

EFICÁCIA E SEGURANÇA DO BROMETO DE ACLIDÍNIO NA DPOC

SAFETY AND EFFICACY OF ACLIDINIUM BROMIDE IN COPD
EFICACIA Y SEGURIDAD DEL BROMETO DE ACLIDINIO EN LA EPOC

Diana Silva (diana.id.silva@gmail.com)*

Ângelo Jesus (acj@ess.ipp.pt)**

Agostinho Cruz (asc@ess.ipp.pt)***

RESUMO

No mundo estima-se que existam cerca de 600 milhões de pessoas afetadas pela DPOC, na sua maioria com historial de fumadores, sendo que o número tende a aumentar todos os anos. Os sintomas provocados pela doença são limitativos e podem requerer hospitalização. A medicação utilizada para o controlo e alívio da sintomatologia pode diminuir a sua eficácia com a progressão da doença, havendo necessidade de novas respostas. O brometo de aclidínio é um antagonista muscarínico de longa duração de ação (LAMA), que atua nos receptores da acetilcolina envolvidos na expressão dos sintomas da doença. Este artigo tem como objetivo comparar a eficácia do brometo de aclidínio em relação ao placebo. Efetuou-se uma revisão sistemática através de pesquisa nas bases de dados *Pubmed*, *Conference Proceedings Citation Index - Science (CPCI-S)* e *Science Citation Index Expanded (SCI-Expanded)*, onde foram recolhidos ensaios clínicos randomizados e controlados. A pesquisa forneceu 6 artigos sobre ensaios clínicos para análise, comparação do brometo de aclidínio com o placebo. De acordo com os resultados, o brometo de aclidínio na dosagem de 400µg administrado duas vezes por dia, demonstrou ter eficácia, segurança e melhorar o estado de saúde. Esta revisão permitiu concluir que o brometo de aclidínio apresenta eficácia na redução dos sintomas da DPOC em comparação com o placebo, segurança no seu uso e produz uma melhoria do estado de saúde dos doentes.

Palavras Chave: aclidinium bromide, placebo, copd e muscarinic antagonist.

ABSTRACT

It is estimated that there are around 600 million people affected by COPD worldwide, mostly with a history of smoking, with the number tending to increase every year. The symptoms caused by the disease are limiting and may require hospitalization. Medication used for the control and relief of symptoms may decrease its efficacy with the progression of the disease, requiring new responses. Aclidinium bromide is a long-acting muscarinic antagonist (LAMA), which acts on acetylcholine receptors involved in the expression of disease symptoms. This paper aims to compare the efficacy of aclidinium bromide over placebo. A systematic review was conducted through a search in the *Pubmed*, *Conference Proceedings Citation Index - Science (CPCI-S)* and *Science Citation Index Expanded (SCI-Expanded)* databases, where randomized controlled trials were collected. The research provided 6 articles on clinical trials for analysis, comparing aclidinium bromide with placebo. According to the results, aclidinium

bromide at the dosage of 400µg given twice daily has been shown to be efficacious, safe and improve health status. This review has led to the conclusion that aclidinium bromide is effective in reducing COPD symptoms compared to placebo, safe in its use and produces an improvement in the health status of patients.

Keywords: aclidinium bromide, placebo, copd e muscarinic antagonist.

RESUMEN

Se estima que hay alrededor de 600 millones de personas afectadas por la EPOC en todo el mundo, en su mayoría con antecedentes de tabaquismo, y el número tiende a aumentar cada año. Los síntomas causados por la enfermedad son limitantes y pueden requerir hospitalización. La medicación utilizada para el control y alivio de los síntomas puede disminuir su eficacia con la progresión de la enfermedad, requiriendo nuevas respuestas. El bromuro de aclidinio es un antagonista muscarínico de acción prolongada (LAMA), que actúa sobre los receptores de acetilcolina implicados en la expresión de los síntomas de la enfermedad. Este artículo tiene como objetivo comparar la eficacia del bromuro de aclidinio con el placebo. Se llevó a cabo una revisión sistemática a través de una búsqueda en las bases de datos de Pubmed, Conference Proceedings Citation Index - Science (CPCI-S) y Science Citation Index Expanded (SCI-Expanded), donde se recopilaban ensayos controlados aleatorios. La investigación proporcionó 6 artículos sobre ensayos clínicos para análisis, comparando el bromuro de aclidinio con el placebo. Según los resultados, se ha demostrado que el bromuro de aclidinio en la dosis de 400 µg dos veces al día es eficaz, seguro y mejora el estado de salud. Esta revisión ha llevado a la conclusión de que el bromuro de aclidinio es eficaz para reducir los síntomas de la EPOC en comparación con el placebo, es seguro en su uso y produce una mejora en el estado de salud de los pacientes.

Palabras Clave: aclidinium bromide, placebo, copdy muscarinic antagonist.

* Licenciada em Farmácia pela Escola Superior de Saúde do Politécnico do Porto. Técnica Superior de Diagnóstico e Terapêutica – Farmácia.

** Licenciado em Farmácia e Doutor em Ciências da Educação. Professor Adjunto na Escola Superior de Saúde do Politécnico do Porto. Investigador Integrado no CISA.

