



## EDITORIAL

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

## About the role of Indacaterol in Obstructive Airways Disorder: PRO

A Doença Pulmonar Obstrutiva Crónica (DPOC) é uma causa importante de mortalidade e morbidade em todo o mundo<sup>1</sup>. Atualmente, já é considerada a quarta causa de morte no mundo<sup>2</sup> e é estimado que nas próximas décadas esta mortalidade aumente ainda mais<sup>3</sup>.

Muitos estudos têm revelado a incapacidade dos tratamentos farmacológicos disponíveis, neste momento para a DPOC, em modificar o declínio da função pulmonar a longo termo<sup>4,5</sup>, assim o armamentário terapêutico de que dispomos visa, sobretudo, controlar e tratar sintomas e complicações da doença<sup>1</sup>.

Os broncodilatadores são os fármacos de primeira linha no tratamento da DPOC e os agonistas  $\beta_2$  são recomendados em todos os estádios de gravidade da doença<sup>1</sup>.

Como verificado em todas as doenças crónicas, a não adesão ao tratamento é comum nestes doentes<sup>6</sup> e quanto mais complexo for o esquema terapêutico menos adequada será aquela, sendo que, o número de tomas diárias e a ausência de benefício imediato se situam entre os fatores mais importantes de não adesão<sup>7</sup>.

O indacaterol é uma nova molécula broncodilatadora, agonista  $\beta_2$ , de ultralonga duração de ação, inalada, que já foi aprovada para uso na DPOC nas doses de 150  $\mu\text{g}$  e 300  $\mu\text{g}$  em mais de 50 países em todo o mundo, incluindo a Europa<sup>8</sup>.

Esta molécula resulta de síntese por engenharia genética, e é altamente lipofílica, propriedade que lhe confere uma ligação aos recetores  $\beta_2$  muito estável e duradoura<sup>9</sup>, resultando numa duração de ação de 24h, comparável ao tiotrópio e superior à do formoterol<sup>10,11</sup>. Ademais, esta forte interação resulta numa rápida ativação de moléculas intracitoplasmáticas que vão despoletar um rápido início de ação do broncodilatador, similar ao do salbutamol e formoterol<sup>12,13</sup>, facto que já foi confirmado por ensaios clínicos<sup>14</sup>.

A eficácia do indacaterol, no tratamento de manutenção da DPOC em adultos, foi avaliada em quatro estudos, já

publicados. Foram estudos controlados, aleatorizados, paralelos, duplamente cegos, multicêntricos, de fase III e com grande número de doentes incluídos ( $n > 400$ )<sup>10,15-17</sup>, sendo que o objetivo primário de todos foi a avaliação do VEMS (Volume Expiratório Máximo no 1.º segundo) 24h pós-dose, após várias semanas de tratamento.

No estudo INHANCE<sup>10</sup>, ambas as doses comercializadas do indacaterol conseguiram valores de VEMS 24h pós-dose superiores ao tiotrópio ( $p \leq 0,01$ ) usado em 18  $\mu\text{g}$  diários, com diferenças absolutas que se situaram entre os 40 e os 50 ml. Para além disso, quando se dividiram os doentes entre grupos de idade superior e inferior a 65 anos, entre fumadores e não fumadores e entre utilizadores ou não de corticoides inalados, o indacaterol (ambas as doses) mostrou ter uma eficácia não inferior ao tiotrópio em qualquer deles<sup>10</sup>.

Os dados dos estudos INVOLVE<sup>15</sup> e INLIGHT<sup>17</sup> sugerem que o indacaterol na dose de 300  $\mu\text{g}/\text{dia}$  é significativamente mais eficaz ( $p \leq 0,001$ ) do que o formoterol 12  $\mu\text{g}$  duas vezes/dia<sup>15</sup> e na dose diária de 150  $\mu\text{g}$ , aquele foi significativamente ( $p < 0,001$ ) mais eficaz do que o salmeterol na dose de 50  $\mu\text{g}$  duas vezes/dia<sup>17</sup>, tendo em consideração os valores de VEMS 24h pós-dose após 12 semanas de tratamento.

Ainda, o indacaterol provou permitir redução no uso de medicação de alívio, quando comparado com o formoterol<sup>15</sup> e com o tiotrópio<sup>10</sup>. Mais recentemente, o estudo INTENSITY<sup>18</sup> revelou uma redução ainda maior no uso desta medicação, em comparação com o tiotrópio, sendo que os doentes sob indacaterol experienciaram um aumento de 5% de dias livres de medicação de alívio.

No que concerne à qualidade de vida (QV), três estudos<sup>10,15,17</sup> foram desenhados e desenvolvidos para comparar o impacto do indacaterol na QV dos doentes com DPOC, tendo sido usado, para tal, o *St George's Respiratory Questionnaire* (SGRQ).

