

**Artigo**

**O uso da combinação LABA/LAMA em pacientes com DPOC**  
LABA/LAMA combination in COPD

*Alexandre Pinto Cardoso<sup>1</sup>, Fabio Silva Aguiar<sup>2</sup>, Ana Maria Araujo<sup>3</sup>*

**Resumo**

Neste artigo de atualização discutiremos, à luz dos mais recentes e relevantes trabalhos, a terapia dupla com broncodilatadores de longa ação para os pacientes com Doença Pulmonar Obstrutiva Crônica (DPOC) no período estável, destacando sua proteção quanto a exacerbações, dispneia, qualidade de vida, utilizando como orientador de sua oportunidade de uso a recomendação mais recente do Iniciativa Global para Doenças Pulmonares (GOLD) da sigla em língua inglesa.

**Abstract**

In this update article we will discuss the light of the most recent and relevant studies on dual therapy with long acting bronchodilators for patients with chronic obstructive pulmonary disease (COPD) in the stable period, highlighting their protection against exacerbations, dyspnea, quality of life, Using the most recent recommendation of the Global Initiative for Lung Disease (GOLD) as the guideline of their opportunity to use the English acronym.

Keywords: COPD, Indacaterol, Glycopyrronium, aclidinium, olodaterol, vilanterol , tiotropium, dual therapeutics

---

1. Md Phd - Professor Associado Pneumologia UFRJ - Diretor Saúde IDT UFRJ - Coordenador Unidade Pesquisa Clínica IDT UFRJ - alexandrecardoso@hucff.ufrj.br  
2. Md Phd - Pesquisador Senior Unidade Pesquisa Clínica IDT UFRJ - aguiarmd@gmail.com  
3. Msc IDT UFRJ - Médica IDT UFRJ - Pesquisadora Unidade Pesquisa Clínica IDT UFRJ  
**Email:** alexandrecardoso@hucff.ufrj.br

## Introdução

A doença pulmonar obstrutiva crônica (DPOC) é uma condição de natureza inflamatória crônica que leva a limitação do fluxo de ar através de uma variedade de processos. A destruição da superfície alveolar e o processo inflamatório das vias aéreas são apenas dois contribuintes.

A DPOC afeta mais de 15 milhões de americanos e é a terceira causa principal de morte nos Estados Unidos. Além disso, a *World Health Association* estima que a DPOC é a quarta causa de morte no mundo todo.

Enquanto o fumo do tabaco continua a ser o principal culpado, a exposição à queima de lenha e à biomassa podem levar à DPOC nas pessoas susceptíveis, especialmente em áreas em desenvolvimento (<http://www.who.int/Respiratório/copd/en/>). No Brasil, Menezes e cols em 2005, no estudo Platino, estimou a prevalência da DPOC em 15,8% da população, tomando por base o índice  $VEF_1/CVF < 0,70$  (pós-Bd). Isto representaria um número absoluto de 7.600.383 pessoas com DPOC.

O diagnóstico e o tratamento da DPOC hodiernamente são orientados pela Iniciativa Global para Doenças Pulmonares (GOLD, da sigla em língua inglesa). Este documento orienta como fazer o diagnóstico, classifica a doença e o doente não só por critérios funcionais mas acrescenta a medição dos sintomas, índice de dispneia e número de exacerbações que pode ser observado (<http://www.gold.comCOPD.org/guidelines-global-strategy-for-diagnosis-management.html>). A categoria na qual o paciente está inserido pode ser usado para orientar a terapia.

O pilar do tratamento não-farmacológico é cessação do tabagismo, oxigenoterapia e reabilitação pulmonar, estes últimos, nos casos indicados. O tratamento farmacológico inclui broncodilatadores inalados, corticosteroides inalados (ICS), combinação destes fármacos em formulação dupla ou tripla, inibidores da fosfodiesterase e até mesmo macrolídeos.