*** Doutor em Ciências Biomédicas. Professor Coordenador na Escola Superior de Saúde do Politécnico do Porto. Director do Centro de Investigação em Saúde e Ambiente. - CISA.

Submitted: 3rd August 2018

Accepted: 29 May 2019

INTRODUÇÃO

A doença pulmonar obstrutiva crónica (DPOC) é uma doença caracterizada pela limitação do fluxo aéreo, associada a uma resposta inflamatória exacerbada, tanto nas vias aéreas como nos pulmões, provocada por fatores desencadeantes, tais como fumo de tabaco, gases e partículas nocivas. Apesar de ser possível atenuar a expressão dos seus sintomas, é uma doença progressiva, que está associada a elevada morbilidade e mortalidade em todo o mundo (GOLD, 2017). São característicos desta doença o enfisema pulmonar, que se expressa nas vias aéreas inferiores, levando à sua destruição, e a bronquite crónica, que provoca alterações nas vias aéreas inferiores pela sua inflamação e nos brônquios pela produção de muco, podendo expressar-se simultaneamente. Estas manifestações aumentam a resistência à passagem do fluxo respiratório, e deste modo levam à diminuição da capacidade respiratória e oxigenação sanguínea (Widmaier, Raff, & Strang, 2014).

Existem vários fatores de risco para a DPOC, nomeadamente a exposição continuada a partículas nocivas como poluição, pó e tabaco, morfologia pulmonar, género, idade, outras patologias respiratórias, condição socioeconómica e associação genética (GOLD, 2017). A DPOC, uma doença disseminada de grande impacto mundial apresentando elevados registos de mortalidade, cerca de 2,75 milhões de mortes por ano em países desenvolvidos (Cardoso et al., 2013). Estima-se que no ano de 2000, ocorreram cerca de 2,7 milhões de mortes na região ocidental do Pacífico, sendo a maioria na China (Lopez et al., 2006). Os últimos dados sobre a prevalência da doença em Portugal, revelam que os valores obtidos se assemelham a valores de outros países europeus, tais como a Alemanha e a Suécia (Bárbara et al., 2013). Dados publicados em 2013, estimaram uma prevalência da doença de 14,2% numa população com 40 ou mais anos (Bárbara et al., 2013).

Com a progressão da doença o estado de saúde do doente vai-se debilitando, levando a limitações nas tarefas diárias, o que se repercute na alteração da qualidade de vida e no seu desempenho (Marth et al., 2015). A ocorrência de exacerbações e existência de co-morbilidades contribuem para o agravamento da doença.

Os doentes com DPOC geralmente manifestam sintomas como tosse, expectoração, dispneia, aperto no peito, cansaço físico e pieira (Bateman et al., 2015). Estes sintomas tendem a agravar-se quando o doente é exposto a ambientes com fumo e poeiras, ou em certos períodos do dia, como a manhã e a noite, provocando exacerbações. Estes períodos de maior expressão podem, por sua vez, provocar outros efeitos no doente como a privação do sono, fadiga, ansiedade, depressão, problemas de rotina, incapacidade para trabalhar, que culminam numa diminuição da qualidade de vida (Marth et al., 2015).

O diagnóstico da DPOC tem em consideração vários fatores, como a presença dos sintomas característicos da doença, a exposição do doente a fatores de risco, histórico de fumador e o teste de espirometria. A espirometria tem simultaneamente a função de diagnóstico e de avaliação do estado da DPOC, medindo o volume expiratório forçado no 1º segundo (FEV₁) e a capacidade vital forçada (FVC). A relação FEV₁ / FVC inferior a 0.70 confirma a limitação do fluxo aéreo. Valores de FEV₁ inferiores a 50% são um indicador de risco elevado de futuras exacerbações (DGS 2013).

O tratamento da DPOC visa manter o doente estável, incidindo na redução da exposição aos fatores de risco, redução dos sintomas, severidade e exacerbações, aumento da tolerância à atividade física e tratamento de co-morbilidades existentes. Desta forma devolve-se qualidade de vida ao doente, o que por sua vez terá influência na redução da mortalidade (GOLD, 2017).

Os sintomas expressos relacionam-se diretamente com a fisiopatologia da doença. O músculo liso das vias aéreas é controlado por nervos autónomos, simpáticos e parassimpáticos com recetores adrenérgicos e colinérgicos. Os recetores adrenérgicos β_2 são predominantes no músculo liso dos brônquios e causam o seu relaxamento. O sistema nervoso parassimpático colinérgico é maioritariamente broncoconstritor, produz contração muscular, e ainda, vasodilatação e secreção glandular, características da DPOC (Schelfhout et al., 2010). Segundo estes mecanismos de ação, são opções de terapêutica para controlo da DPOC e manutenção do estado de saúde agonistas β_2 -adrenérgicos e antagonistas colinérgicos inalatórios, preferencialmente de longa duração de ação (Cazzola, Beeh, Price, & Roche, 2015).