No estudo INHANCE<sup>10</sup>, a média de pontuação do SGRQ, versus placebo, nos doentes sob indacaterol (150  $\mu\text{g}$  uma vez dia) foi significativamente superior (150  $\mu\text{g}/\text{dia}$ ) à verificada nos doentes sob tiotrópio, após 26 semanas de

Artigo relacionado com: [10.1016/j.rppneu.2011.02.001](https://doi.org/10.1016/j.rppneu.2011.02.001)

terapêutica. No estudo INLIGHT<sup>17</sup>, a pontuação do SGRQ com indacaterol, foi significativamente maior do que a encontrada nos doentes sob salmeterol, 12 semanas após o início do tratamento.

No estudo INVOLVE<sup>15</sup>, às 12 e às 52 semanas de terapêutica, não foram encontradas diferenças significativas entre indacaterol e formoterol, quanto ao impacto na QV.

A limitação na capacidade de exercício representa uma marca importante da DPOC, sendo que constitui um dos fatores *major* de impacto negativo na QV destes doentes. O'Donnell et al<sup>5</sup> demonstraram que o tratamento com indacaterol consegue uma melhoria significativa da capacidade inspiratória no fim do exercício, com uma diferença de 280 mL relativamente ao grupo placebo, após 3 semanas. Também uma melhoria no tempo de *endurance* foi conseguida com o uso de indacaterol versus placebo. Este resultado conseguido, na capacidade de exercício, no grupo sob indacaterol, pode ser uma das explicações para a melhoria da QV observada em estudos a longo termo<sup>10,15</sup> nestes doentes.

No que se refere ao uso de medicação  $\beta_2$ -agonista de curta duração de ação em doentes sob tratamento crónico com  $\beta_2$ -agonistas de longa duração de ação, nenhuma das doses de indacaterol, disponíveis no mercado, antagoniza o efeito daqueles, em contraste com o que se verifica em doentes sob terapêutica crónica com salmeterol, que antagoniza o efeito da isoprenalina<sup>12</sup>.

Tem vindo a ser sugerido que um agonista parcial como o salmeterol necessita de ocupar mais recetores do que um agonista total para obter o mesmo benefício e, assim, cria uma situação de redução do número de recetores funcionalmente disponíveis, limitando a resposta máxima. Como consequência, um agonista parcial comporta-se como um antagonista, quando em presença de um agonista mais potente, atuando sobre o mesmo recetor<sup>12</sup>.

Os dados sobre taxas de exacerbação com o uso de indacaterol são débeis, mas no estudo INHANCE<sup>10</sup> verificou-se que são semelhantes entre grupos sob indacaterol e grupos sob tiotrópio e necessariamente menores do que as observadas no grupo placebo.

No que diz respeito a efeitos laterais, o estudo INHANCE<sup>10</sup> mostra que ocorrem em percentagens similares entre os vários "braços" do estudo (indacaterol 150 e 300  $\mu\text{g}$ , placebo e tiotrópio 18  $\mu\text{g}$ ), durante o período de 26 semanas. Os efeitos laterais encontrados são os expectáveis em doentes com DPOC moderada a grave e foram, predominantemente, de gravidade ligeira ou moderada. As infeções do trato respiratório constituíram efeito lateral mais frequente, o qual ocorreu em idêntico número de doentes em cada grupo de tratamento<sup>10,18</sup>.

O estudo INLIGHT<sup>16</sup> trouxe mais evidência sobre o favorável perfil de segurança do indacaterol, aqui, usado apenas, na dose de 150  $\mu\text{g}$ /dia. Durante o período do estudo, os efeitos laterais verificaram-se em idêntico número de doentes no grupo indacaterol (n=104, 49,3%) e no grupo placebo (n=96, 46,8%). Os efeitos laterais mais frequentemente observados foram exacerbações de DPOC e agravamento da tosse, ambos mais frequentes no grupo placebo do que no grupo indacaterol.

No estudo INSURE<sup>14</sup>, efeitos laterais foram reportados em 3/86 (3,5%), 3/87 (3,4%), 4/86 (4,7%), 6/88 (6,8%),

e 4/87 (4,6%) dos doentes sob indacaterol 150  $\mu\text{g}$ , indacaterol 300  $\mu\text{g}$ , salbutamol 200  $\mu\text{g}$ , salmeterol-fluticasona 50/500  $\mu\text{g}$  e placebo, respetivamente. Todos os efeitos adversos reportados apresentavam uma gravidade ligeira a moderada e não se verificaram mortes ou descontinuação de tratamento em virtude do surgimento dos mesmos.

