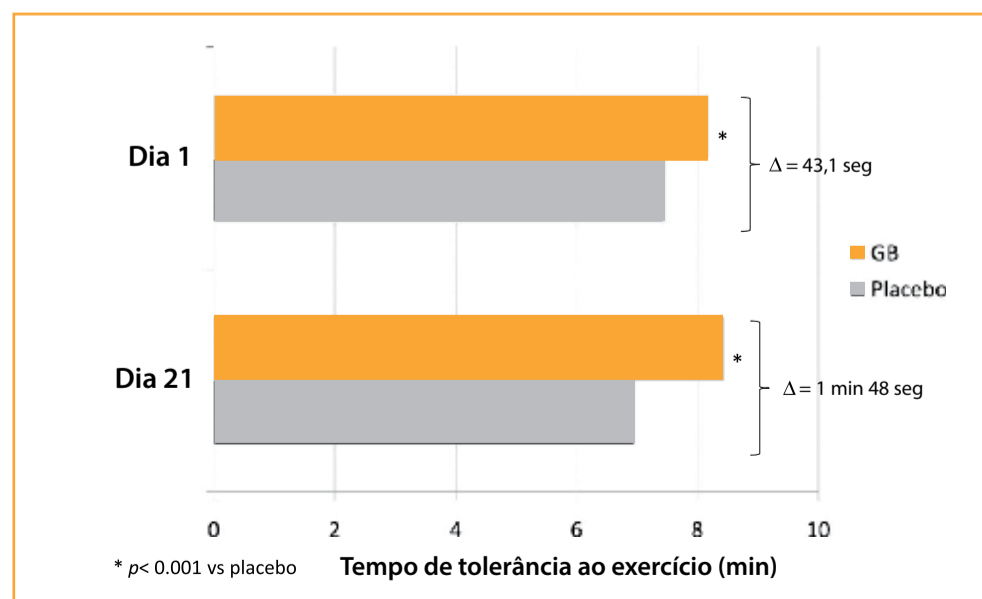


Figura 1 – Tempo de tolerância ao exercício no primeiro e no 21º dia de terapia com brometo de glicopirrônio (GB) ou placebo em doentes com DPOC moderada a grave

nar obstrutiva crónica moderada a grave, e cujo objetivo foi avaliar a eficácia do glicopirrónio não só em comparação com placebo, mas também com brometo de tiotrópio, durante um período de 52 semanas. O glicopirrónio induziu uma muito rápida broncodilatação, apenas cinco minutos após a administração, superior ao placebo e ao tiotrópio. Já o aumento da IC conseguido com glicopirrónio foi superior ao do placebo e idêntico ao do tiotrópio.

Longa duração de ação do glicopirrónio traz vantagens na adesão à terapêutica

A broncodilatação proporcionada pelo glicopirrónio é mais rápida do que a do tiotrópio, desde a primeira dose, e mantém o seu efeito durante 24 horas com dose única diária. Isto representa claramente uma vantagem em termos de adesão à terapêutica e, consequentemente, de resultados clínicos.

Entre os fatores para uma boa adesão à terapêutica, destaca-se a facilidade e segurança do dispositivo e do regime de dose, especialmente em doentes com DPOC, por norma

idosos e que podem apresentar algum défice cognitivo. A utilização incorreta dos dispositivos inalatórios não é rara na DPOC e pode dever-se não só a fatores relacionados com o doente, mas também às características do inalador e à educação em saúde.

Neste contexto, o Breezehaler® apresenta-se como um dispositivo extremamente seguro e user-friendly: para além de ter uma resistência intrínseca baixa, facilitando elevadas taxas de fluxo inspiratório (acima de 60L/min), a fração de partículas finas gerada pelo Breezehaler® é de 26,8% da dose administrada versus 9,8% com o Handihaler®, assim como confere uma maior distribuição pulmonar média do fármaco (31% vs. 22%) e uma menor deposição extrapulmonar (57% vs. 71%).

Num estudo multicêntrico aberto, com a duração de sete dias, que abrangeu 82 doentes com DPOC moderada a grave procurou-se avaliar o uso correto dos inaladores e a preferência dos doentes entre o Breezehaler® e o Handihaler® relativamente a vários aspetos da sua utilização. Os doentes expressaram a sua preferência pelo Breezehaler® numa percentagem muito superior à do Handihaler® (61% vs. 31%), devido ao seu enorme conforto, simplicidade

e segurança no uso (confiança de que o fármaco foi corretamente administrado).

Já foi demonstrado que os doentes com melhor adesão ao tratamento são aqueles que o fazem corretamente e que registam melhorias substanciais devido a essa terapêutica, considerando o médico como um suporte importante.