O músculo liso das vias aéreas contém vários subtipos de recetores muscarínicos, entre eles os M_1 , M_2 e M_3 , sendo que a atividade do recetor M_3 tem maior interesse para a DPOC. O recetor pós-sináptico M_3 é responsável por regular a contração do músculo liso no trato respiratório, assim como a secreção de muco. Estas funções são reguladas pela acetilcolina, pelo que o uso de antagonistas muscarínicos, tendo como alvo este recetor, permitem aliviar os sintomas provocados pela DPOC (Gavalda & Garcia Gil, 2010). O brometo de aclidínio produz um efeito anti-broncoconstritor de longa duração, mas com um início de ação rápido, estas características permitem classificá-lo como um antagonista muscarínico de longa ação de duração (LAMA) (Schelfhout et al., 2010). Os recetores M_1 , M_2 e M_3 estão presentes em todo o corpo, sendo que os M_1 também têm um papel na regulação das glândulas exócrinas, os M_2 na função cardíaca e os M_3 na estimulação da motilidade gastrointestinal, na contração do músculo detrusor e no controlo da contração do esfíncter (Gavalda & Garcia Gil, 2010). O facto de o brometo de aclidínio ter maior seletividade para os recetores M_3 , e menor para o M_2 , aliado à sua rápida degradação no plasma, tem influência direta na sua eficácia e na produção de efeitos adversos (Gavalda & Garcia Gil, 2010). Desta forma, as características intrínsecas do medicamento, conferem-lhe um perfil de segurança que se reflete numa menor incidência de reações adversas.

A manutenção do doente com DPOC estável tem impacto no seu estado de saúde em geral, assim como na sua qualidade de vida. O estado de saúde e a qualidade de vida são pontos de interesse nos doentes com DPOC e podem ser mensuráveis. Um dos métodos para a quantificação destes critérios é o *St. George's Respiratory Questionnaire* (SGRQ), destinado a doentes com problemas do foro respiratório como é o caso da DPOC. Este questionário está dividido em duas partes e destina-se a ser preenchido pelo doente, em que na primeira parte é avaliada a perceção do doente sobre a sua doença, e na segunda parte avaliam as alterações provocadas pela doença na atividade física diária e o impacto das alterações psicossociais do doente (Jones & Forde, 2009; Jones, Quirk, Baveystock, & Littlejohns, 1992). A cada pergunta corresponde uma pontuação, que permite calcular a pontuação total do questionário, expressa em percentagem, sendo que 100 corresponde o pior estado de saúde possível e 0 o melhor estado de saúde possível (Jones & Forde, 2009). Este questionário pode ser aplicado várias vezes, não só para avaliar o estado de saúde dos doentes como também para avaliar a sua evolução ao longo do tempo, em que a diminuição ou aumento da pontuação se traduz numa melhoria ou abatimento, respetivamente, do estado de saúde.

Este artigo pretende debruçar-se sobre o brometo de aclidínio, uma das opções terapêuticas existentes para a DPOC, e rever os dados existentes na literatura sobre a eficácia, a segurança e o impacto no estado de saúde dos doentes, em comparação com o placebo.

1. METODOLOGIA

A revisão sistemática é uma metodologia que se baseia numa estratégia de pesquisa definida com base num plano detalhado de critérios, que visam identificar, avaliar e sintetizar os estudos relevantes que se enquadram na temática abordada (Uman, 2011).

Para a formulação da estratégia de investigação foi utilizada a metodologia **PICO**:

- População (Population) – indivíduos com mais de 18 anos com DPOC moderada a severa previamente diagnosticada;
- Intervenção (Intervention) – administração de brometo de aclidínio inalatório;
- Comparação (Comparison) – comparação com placebo;
- Resultados (Outcomes) – valores relativos à eficácia, *trough* FEV₁ e pico de FEV₁, segurança, através das reações adversas reportadas, e melhoria do estado de saúde, pela diminuição de pelo menos 4 ou mais pontos no SGRQ.

Como critérios de inclusão foram considerados ensaios clínicos com indivíduos adultos, homens e mulheres, em que a DPOC estivesse previamente diagnosticada quer através das *guidelines* GOLD (*Global Initiative for Chronic Obstructive Lung Disease*) ou das *guidelines* de ATC/ERS (*American Thoracic Society / European Respiratory Society*), onde fosse avaliada a eficácia, a segurança e alterações no estado de saúde dos doentes, do brometo de aclidínio em comparação com o placebo, sendo que em todos teria de constar a descrição da metodologia utilizada e os resultados obtidos.

A pesquisa realizou-se entre Novembro de 2016 e Junho 2017 nas bases de dados *Pubmed*, *Conference Proceedings Citation Index - Science (CPCI-S)* e *Science Citation Index Expanded (SCI-Expanded)*, nos idiomas português e inglês.

As palavras-chave seleccionadas para esta pesquisa foram identificadas através dos termos *MeSH*, em língua inglesa: *Aclidinium bromide*, *Placebo*, *COPD* e *Muscarinic Antagonist*, com múltiplas combinações. A seleção dos artigos foi efetuada por dois revisores independentes, com base na informação contida no resumo, sendo que a partir daí eram incluídos ou excluídos, em consonância com os critérios adotados. No total foram utilizados para esta revisão 6 artigos, e a sua seleção é demonstrada pelo diagrama PRISMA (Liberati et al., 2009) representado no esquema da figura 1.