Outro estudo<sup>15</sup> já havia demonstrado o perfil aceitável de segurança e tolerabilidade do indacaterol, mesmo em doses supraterapêuticas, como 600  $\mu\text{g}$ /dia durante mais de um ano, em comparação com placebo.

Profissionais de saúde observaram, em estudos clínicos de fase III<sup>15,16</sup>, que 17 a 20% dos doentes experimentavam episódios esporádicos de tosse pós-inalação, que ocorriam usualmente 15 segundos após a inalação e duravam, em média, cinco segundos. Estes episódios foram geralmente bem tolerados e não motivaram descontinuação de tratamento em nenhum doente usando as doses recomendadas de indacaterol.

Não há evidência de que estes episódios de tosse se associem a broncospasmo, exacerbações de DPOC, deterioração da doença ou perda de eficácia do fármaco. Nestes estudos de fase III, a incidência de episódios de tosse espontaneamente referidos pelos doentes como um efeito adverso do fármaco situou-se em 7% para o indacaterol, sem dose-resposta clara, versus 5% para o placebo, o que é comparável ao observado para o tiotrópio (6%) e para o formoterol (4%).

O número de doentes a reportarem os episódios de tosse é claramente inferior ao número de profissionais de saúde a fazerem-no, o que demonstra a parca relevância dada pelos doentes ao facto.

Feldman<sup>16</sup> conduziu um estudo para identificar a etiologia destes episódios de tosse pós-inalação, mas até ao momento não surgiram resultados conclusivos. Existem, também, outras investigações a decorrer para clarificar o mecanismo subjacente a estes episódios.

Para finalizar, uma palavra sobre o dispositivo inalatório Breezhaler<sup>®</sup>. Trata-se de um novo inalador de pó seco, unidose, com cápsula e baixa resistência ao fluxo aéreo (0,07  $\text{cmH}_2\text{O}^{1/2}/\text{L}/\text{min}$ ), especialmente criado para ser usado com este novo fármaco para a DPOC, o indacaterol<sup>19</sup>. O facto de ser um dispositivo de baixa resistência torna-o particularmente apetecível para uso em doentes com DPOC grave e muito grave, sendo capaz de libertar doses eficazes de finas partículas, independentemente da idade do doente e da gravidade da doença<sup>19,20</sup>.

Não existem relatos de falhas do dispositivo inalatório nos ensaios clínicos já realizados com indacaterol<sup>19</sup>.

Ainda, trata-se de um dispositivo de pequenas dimensões, fácil de transportar e preferido por muitos doentes para uso crónico<sup>21</sup>. Num estudo aberto, aleatorizado e cruzado, os doentes consideraram o Breezhaler<sup>®</sup> mais confortável para inalação e de uso mais simples do que o Handihaler<sup>®</sup><sup>21</sup>. Os doentes sentiram-se, também, mais confiantes quanto ao correto uso do inalador e à correta toma do fármaco<sup>21</sup>, visto que o novo dispositivo dispõe de vários mecanismos como a rotação sonora da cápsula aquando da inalação, o sabor a lactose da medicação e o facto de a cápsula ser transparente, que permitem a perceção da eficácia da toma<sup>21</sup>.

Para concluir, o indacaterol é um fármaco com rápido início de ação, ultra longa duração de ação, eficaz, seguro e

bem tolerado pelos doentes com DPOC. Este broncodilatador é dispensado num dispositivo inalado, de pequenas dimensões, com baixa resistência ao fluxo aéreo e já preferido por muitos doentes.

As características atrás enunciadas podem fazer a diferença no que concerne ao aumento de adesão dos doentes ao tratamento crónico da DPOC. Assim, na minha opinião, este fármaco deve ser considerado sempre que se prescrevem broncodilatadores em doentes com DPOC.

## Conflito de interesses

Marta Drummond tem recebido pagamento de honorários de empresas como Novartis, Medifar, Astra Zeneca, Merck Sharp and Dohme, Boehringer Ingelheim, Glaxo Smith Kline e Bial para produzir e apresentar palestras em reuniões e congressos médicos.

