



EDITORIAL

A propósito do papel do Indacaterol na patologia obstrutiva das vias aéreas: CONTRA

About the Role of Indacaterol in Obstructive Airways Disorder: CON

A doença pulmonar obstrutiva crónica (DPOC), uma situação caracterizada por obstrução das vias aéreas, pouco reversível sob o efeito dos broncodilatadores e inexoravelmente progressiva, tem beneficiado durante a última década de notáveis avanços terapêuticos. Um dos passos mais decisivos neste sentido foi a confirmação de resultados concretos e seguros na sua terapêutica de manutenção. No entanto deve salientar-se que se trata de uma doença heterogênea, em que diversas características clínicas e de diferente prognóstico podem existir sob o mesmo grau de obstrução das vias aéreas^{1,2}.

Este é um facto que recentemente tem sido mais aprofundado e que limita muitas das conclusões dos estudos de terapêutica de fundo da DPOC. Caso as populações escolhidas sejam mal aleatorizadas, poderemos estar a comparar grupos diferentes, mesmo que o grau de obstrução das vias aéreas seja comparável.

O indacaterol surge neste espectro de actuação como um avanço significativo, capaz de assumir o protagonismo na escolha do clínico prático³⁻⁵.

Os bons resultados que observamos em vários doentes que o têm experimentado não passam todavia sem um devido enquadramento, que implica que realce aqui algumas das limitações ao seu uso em maior escala.

Sabe-se que há limitações terminantes ao uso de beta-2 agonistas de longa duração de acção na asma⁶, devido a alguma insegurança no seu perfil de efeito nestes doentes. Embora na DPOC tal facto não tenha assumido aspectos limitativos, ainda é insuficiente a publicação de dados a este respeito com o indacaterol, pois não existem estudos de suficiente duração, controlados e com ocultação dupla. Para além disso, os estudos clínicos com o indacaterol têm sido limitados a graus de intensidade moderada a grave, ainda não se sabendo a sua repercussão em casos de DPOC com insuficiência cardíaca e/ou respiratória, os muito graves.

Se é verdade que se exige de uma nova medicação um substancial portfólio de experimentação, que deverá fazer a ponte para o mundo real da prática clínica, mais importante ainda é assegurar a sua segurança, através de uma ampla base de informação, de diversa origem, que em conjunto constituam um suficiente lastro de confiança. Parece-me ainda escasso o conjunto de informação que suporta o indacaterol. Para a terapêutica de manutenção da DPOC é absolutamente necessária a evidência que advenha de estudos de longa duração, que atinjam e se possível excedam os dois anos de uso contínuo, em desenho controlado, paralelo e em dupla ocultação. Será nestas condições que o iremos usar na prática quotidiana e são necessários estudos deste alcance, de que o indacaterol ainda não dispõe.

A rapidez do início da acção do indacaterol, comprovada relativamente a outros agentes terapêuticos da manutenção, na DPOC, e comparável à do salbutamol, deverá ser um factor de acréscimo na aderência dos doentes a este tipo de medicação, a longo prazo⁷. Mas este início rápido de acção só tem significado estatístico no primeiro dia de tratamento, em estudos comparativos com o tiotrópio^{8,9}.

Por outro lado os doentes são frequentemente incumpridores da sua terapêutica inalatória. Com os dados de que o indacaterol dispõe, ainda não há evidência que assegure que um doente que confie "demasiado" no alívio rápido que o indacaterol proporcione, nomeadamente em fases de exacerbação, multiplicando o seu uso de forma abusiva, esteja em razoável segurança. É que, sendo o limite da dose importante a este respeito, pode nestes casos ser comprometida, de modo que ainda não foi adequadamente esclarecido.

Nos 5 principais estudos em que o indacaterol se baseia, o principal efeito adverso é o agravamento da evolução da DPOC¹⁰, e o mais comum a tosse irritativa a seguir à administração do fármaco, o que deverá ser futuramente explicado por novos dados, com terapêutica a mais longo prazo.

Para a abordagem da manutenção da DPOC não parece bastar que um fármaco assegure a broncodilatação e

Artigo relacionado com: [10.1016/j.rppneu.2011.10.002](https://doi.org/10.1016/j.rppneu.2011.10.002)

melhore a dispneia ou a qualidade de vida¹¹. Há que demonstrar a sua actuação no apoio à reabilitação motora e na prevenção das exacerbações agudas, o seu efeito no declínio da função respiratória e na mortalidade por todas as causas¹². Aguardam-se ainda mais resultados nestes sectores para o indacaterol, relativamente aos outros fármacos para a terapêutica da DPOC a longo termo.

Outra objecção ao início da terapêutica da DPOC com fármacos beta-2 agonistas, que começa a tomar corpo, é o facto de os receptores colinérgicos terem um papel mais relevante do que os receptores adrenérgicos, na patogenia da DPOC, o que está recentemente ligado ao desencadear dos mecanismos inflamatórios da mesma¹³.