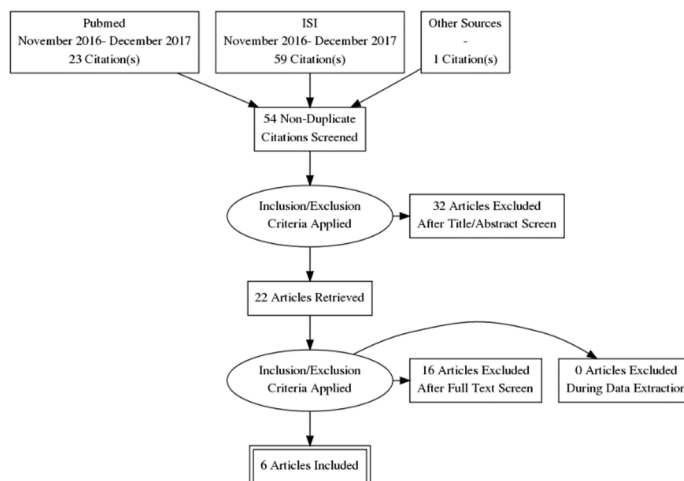


Figura 1 - Diagrama Prisma referente à pesquisa efetuada.

Foram excluídos todos os artigos que não cumpriam os critérios de inclusão, tais como artigos sobre ensaios clínicos em indivíduos saudáveis, ensaios clínicos em que o brometo de acilidínio foi administrado de forma não inalatória, e ainda meta-análises, estudos observacionais e retrospectivos. Também não foram considerados para este trabalho ensaios clínicos onde o brometo de acilidínio era administrado em combinação ou simultaneamente com outros fármacos, e ainda ensaios sem grupo de placebo. Numa revisão sistemática torna-se importante identificar, recolher e avaliar as evidências disponíveis para a sustentabilidade dos resultados referenciados (Shekelle, 1999). Para a avaliação da qualidade dos artigos e classificação segundo a sua importância utilizou-se escala de Jadad (Halpern & Douglas, 2005), sendo que artigos com uma pontuação igual ou inferior a 2 seriam excluídos. A pontuação atribuída a cada artigo, após consenso dos dois revisores, está discriminada na tabela 1.

Tabela 1 - Classificação dos artigos incluídos segundo a escala JADAD

Estudo	Randomização (máx 2 pt)	"Blinding" (máx 2 pt)	Referência a todos os doentes (máx 1 pt)	Total
(Jones et al., 2011)	2	1	1	4
(Kerwin, Urzo, Gelb, Lakkis, & Gil, 2012)	2	1	1	4
(Rennard et al., 2013)	2	1	1	4
(Jones et al., 2012)	2	1	1	4
(Lee et al., 2015)	2	2	1	5
(Joos et al., 2010)	1	1	1	3

2. RESULTADOS

Os artigos selecionados, perfazem um total de 3440 participantes em estudo. São medidos e avaliados vários parâmetros que permitem aferir sobre a eficácia e segurança do brometo de acilidínio em relação ao placebo, assim como alterações no estado de saúde dos participantes.

2.1 Eficácia

Para sistematizar os dados relativos à eficácia são considerados os valores de *trough* FEV₁ e do pico de FEV₁ relatados. Em todos os ensaios clínicos os valores de FEV₁ foram obtidos recorrendo à espirometria. Dessa forma obtiveram os valores de *trough* FEV₁, que se trata da média dos valores de FEV₁ medidos às 23 horas e 24 horas após a administração do medicamento. E os valores do pico de FEV₁, que correspondem ao valor mais alto de FEV₁ registado nas primeiras horas após a primeira administração do fármaco naquele dia. O brometo de aclidínio administrado na dosagem de 400µg, duas vezes por dia, apresentou valores consideráveis de *trough* FEV₁ estatisticamente superiores ao placebo, de 140ml (p<0,0001) (Jones et al., 2012) e de 126ml (p<0,0001) (Lee et al., 2015). Quanto à dosagem de 200µg duas vezes por dia, os resultados mais significativos registados são de 105ml (p<0,0001) (Jones et al., 2012) e de 94ml (p<0,05) (Rennard et al., 2013), em relação ao placebo. Na dosagem de 200µg, quando administrado uma vez por dia, Jones et al. (2011) verificaram um aumento na *trough* FEV₁ em comparação com o placebo de 67ml (p<0,05) no estudo o ACCLAIM/COPD I e de 78ml (p<0,01) no estudo ACCLAIM/COPD II. O pico de FEV₁ com o valor mais significativo registado foi de 209ml (p<0,0001) (Jones et al., 2012) em relação ao placebo, seguido de 192ml (p<0,0001) registados por Kerwin et al. (2012) e de 190ml (p<0,0001) registados por Lee et al. (2015), isto no grupo onde o brometo de aclidínio era administrado duas vezes por dia em dosagens de 400µg. Quando se tratavam de dosagens de 200µg administradas em doses bi-diárias, os valores mais significativos registados, acima dos valores do placebo, foram de 185ml (p<0,0001) (Jones et al., 2012) e de 164ml (p<0,0001) (Rennard et al., 2013). O maior volume do pico de FEV₁ verificado foi de 377ml (Joos et al., 2010) administrado na dosagem de 900µg uma vez por dia.

Tabela 2 - Resumo dos resultados mais expressivos obtidos em todos os ensaios clínicos considerados para esta revisão.