A finalidade desta revisão será concentrar-se em publicações recentes sobre o tratamento farmacológico para a DPOC, com ênfase na combinação de broncodilatadores de longa ação, agonistas beta adrenérgicos de longa ação (LABA) e inibidores da acetilcolina (LAMA)

## LAMA / LABA na DPOC

As vias aéreas são invadidas por nervos pós-gangliônicos, parassimpáticos. Estes nervos liberam acetilcolina, que regula o tônus muscular, a broncoconstrição de pequenos brônquios e bronquíolos e a resistência em vias aéreas maiores. Receptores muscarínicos e  $\beta_2$ -adrenérgicos são expressados nos pulmões. Três subtipos de receptores muscarínicos são expressados no pulmão (M1, M2 e M3)<sup>2</sup>. A broncoconstrição é mediada pelos receptores M1 e M3. Receptores  $\beta_2$ -adrenérgicos são

expressados de forma abundante nas vias aéreas e sua ativação estimula a atividade da adenilciclase, que através do aumento de adenosina monofosfatase resulta em relaxamento muscular<sup>5</sup>. Consequentemente, a broncodilatação pode ser obtida pelo relaxamento da musculatura brônquica diretamente pela estimulação dos receptores  $\beta_2$  ou pela inibição da ação da acetilcolina nos receptores muscarínicos, resultando indiretamente no relaxamento<sup>27</sup>.

A natureza da interação entre os dois sistemas não é totalmente conhecida, mas existe evidência suficiente para sugerir que a combinação de um  $\beta_2$ -agonista de longa duração (LABA) e um anticolinérgico de longa duração (LAMA) é benéfico no tratamento de pacientes com Doença Pulmonar Obstrutiva Crônica (DPOC). A adição de um  $\beta_2$ -agonista reduz a liberação de acetilcolina, aumentando o relaxamento da musculatura lisa dos brônquios induzida pelo antagonista muscarínico. Além disso, o antagonista muscarínico é capaz de reduzir a broncoconstrição induzida pela acetilcolina, e com isto amplificar a broncodilatação causada pelo  $\beta_2$ -agonista, através da estimulação direta dos receptores  $\beta_8, 9, 10$ .

Os broncodilatadores são as principais medicações no tratamento da DPOC. São consideradas medicações broncodilatadoras os  $\beta_2$ -agonistas, os anticolinérgicos e as metilxantinas. Existem dados consistentes na literatura mostrando melhora na sintomatologia, tolerância ao exercício e na limitação ao fluxo aéreo, mesmo na ausência de resposta broncodilatadora na espirometria<sup>13, 28, 22, 17, 18</sup>.

Vários estudos demonstraram benefícios da utilização de LABA no tratamento da DPOC estável<sup>28, 23, 7, 30, 4, 24, 19, 29, 20</sup>. Os principais benefícios do uso dos LABA isoladamente na DPOC estável são a redução do número de exacerbações, melhora na função pulmonar e melhora na qualidade de vida, quando comparados com placebo. Os LABA disponíveis atualmente são o salmeterol, o formoterol, o indacaterol, o vilanterol e o olodaterol. Os LABA possuem bom perfil de segurança. Um estudo caso-controle com metodologia confusa mostrou uma tendência de maior risco de arritmia com o início de uso de salmeterol, que não foi confirmada em pacientes sem antecedentes de doença cardíaca<sup>32</sup>. Aproximadamente 25% dos pacientes em uso de indacaterol apresentam tosse transitória até 5 minutos após a inalação<sup>11</sup>. Não se observou efeitos adversos significativos com o uso de formoterol, olodaterol e vilanterol.

Os LAMA, também chamados de agentes muscarínicos, incluem o tiotrópio, o umeclidínio e o glicopirrônio. O tiotrópio é o LAMA mais estudado e está disponível no Brasil desde 2003. O tiotrópio melhora a função pulmonar, reduz a hiperinsuflação dinâmica, diminui o grau de dispneia e o risco de exacerbações<sup>30, 6, 31, 16</sup>. Além disto, observa-se aumento do  $VEF_1$  até 24 horas após a dose, quando comparado com placebo<sup>22</sup> e é capaz de reduzir a taxa de declínio do  $VEF_1$ . Apesar de preocupações quan-

to ao perfil de segurança cardiovascular, dados de dois grandes estudos randomizados não encontraram riscos significativos<sup>14, 33</sup>.