Começam a surgir dados que favorecem a combinação do indacaterol com anticolinérgicos de longa duração de acção, em doentes que não estão bem controlados com um único agente broncodilatador de longa acção, como solução mais eficaz e segura para a terapêutica de manutenção da DPOC moderada a grave¹⁴, reforçando uma estratégia já anteriormente defendida de procurar a broncodilatação máxima, como alvo primário da intervenção farmacológica nestas fases da DPOC.

Em conclusão, para que o indacaterol constitua um instrumento terapêutico válido no tratamento da DPOC, quer isolado, quer em combinação, consideramos que são necessários mais estudos longos e de qualidade científica comprovada.

Conflito de interesses

O Dr. José M. Reis Ferreira é pneumologista do Hospital da Força Aérea, em Lisboa, e não tem interesse declarado neste campo. Tem recebido verbas por consultoria externa do foro respiratório e participação em Advisory Board (Spiriva-tiotrópio) ou em palestras de Boehringer Ingelheim, Lda e OM Pharma Portuguesa, por formação deste foro na Associação Nacional das Farmácias e apoios para participação em eventos formativos da BIAL Pharma, Astra Portuguesa, Laboratórios Vitória, Boehringer Ingelheim, Tecnifar, Carefusion (Viasys), Pulmocer – Equipamentos Médicos, Lda, Radiometer Portuguesa, Vitalair, Gasin e Merck Sharp & Dohme /Schering Portuguesa.

Bibliografia

1. Vestbo J, Anderson W, Coxson HO, Crim C, Dawber F, Edwards L, et al. Evaluation of COPD Longitudinally to Identify Predictive Surrogate End-points (ECLIPSE). *Eur Respir J*. 2008;31:869–73.

2. Agusti A, Calverley PMA, Celli B, Coxson HO, Edwards LD, Lomas DA, et al. Characterisation of COPD heterogeneity in the ECLIPSE cohort. *Respir Res*. 2010;11:122–35.
3. Barnes PJ, Pocock SJ, Magnussen H, Iqbal A, Kramer B, Higgins M, et al. Integrating indacaterol dose selection in a clinical study in COPD using an adaptive seamless design. *Pulm Pharmacol & Ther*. 2010.
4. Tashkin D, Fabbri L. Long-acting beta-agonists in the management of chronic obstructive pulmonary disease: current and future agents. *Respir Res*. 2010;11:149.
5. LaForce C, Aumann J, Parreño LT, Iqbal A, Young D, Owen R, et al. Sustained 24-hour efficacy of once daily indacaterol (300mg) in patients with chronic obstructive pulmonary disease: A randomized, crossover study. *Pulm Pharmacol & Ther* (2010), doi:10.1016/j.pupt.2010.06.005.
6. Arnold DH, Hartert TV. What We Need To Know about Long-acting β 2-Agonists - Déjà vu all over again? *Am J Respir Crit Care Med*. 2010;182:1219–20.
7. Balint B, Watz H, Amos C, Owen R, Higgins M, Kramer B. Onset of Action of Indacaterol in Patients with COPD: Comparison with Salbutamol and Salmeterol-Fluticasone. *Intern J COPD*. 2010;5:311–8.
8. Donohue JF, Fogarty C, Lötvall J, Mahler DA, Worth H, Yorgancıoğlu A, et al. Once-daily Bronchodilators for Chronic Obstructive Pulmonary Disease: Indacaterol versus Tiotropium. *Am J Respir Crit Care Med*. 2010;182:155–62.
9. Vogelmeier C, Ramos-Barbon D, Jack D, Piggott S, Owen R, Higgins M, et al. Indacaterol provides 24-hour bronchodilation in COPD: a placebo-controlled blinded comparison with tiotropium. *Respir Res*. 2010;11:135.
10. Moen MD. Indacaterol in chronic obstructive pulmonary disease. *Drugs*. 2010;70:2269–80.
11. Glaab T, Vogelmeier C, Buhl R. Outcome measures in chronic obstructive pulmonary disease (COPD): strengths and limitations. *Respir Res*. 2010;11:79.
12. Kliber A, Lynd LD, Sin DD. The effects of long-acting bronchodilators on total mortality in patients with stable chronic obstructive pulmonary disease. *Respir Res*. 2010;11:56.
13. Oenema TA, Kolahian S, Nanninga JE, Rieks D, Hiemstra PS, Zuyderduyn S, et al. Pro-inflammatory mechanisms of muscarinic receptor stimulation in airway smooth muscle. *Respir Res*. 2010;11:130.
14. Van Noord JA, Buhl R, LaForce C, Martin C, Jones F, Dolker M, et al. QVA149 Demonstrates Superior Bronchodilation Compared with Indacaterol or Placebo in Patients with COPD. *Thorax* 2010 doi:10.1136/thx.2010.139113.

J.M. Reis Ferreira
Serviço de Pneumologia do Hospital da Força Aérea,
Lisboa, Portugal
Correio eletrónico: hfa.pneumologia@emfa.pt