Ensaio Clínico	Total de participantes	Trough FEV ₁ ¹	Pico FEV ₁ ¹	RA Severas
(Jones et al., 2011)	1227	ACCLAIM/COPD I ACL 200µg – 67ml* (p<0,05) ACCLAIM/COPD II ACL 200µg – 78ml* (p<0,01)	ACCLAIM/COPD I ACL 200µg – 177ml* (p<0,0001) ACCLAIM/COPD II ACL 200µg – 156ml* (p<0,0001)	ACCLAIM/COPD I ACL 200µg – 8,0% PLA – 10,2% ACCLAIM/COPD II ACL 200µg – 10,3% PLA – 11,3%
(Kerwin et al., 2012)	561	ACL 200µg – 86ml* ACL 400µg – 124ml* (p<0,0001)	ACL 200µg – 146ml* ACL 400µg – 192ml* (p<0,0001)	ACL 200µg – 3,2% ACL 400µg – 4,3% PLA – 2,2%
(Rennard et al., 2013)	544	ACL 200µg – 94ml* ACL 400µg – 115ml* (p<0,05)	ACL 200µg – 164ml* ACL 400µg – 175ml* (p<0,0001)	ACL 200µg – 6,0% ACL 400µg – 4,5% PLA – 6,6%
(Jones et al., 2012)	828	ACL 200µg – 105ml* ACL 400µg – 140ml* (p<0,0001)	ACL 200µg – 185ml* ACL 400µg – 209ml* (p<0,0001)	ACL 200µg – 4,3% ACL 400µg – 5,6% PLA – 5,5%
(Lee et al., 2015)	263	ACL 400µg – 126ml* (p<0,0001)	ACL 400µg – 190ml* (p<0,0001)	ACL 400µg – 2,3% PLA – 3,9%
(Joos et al., 2010)	17	-	ACL 100µg – 234ml ACL 300µg – 344ml ACL 900µg – 377ml	-

¹ - Resultados mais elevados registados ao longo do ensaio clínico. * Valores acima do valor do placebo. FEV₁ – volume expiratório forçado no 1º segundo. RA – reações adversas. ACL – aclidínio. PLA – placebo.

O brometo de acilidínio quando administrado uma vez por dia na dosagem de 200µg por dia atingiu um pico de FEV₁, acima do placebo, de 177ml e 156ml (ambos p<0,0001) (Jones et al., 2011).

2.2 Segurança

Em todos os artigos foram reportadas as reações adversas ocorridas ao longo dos ensaios, sendo classificadas em leves a moderadas e severas. A reação adversa mais reportada foi a exacerbação da DPOC, sendo que a sua maior expressão ocorreu nos grupos em que era administrado placebo (Jones et al., 2012; Kerwin et al., 2012; Lee et al., 2015) (Tabela 3). As reações adversas foram a xerostomia e a infeção do trato urinário (Jones et al., 2011, 2012; Lee et al., 2015; Rennard et al., 2013) (Tabela 3). Em todos os ensaios a proporção de reações adversas severas relatadas pelos doentes é muito semelhante entre os grupos que receberam o fármaco e os grupos do placebo.

2.3 Estado de Saúde

Em todos os estudos incluídos nesta revisão, o estado de saúde dos doentes foi avaliado recorrendo a uma ferramenta de medição validada, o SGRQ, em que foi considerado significativo o alcance de uma melhoria de pelo menos 4 pontos.

A percentagem de doentes que alcançaram uma melhoria de pelo menos 4 pontos em relação aos valores registados no início do estudo, valores base, é significativamente superior nos grupos onde é administrado o brometo de acilidínio (dados não apresentados). Lee et al. (2015) registaram uma percentagem consideravelmente superior de doentes que alcançaram uma melhoria de pelo menos 4 pontos no grupo onde foi administrado brometo de acilidínio, 53,5%, em relação ao grupo onde foi administrado o placebo, 37,0%.

Tabela 2 - Reações adversas mais reportadas nos ensaios clínicos. R.A. - Reação Adversa. ACL - Acilidínio. PLA - Placebo.

Estudo	R. A. Mais Reportada	R. A. Tipo Anticolinérgica	R. A. Severas
(Jones et al., 2011)	ACCLAIM/COPD I ACL 200µg – nasofaringite (16,3%)	ACCLAIM/COPD I ACL 200µg – xerostomia (1,0%) PLA – xerostomia (0,9%)	ACCLAIM/COPD I ACL 200µg – 8,0% PLA – 10,2%
	ACCLAIM/COPD II ACL 200µg – cefaleia (14,2%) PLA – cefaleia (12,7%)	ACCLAIM/COPD II ACL 200µg – infeção do trato urinário (4,8%) PLA – infeção do trato urinário (4,9%)	ACCLAIM/COPD II ACL 200µg – 10,3% PLA – 11,3%
(Kerwin et al., 2012)	ACL 200µg – exacerbação da DPOC (9,2%)	<2% em todos os grupos	ACL 200µg – 4,3% ACL 400µg – 3,2% PLA – 2,2%
	ACL 400µg – exacerbação da DPOC (7,4%) PLA – exacerbação da DPOC (12,4%)		
(Rennard et al., 2013)	ACL 200µg – exacerbação da DPOC (8,7%)	ACL 200µg – xerostomia (1,1%) ACL 400µg – xerostomia (1,7%) PLA – xerostomia (0,5%)	ACL 200µg – exacerbação da DPOC (2,7%) ACL 400µg – exacerbação da DPOC (2,8%) PLA – exacerbação da DPOC (3,3%)
	ACL 400µg – exacerbação da DPOC (13,0%) PLA – exacerbação da DPOC (11,5%)		
(Jones et al., 2012)	ACL 200µg – exacerbação da DPOC (15,9%)	ACL 200µg – infeção do trato urinário (0,7%)	ACL 200µg – exacerbação da DPOC (4,3%)