No que respeita às características de longa broncodilatação proporcionada pelo glicopirrónio, há um estudo (da autoria de Beeh KM) que mostra que, contrariamente aos broncodilatadores administrados duas vezes ao dia e de curta duração de ação, após a administração do glicopirrónio verifica-se um aumento acentuado da área sob a curva do FEV1 e um aumento do valor matinal do FEV1 pré-dose (a pior altura do dia em termos de sintomatologia da DPOC, particularmente nos doentes com doença grave).

O glicopirrónio, pela sua longa duração de ação, permite uma única administração diária e isso contribui para a eficácia da terapêutica crónica pela diminuição do stress mecânico na via aérea, evitando a repetida broncoconstrição, e aumento da adesão à terapêutica, com benefícios clínicos.

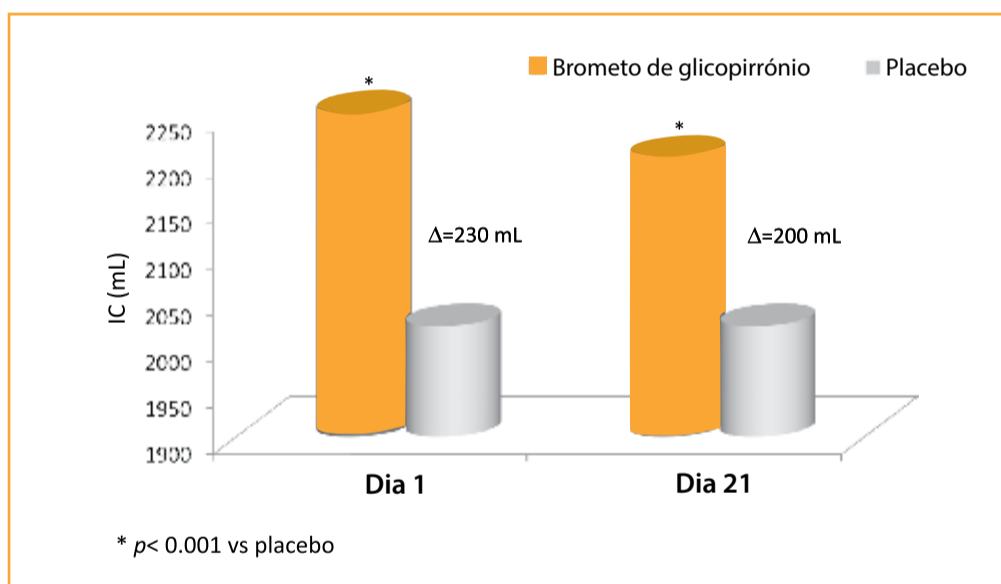


Figura 2 – Valores de capacidade inspiratória (IC) durante o exercício no primeiro e no 21º dia de terapia com brometo de glicopirrónio ou placebo

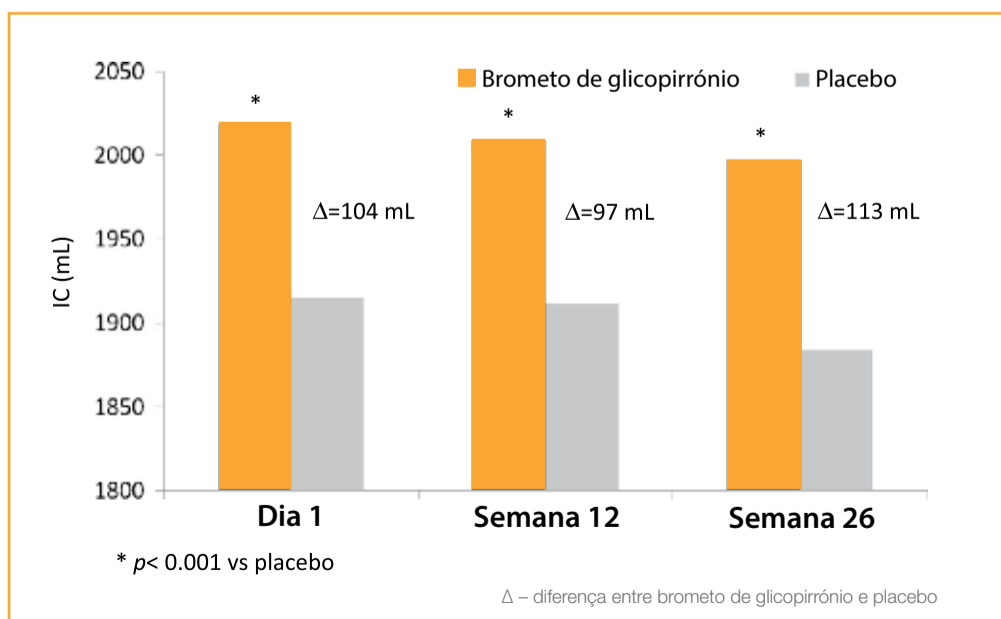


Figura 3 – Diferença dos valores de capacidade inspiratória entre brometo de glicopirrónio e placebo no final do primeiro dia e nas semanas 12 e 26 de terapia, antes da administração da substância ativa ou placebo

O glicopirrónio, pela sua longa duração de ação, permite uma única administração diária e isso contribui para a eficácia da terapêutica crónica pela diminuição do stress mecânico na via aérea, evitando a repetida broncoconstrição, e aumento da adesão à terapêutica, com benefícios clínicos.