## Bibliografia

- GOLD strategy for diagnosis, management, and prevention of COPD. 2010.
- Lopez AD, Shibuya K, Rao C, Mathers CD, Hansell AL, Held LS, et al., World Health Report. Geneva. World Health Organization 2000. Chronic obstructive pulmonary disease: current burden and future projections. *Eur Respir J*. 2006;27:397–412.
- Pauwels RA, Lofdahl CG, Laitinen LA, Schouten JP, Postma DS, Pride NB, et al. Long-term treatment with inhaled budesonide in persons with mild chronic obstructive pulmonary disease who continue smoking, *Eur resp Soc Study on Chronic Obstructive Pulmonary Disease*. *N Engl J Med*. 1999;340:1948–53.
- Burge PS, Calverley PM, Jones PW, Spencer S, Anderson JA, Maslen TK. Randomised, double blind placebo controlled study of fluticasone propionate in patients with moderate to severe chronic obstructive pulmonary disease: the ISOLDE trial. *BMJ*. 2000;320:1297–303.
- O'Donnell, Casaburi R, Vincken W, Puente-Maestu L, Swales D, Kramer B. Effect of Indacaterol on exercise endurance and lung hyperinflation in COPD. *Respiratory Medicine*. 2011;105:1030–6.
- DiMatteo MR. Variations in patients' adherence to medical recommendations: A quantitative review of 50 years of research. *Med Care*. 2004;42:200–9.
- World Health Organization. Adherence to long-term therapies: policy for action. Meeting report 2001 Jun 4-5.
- Moen MD. Indacaterol in Chronic Obstructive Pulmonary Disease. *Drugs*. 2010;70:2269–80.
- Anderson GP. Formoterol: pharmacology, molecular basis of agonism, and mechanism of long duration of a highly potent and selective beta 2-adrenoceptor agonist bronchodilator. *Life Sci*. 1993;52:2145–60.
- Donohue JF, Fogarty C, Lotvall J, Mahler DA, Worth H, Yorgancioglu A, et al. Once-daily bronchodilators for Chronic Obstructive Pulmonary Disease- Indacaterol versus Tiotropium. *Am J Respir Crit Care Med*. 2010;182:155–62.
- Bauwens O, Ninane V, Van de Maele B, Firth R, Dong F, Owen R, et al. 24-hour bronchodilator efficacy of single doses of indacaterol in subjects with COPD: comparison with placebo and formoterol. *Curr Med Res Opin*. 2009;25:463–70.
- Naline E, Trifilieff A, Fairhurst RA, Advenier C, Molimard M. Effect of indacaterol, a novel long-acting  $\beta_2$ -agonist, on isolated human bronchi. *Eur Respir J*. 2007;29:575–81.
- Sturton RG, Trifilieff A, Nicholson AG, Barnes PJ. Pharmacological characterisation of indacaterol a novel once daily inhaled  $\beta_2$  adrenoceptor agonist, on small airways in human and rat precision cut lung slices. *JPET*. 2008;324:270–5.
- 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. *Int J Chronic Obst Pulm Dis*. 2010;5:311–8.
- Dahl R, Chung KF, Buhl R, Magnussen H, Nonikov V, Jack D, et al. Efficacy of a new once-daily long-acting inhaled  $\beta_2$ -agonist indacaterol versus twice-daily formoterol in COPD. *Thorax*. 2010 Jun;65:473–9.
- Feldman G, Siler T, Prasad N, Jack D, Piggott S, Owen R, et al. Efficacy and safety of indacaterol 150  $\mu\text{g}$  once-daily in COPD: a double-blind, randomized, 12-week study. *BMC Pulm Med*. 2010;10:11.
- Kornmann O, Dahl R, Centanni S, Dogra A, Owen R, Lassen C, et al. Once-daily indacaterol vs twice-daily salmeterol for COPD: a placebo-controlled comparison. *Eur Respir J Epub*. 2010 Aug 6.
- Worth H, Kleerup E, Iqbal A, Owen R, Kramer B, Higgins M. Safety and tolerability of indacaterol once-daily in COPD patients versus placebo and tiotropium: a 26-week study. *ERS*. 2009:P2030.
- Pavkov R, Mueller S, Fiebich K, Singh D, Stowasser F, Pignatelli G, et al. Characteristics of a capsule based dry powder inhaler for the delivery of indacaterol. *Curr Med Res Op*. 2010;26:2527–33.
- Singh D, Fiebich K, Dederichs J, Pavkov R, Schulte M, Sommerer K. Dose delivery characterization of indacaterol following inhalation by COPD patients. Poster presented at ATS, Novartis Pharma database. 2011.
- Chapman KR, Fogarty CM, Peckitt C, Lassen C, Kramer B. Patient handling and preference for the single-dose dry-powder inhalers used with indacaterol and tiotropium. Poster presented at ATS, Novartis Pharma database. 2011.

Marta Drummond<sup>a,b</sup>

<sup>a</sup> Assistente Hospitalar de Pneumologia do Hospital de São João, Porto, Portugal

<sup>b</sup> Docente da Faculdade de Medicina da Universidade do Porto, Porto, Portugal

Correio eletrónico: [marta.drummond@gmail.com](mailto:marta.drummond@gmail.com)