	ACL 400µg - exacerbação da DPOC (14,1%) PLA - exacerbação da DPOC (20,5%)	ACL 400µg - infecção do trato urinário (2,2%) PLA - infecção do trato urinário(0,7%)	ACL 400µg - exacerbação da DPOC (5,6%) PLA - exacerbação da DPOC (5,5%)
(Lee et al., 2015)	ACL 400µg - exacerbação da DPOC (5,4%) PLA - exacerbação da DPOC (15,6%)	ACL 400µg - polidipsia, xerostomia e disúria (1,5%) PLA - 0%	ACL 400µg - 2,3% PLA - 3,9%
(Joos et al., 2010)	-	-	-

3. DISCUSSÃO

A DPOC é das doenças mais prevalentes na sociedade ocidental (GOLD, 2017). Em Portugal, a DPOC é mais comum entre o sexo masculino e com tendência a aumentar a sua expressão com o aumento da idade (Vieira, Fonseca, Lopes, & Freitas, 2016). O uso de broncodilatadores de longa duração é recomendado como primeira linha de tratamento de manutenção (GOLD, 2017). Os broncodilatadores inalatórios são recorrentemente utilizados para tratamento, podendo ser usados em monoterapia ou em combinação dependendo da disponibilidade, tolerabilidade e resposta individual de cada doente (Matera, Page, & Cazzola, 2011; Prakash, Babu, & Morjaria, 2013).

O brometo de aclidínio tem um início de ação rápido, pela sua rápida ligação aos recetores muscarínicos, sendo que demonstrou produzir uma melhoria no FEV₁ 15 minutos após a administração (Joos et al., 2010). Kerwin et al. (2012) verificaram que após 30 minutos da primeira administração do brometo de aclidínio, em dosagens de 200µg e 400µg, este produzia resultados satisfatórios de FEV₁ (89mL e 125mL respetivamente). A sua duração de ação prolongada deve-se à lenta dissociação dos recetores M3, o que confere uma ação sustentada durante 24 horas (Prakash et al., 2013). Os resultados mais relevantes foram registados na dosagem de 400µg quando administrado duas vezes diariamente, 209ml (Jones et al., 2012) acima do valor registado para o placebo no pico de FEV₁. Essa mesma dosagem mostrou-se segura, registando uma baixa percentagem de reações adversas do tipo severo.

O brometo de aclidínio administrado duas vezes por dia, nas dosagens de 200µg e 400µg produz melhorias na função pulmonar e no estado de saúde dos doentes com DPOC, sendo que a dosagem superior revela melhores resultados (Kerwin et al., 2012). Joos et al. (2010) verificaram que quanto maior a dosagem de brometo de aclidínio administrada maior é o pico de FEV₁ produzido pela mesma. Em comparação com o placebo, o brometo de aclidínio demonstrou ter eficácia em todas as dosagens testadas, apresentou valores relevantes tanto de *trough*FEV₁ como no pico de FEV₁.

De salientar que está descrito que em todos os ensaios foi permitido aos doentes usarem medicação de emergência, o que poderá ter influenciado as medições realizadas ao longo dos estudos.

Analisando os resultados apresentados, é possível verificar que todas as dosagens experimentadas, desde 100µg a 900µg, apresentam uma incidência de reações adversas severas muito semelhante ao placebo, podendo aferir-se que as mesmas revelam um perfil segurança considerável. Os recetores muscarínicos existem em todo o corpo, o que torna importante a existência de baixas concentrações do fármaco em circulação para que sejam minimizados os efeitos anticolinérgicos (Joos et al., 2010). As reações adversas do tipo anticolinérgico foram registadas em baixo número, o que se deve ao seu bom perfil de segurança. O efeito adverso mais reportado foi a exacerbação da DPOC, este pode também estar associado com o declínio da função pulmonar característico da progressão da doença ao longo do tempo.

O SGRQ tem a capacidade de avaliar e quantificar o estado de saúde dos doentes com afeções pulmonares (Wan et al., 2011). Em todos ensaios, os grupos em estudo, alcançaram uma melhoria na pontuação obtida no questionário, sendo que nos grupos onde era administrado o brometo de aclidínio a percentagem de doentes que alcançavam uma melhoria de pelo menos 4 ou mais pontos era superior à percentagem de doentes no grupo do placebo que alcançava a mesma pontuação. Verificou-se também que a maior percentagem de doentes que alcançaram uma melhoria de pelo menos 4 ou mais pontos foi registada num grupo onde era administrada uma dosagem de 400µg de brometo de aclidínio duas vezes por dia (Jones et al., 2012).