Dr. João Cardoso

Diretor do serviço de Pneumologia do Hospital de Santa Marta e professor auxiliar convidado de Pneumologia na Faculdade de Ciências Médicas de Lisboa

Temos assim um novo broncodilatador com eficácia muito significativa nomeadamente na redução da hiperinsuflação e que constitui uma opção de primeira linha para o tratamento da DPOC nos seus vários estádios de gravidade.

Que papel desempenha a hiperinsuflação pulmonar na DPOC e quais são, a seu ver, os benefícios decorrentes da redução deste parâmetro nestes doentes?

A DPOC caracteriza-se por limitação do fluxo aéreo que habitualmente designamos por patologia obstrutiva e avaliamos através do FEV1. Este parâmetro dá-nos indicação do calibre da via aérea, da limitação expiratória existente e que se torna mais evidente no exercício. Quando na DPOC aumentamos a frequência respiratória no exercício limitamos o tempo expiratório necessário para uma expiração adequada. A redução do calibre da via aérea e a limitação do tempo expiratório com o exercício vão condicionar um aumento do volume de ar que fica no pulmão após uma expiração, e que podemos medir pela Capacidade Residual Funcional (FRC) ou pela Capacidade Inspiratória (IC). É este aumento da FRC e consequente diminuição da IC, isto é, hiperinsuflação, que o doente sente e se traduz por dispneia, é essa incapacidade progressiva de encher o pulmão que vai tornar difícil a realização de exercício, e que o vai limitar por agravamento dessa sensação de dispneia.

A hiperinsuflação já existente em repouso (hiperinsuflação estática) é agravada com o exercício por limitação do tempo expiratório (hiperinsuflação dinâmica). Na DPOC um dos objetivos principais é precisamente a redução desta hiperinsuflação com consequente alívio da dispneia e aumento da capacidade de exercício.

Como é que o brometo de glicopirrónio responde a essa necessidade de desinsuflação pulmonar?

O brometo de glicopirrónio é um novo broncodilatador de longa duração de ação (24 horas) da classe dos anticolinérgicos (LAMA), com a particularidade de ter um rápido início de ação. Como referido, um dos grandes objetivos no tratamento da DPOC é a broncodilatação que se traduz por aumento de FEV1, e este é sempre um dos parâmetros principais na avaliação da eficácia dos broncodilatadores. Os estudos com glicopirrónio demonstraram precisamente que é um potente broncodilatador. No programa de desenvolvimento científico do glicopirrónio também foram realizados estudos especificamente sobre a eficácia

deste tratamento na hiperinsuflação e comprovou-se que, de facto, tanto em repouso como no exercício se verificou uma redução substancial da hiperinsuflação, com consequente aumento do tempo e da capacidade de exercício e significativa redução da dispneia nas atividades diárias.

Como descreve a sua experiência na prática clínica com este fármaco?

A minha expectativa de que este novo LAMA se traduzisse clinicamente por uma significativa redução da hiperinsuflação, por uma redução da sensação de dispneia ou do aperto torácico, que alguns doentes descrevem (aquela sensação de que se consegue inspirar mais ar), tem vindo a confirmar-se na prática clínica. Acresce que os doentes também referem como muito positivo, que este efeito se note de forma rápida e permita logo no início do dia um mais fácil início das atividades diárias. Temos assim um novo broncodilatador com eficácia muito significativa nomeadamente na redução da hiperinsuflação e que constitui uma opção de primeira linha para o tratamento da DPOC nos seus vários estádios de gravidade.

Uma vez dia
seebri
breezhaler
glicopirrónio pó para inalação, cápsulas

Seebri Breezhaler 44 microgramas pó para inalação, cápsulas (glicopirrónio)

▼ Este medicamento está sujeito a monitorização adicional. Isto irá permitir a rápida identificação de nova informação de segurança. Pede-se aos profissionais de saúde que notifiquem quaisquer suspeitas de reações adversas.

Nota Importante: Antes de prescrever consulte o Resumo das Características do Medicamento

APRESENTAÇÃO: Pó para inalação, cápsulas contendo brometo de glicopirrónio equivalente a 50 microgramas de glicopirrónio.