No estudo ACCLAIM/COPD II é possível verificar que na semana 52 a diferença entre a melhoria no SGRQ é muito próxima, sendo atribuída ao fato das desistências no grupo do placebo serem superiores ao grupo do brometo de aclidínio, restando os doentes com melhor condição, o que fez com que na reta final do estudo os registos dos doentes do grupo do placebo apresentem na generalidade resultados consideráveis (Jones et al., 2011).

CONCLUSÃO

A DPOC é uma doença limitante e com impacto na qualidade de vida dos doentes, com grande incidência na população com mais de quarenta anos com historial de fumador. A farmacoterapia utilizada visa essencialmente prevenir e controlar a sintomatologia, reduzir o número e a severidade das exacerbações, aumentar a qualidade de vida dos doentes e aumentar a tolerância ao exercício, contrariando a tendência incapacitante da doença (Prakash et al., 2013). É importante a manutenção estável do doente com DPOC, não só para atrasar a progressão da doença, mas também para contribuir para a melhoria da qualidade de vida. O controlo da sintomatologia leva a uma diminuição dos despertares noturnos, a uma melhoria no desempenho das atividades e consequentemente uma melhoria do estado do doente (Kerwin et al., 2012).

O brometo de aclidínio é um antagonista muscarínico de longa duração de ação que bloqueia os efeitos da acetilcolina nos receptores muscarínicos do músculo liso do aparelho respiratório, o que se traduz num efeito de broncodilatação. O uso de broncodilatadores de longa duração é recomendado como o tratamento de primeira linha na DPOC.

A diminuição da expressão da sintomatologia e da intensidade das exacerbações deve ser prolongada no tempo, de forma a melhorar o estado de saúde e estimular a adesão à terapêutica. O efeito e a eficácia sustentada no tempo têm impacto na qualidade de vida e bem-estar do doente.

Em todos os parâmetros considerados nesta revisão, eficácia, segurança e melhoria no estado de saúde de doentes com DPOC moderada a severa, o brometo de aclidínio demonstrou ser superior ao placebo. A dosagem que apresentou resultados mais expressivos foi de 400µg, quando administrada duas vezes por dia. Não obstante os resultados obtidos, é necessário continuar a estudar a eficácia e segurança deste fármaco, resultante da sua larga utilização e particularmente em pacientes com co-morbilidades e polimedicados.

BIBLIOGRAFIA

Bárbara, C., Rodrigues, F., Dias, H., Cardoso, J., Almeida, J., Matos, M. J., ... Burney, P. (2013). Chronic obstructive pulmonary disease prevalence in lisbon, portugal: The burden of obstructive lung

disease study. *Revista Portuguesa de Pneumologia*, 19(3), 96–105. <https://doi.org/10.1016/j.rppneu.2012.11.004>

Bateman, E. D., Chapman, K. R., Singh, D., D'Urzo, A. D., Molins, E., Leselbaum, A., & Gil, E. G. (2015). Acclidinium bromide and formoterol fumarate as a fixed-dose combination in COPD: pooled analysis of symptoms and exacerbations from two six-month, multicentre, randomised studies (ACLIFORM and AUGMENT). *Respiratory Research*, 16, 92. <https://doi.org/10.1186/s12931-015-0250-2>

Cardoso, J., Ferreira, J. R., Almeida, J., Santos, J. M., Rodrigues, F., Matos, M. J., & Gaspar, M. (2013). Chronic obstructive pulmonary disease in Portugal: Pneumobil (1995) and 2002 prevalence studies revisited. *Revista Portuguesa de Pneumologia*, 19(3), 88–95. <https://doi.org/10.1016/j.rppneu.2012.11.005>

Cazzola, M., Beeh, K. M., Price, D., & Roche, N. (2015). Assessing the clinical value of fast onset and sustained duration of action of long-acting bronchodilators for COPD. *Pulmonary Pharmacology and Therapeutics*, 31, 68–78. <https://doi.org/10.1016/j.pupt.2015.02.007>

Direção-Geral de Saúde. (2013). Diagnóstico e Tratamento da Doença Pulmonar Obstrutiva Crónica. *Norma Da Direção-Geral Da Saúde*, 1(1), 1–15.

Gavaldà, A., & Garcia Gil, E. (2010). Acclidinium bromide, a novel long-acting muscarinic antagonist (LAMA) ate. *KARGER*, 39, 33–38.

GOLD. (2017). Global Initiative for Chronic Obstructive Lung.

Halpern, S. H., & Douglas, M. J. (2005). Jadad scale for reporting randomized controlled trials. *Blackwell Publishing Ltd*, 237–238.

Jones, P. W., & Forde, Y. (2009). *St George 'S Respiratory Questionnaire* (Vol. 44), 1–14.

Jones, P. W., Quirk, F. H., Baveystock, C. M., & Littlejohns, P. (1992). A Self-complete Measure of Health Status for Chronic Airflow Limitation: The St. George's Respiratory Questionnaire. *American Review of Respiratory Disease*, 145(6), 1321–1327. <https://doi.org/10.1164/ajrccm/145.6.1321>

Jones, P. W., Rennard, S. I., Agustí, A., Chanez, P., Magnussen, H., Fabbri, L., ... Gil, E. G. (2011). Efficacy and safety of once-daily aclidinium in chronic obstructive pulmonary disease. *Respiratory Research*, 12:55, 1–10.