INDICAÇÕES: Seebri Breezhaler é indicado como tratamento broncodilatador de manutenção, para alívio dos sintomas em doentes adultos com doença pulmonar obstrutiva crónica (DPOC).

POSOLOGIA E MODO DE ADMINISTRAÇÃO

Adultos: A dose recomendada é a inalação do conteúdo de uma cápsula de 50 microgramas uma vez por dia, usando o inalador Seebri Breezhaler. **Crianças (< 18 anos):** não deve ser usado em doentes com menos de 18 anos.

Populações especiais de doentes: não é necessário ajuste de dose em doentes idosos ou em doentes com compromisso ligeiro a moderado da função renal.

Modo de administração: As cápsulas de Seebri Breezhaler apenas devem ser administradas por via inalatória e apenas usando o inalador Seebri Breezhaler. As cápsulas não devem ser engolidas. Os doentes devem ser instruídos sobre como administrar o medicamento corretamente. Os doentes que não sentiram melhorias na respiração devem ser questionados se estão a engolir o medicamento em vez de o inalar.

CONTRAINDICAÇÕES: Hipersensibilidade à substância ativa ou a qualquer um dos outros excipientes.

ADVERTÊNCIAS/PRECAUÇÕES: • **utilização aguda:** não deve ser usado como terapêutica de recurso • **hipersensibilidade:** se ocorrerem sinais sugestivos de reações alérgicas, em particular, angioedema, Seebri Breezhaler deve ser imediatamente descontinuado e instituída terapêutica alternativa. • **brôncoespasmo paradoxal:** tal como outras terapêuticas inalatórias, a administração pode resultar em brôncoespasmo paradoxal que pode por em risco a vida. Se ocorrer brôncoespasmo paradoxal, Seebri Breezhaler deve ser descontinuado imediatamente e substituído por terapêutica alternativa • **efeito anticolinérgico:** deve ser usado com precaução em doentes com glaucoma de ângulo estreito ou com retenção urinária • **compromisso renal:** deve apenas ser utilizado se o benefício esperado superar o risco potencial em doentes com compromisso renal grave incluindo os com doença renal terminal necessitando de diálise • **doença cardiovascular:** deve ser usado com precaução em doentes com doença cardíaca

isquémica instável, falência ventricular esquerda, história de enfarte do miocárdio, arritmia (excluindo fibrilhação auricular estável crónica), história de síndrome de prolongamento do intervalo QT ou cujo QTc foi prolongado.

GRAVIDEZ: apenas deve ser usado durante a gravidez se os benefícios esperados para o doente compensarem os potenciais riscos para o feto.

ALEITAMENTO: apenas deve ser considerado se os benefícios esperados para a mulher compensarem qualquer potencial risco para a criança.

FERTILIDADE: os estudos de reprodução e outros dados em animais não levantam preocupações no que respeita a fertilidade quer em machos quer em fêmeas

INTERAÇÕES: a administração concomitante com outros medicamentos contendo anticolinérgicos não foi estudada e como tal não é recomendada.

REAÇÕES ADVERSAS:

- **Frequentes (≥1 a <10%):** xerostomia, insónia, gastroenterite.
- **Pouco frequentes (≥0,1 a <1%):** hipersensibilidade, angioedema, dispepsia, cáries dentárias, dor nas extremidades, dor torácica musculoesquelética, erupção cutânea, fadiga, astenia, sinusite, tosse produtiva, irritação da garganta, epistaxis, rinite, cistite, hiperglicemia, disúria, retenção urinária, fibrilhação auricular, palpitações, hipoestesia.
- **Outras reações adversas:** nasofaringite, dor musculoesquelética.
- **Apenas em doentes idosos:** cefaleias, infecção do trato urinário.

TITULAR DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO

Novartis Europharm Limited Wimbleshurst Road Horsham West Sussex, RH12 5AB Reino Unido

REPRESENTANTE LOCAL

Novartis Farma – Produtos Farmacêuticos, S.A., Avenida Professor Doutor Cavaco Silva, n.º 10E, Taguspark, 2740-255 Porto Salvo

Escalação de comparticipação: B (69%; 84%)

Medicamento sujeito a receita médica. Para mais informações deverá contactar o titular da AIM/representante local do titular da AIM.

SEE_RCM201406_IEC_V06

Referência: Sanguineti; Multidisciplinary Respiratory Medicine 2014, 9:19

Novartis Farma – Produtos Farmacêuticos S.A. • Avenida Professor Doutor Cavaco Silva, n.º 10E, Taguspark • 2740-255 Porto Salvo
NIPC 500 063 524 C.R.Com Cascais • Sociedade Anónima Capital Social: € 2.400.000 • www.novartis.pt

 **NOVARTIS**
PHARMACEUTICALS