Jones, P. W., Singh, D., Bateman, E. D., Agustí, A., Lamarca, R., Miquel, G. De, ... Gil, E. G. (2012). Efficacy and safety of twice-daily aclidinium bromide in COPD patients: the ATTAIN study. *European Respiratory Journal*, 40(4), 830–836. <https://doi.org/10.1183/09031936.00225511>

Joos, G. F., Schelfhout, V. J., Pauwels, R. A., Kanniess, F., Magnussen, H., Lamarca, R., ... Gil, E. G. (2010). Bronchodilatory effects of aclidinium bromide, a long-acting muscarinic antagonist, in COPD patients. *Respiratory Medicine*, 104(6), 865–872. <https://doi.org/10.1016/j.rmed.2009.12.003>

Kerwin, E. M., Urzo, A. D. D., Gelb, A. F., Lakkis, H., & Gil, E. G. (2012). Efficacy and Safety of a 12-week Treatment with Twice-daily Acclidinium Bromide in COPD Patients (ACCORD COPD I). *Journal of Chronic Obstructive Pulmonary Disease*, 9, 90–101. <https://doi.org/10.3109/15412555.2012.661492>

Lee, S. H., Lee, J., Yoo, K. H., Uh, S.-T., Park, M. J., Lee, S. Y., ... Yoo, C.-G. (2015). Efficacy and safety of aclidinium bromide in patients with COPD: A phase 3 randomized clinical trial in a Korean population. *Official Journal of the Asian Pacific Society of Respirology*, 20(September), 1222–1228. <https://doi.org/10.1111/resp.12641>

Liberati, A., Altman, D. G., Tetzlaff, J., Mulrow, C., Gøtzsche, P. C., Ioannidis, J. P. A., ... Moher, D. (2009). The PRISMA statement for reporting systematic reviews and meta-analyses of studies that evaluate health care interventions: explanation and elaboration. *Journal of Clinical Epidemiology*, 62(10), e1–34. <https://doi.org/10.1016/j.jclinepi.2009.06.006>

Lopez, A. D., Shibuya, K., Rao, C., Mathers, C. D., Hansell, A. L., Held, L. S., ... Buist, S. (2006). Chronic obstructive pulmonary disease: Current burden and future projections. *European Respiratory Journal*,

27(2), 397–412. <https://doi.org/10.1183/09031936.06.00025805>

Marth, K., Schuller, E., & Pohl, W. (2015). Improvements in patient-reported outcomes: A prospective, non-interventional study with aclidinium bromide for treatment of COPD. *Respiratory Medicine*, 109(5), 616–624. <https://doi.org/10.1016/j.rmed.2015.02.004>

Matera, M. G., Page, C. P., & Cazzola, M. (2011). Novel bronchodilators for the treatment of chronic obstructive pulmonary disease. *Trends in Pharmacological Sciences*, 32(8), 495–506. <https://doi.org/10.1016/j.tips.2011.04.003>

Prakash, A., Babu, K. S., & Morjaria, J. B. (2013). Novel anti-cholinergics in COPD. *Drug Discovery Today*, 18(21–22), 1117–1126. <https://doi.org/10.1016/j.drudis.2013.07.005>

Rennard, S. I., Scanlon, P. D., Ferguson, G. T., Rekeda, L., Maurer, B. T., Garcia, E., ... Gil, E. G. (2013). ACCORD COPD II: A Randomized Clinical Trial to Evaluate the 12-Week Efficacy and Safety of Twice-Daily Aclidinium Bromide in Chronic Obstructive Pulmonary Disease Patients. *Clinical Drug Investigation*, 33, 893–904. <https://doi.org/10.1007/s40261-013-0138-1>

Schelfhout, V. J., Ferrer, P., Jansat, J. M., Peris, F., Gil, E. G., Pauwels, R. A., & Joos, G. F. (2010). Activity of aclidinium bromide, a new long-acting muscarinic antagonist: A phase i study. *British Journal of Clinical Pharmacology*, 69(5), 458–464. <https://doi.org/10.1111/j.1365-2125.2010.03622.x>

Shekelle, P. G. ; S. H. W. ; M. E. J. G. (1999). Developing clinical guidelines. *BMJ*, 170(June), 593–6.

Uman, L. S. (2011). Information management for the busy practitioner: Systematic reviews and meta-analyses. *Journal of the American Academy of Child and Adolescent Psychiatry*, 20(1), 57–59. <https://doi.org/10.1016/j.revmed.2014.05.011>

Vieira, R., Fonseca, J. A., Lopes, F., & Freitas, A. (2016). Trends in hospital admissions for obstructive lung disease from 2000 to 2010 in Portugal. *Respiratory Medicine*, 116, 63–69. <https://doi.org/10.1016/j.rmed.2016.05.018>

Wan, E. S., DeMeo, D. L., Hersh, C. P., Shapiro, S. D., Rosiello, R. A., Sama, S. R., ... Silverman, E. K. (2011). Clinical predictors of frequent exacerbations in subjects with severe chronic obstructive pulmonary disease (COPD). *Respiratory Medicine*, 105(4), 588–594. <https://doi.org/10.1016/j.rmed.2010.11.015>

Widmaier, E. P., Raff, H., & Strang, K. T. (2014). *Vander's Human Physiology: The Mechanisms of Body Function* (13th ed.). New York: McGraw-Hill International Edition.