A observação de que o uso de em doses terapêuticas de um  $\beta$ 2-agonista de curta duração não foi capaz de resultar em broncodilatação máxima em pacientes com DPOC levou à prática de associar um anticolinérgico. O grau de broncodilatação atingido por  $\beta$ 2-agonistas e anticolinérgicos é aditivo, principalmente em doses sub-máximas de cada agente<sup>14</sup>. A terapia combinada com salbutamol e ipratrópio, foi capaz de aumentar o volume expiratório forçado no 1o segundo ( $VEF_1$ ) além do ganho de cada agente isolado. Por conta disto, em pacientes GOLD C ou D que continuem sintomáticos com o uso de um LAMA ou um LABA, está recomendado se adicionar um broncodilatador da outra classe [GOLD]. O uso de uma formulação combinada em dose fixa é preferível ao uso de um LAMA e um LABA em formulações separadas devido a um provável ganho de adesão ao tratamento, além de se obter um custo total do tratamento menor<sup>34, 35</sup>.

A combinação de tiotrópio-olodaterol por inalador RespiMat® em pacientes com DPOC moderada a grave obteve um aumento no  $VEF_1$  nas primeiras 3 horas após o uso e após 24 horas de uso comparado aos monocomponentes<sup>3</sup>.

A combinação umeclidínio-vilanterol por inalador de pó seco obteve um aumento no  $VEF_1$  nas primeiras 6 horas e após 24 horas do uso comparado aos monocomponentes e ao placebo<sup>15</sup>. Além disto, um estudo de meta-análise encontrou um número menor de pacientes com pelo menos uma exacerbação no grupo em uso da combinação, quando comparado aos grupos com os monocomponentes<sup>25</sup>.

A combinação glicopirrônio-indacaterol por inalador de pó seco foi superior que os monoterapia com cada componente e com tiotrópio ao se comparar o  $VEF_1$  24 horas após o uso e o uso de medicação de alívio<sup>26</sup>.

Até 2017 três classes de medicamentos inalatórios são usados para tratar a doença pulmonar obstrutiva crônica (DPOC): beta-agonistas de ação prolongada (LABA), antagonistas muscarínicos de longa duração (LAMA) e corticosteroides inalatórios (ICS). Quando são necessárias duas classes de medicamentos, o LAMA mais o LABA (LAMA + LABA) e o LABA mais o ICS (LABA + ICS) são frequentemente selecionados porque estas combinações

podem ser administradas através de um único dispositivo de medicação. A orientação antiga da Iniciativa Global para a Doença Pulmonar Obstrutiva Crônica (GOLD) recomendou o LABA + ICS como o tratamento de primeira linha para o controle da DPOC estável em pessoas de alto risco das categorias C e D. No entanto, a orientação atualizada GOLD 2017 recomenda LAMA + LABA sobre LABA + ICS.

Um trabalho recente<sup>36</sup> com 9839 mil pacientes, revisou dezenas de trabalhos, sendo sua maioria com o patrocínio da indústria farmacêutica concluiu que para o tratamento da DPOC, o LAMA + LABA tem menos exacerbações, maior melhora do  $VEF_1$ , menor risco de pneumonia e melhora mais frequente na qualidade de vida, medida por um aumento de 4 unidades ou mais do *Saint George Respiratory Questionary* (SGRQ). Esses dados foram respaldados por evidências de qualidade baixa ou moderada, geradas principalmente por participantes com DPOC moderada a grave em estudos heterogêneos com um período de observação de menos de um ano finaliza que estes resultados suportam a orientação GOLD recentemente atualizada.

Em outro trabalho de metanálise com cuidado metodológico maior<sup>37</sup> que incluía trabalhos com 3, 6 e 12 meses a melhora do  $VEF_1$  induzida pelo LABA / LAMA em doses fixas de um mesmo dispositivo (FDC) *versus* monoterapia foi maior do que a diferença mínima clinicamente importante (MCID) de 60mL. Melhorias mensuradas pelo SGRQ e *Transient Dyspnea Index* (TDI) também foram observadas quando do uso de FDC (quatro unidades e uma unidade, respectivamente), quando comparados com monocomponentes.

Além disso, a superioridade geral dos LABA/LAMA FDC foi maior após 3 meses de tratamento, e depois a diferença se estabilizou diminuiu após 6 e 12 meses de tratamento e permaneceram estáveis. Esta tendência de melhorias contínuas no  $VEF_1$  provocadas pelas combinações LABA / LAMA podem se iniciar precocemente em até 3 meses de tratamento. Parece que para os agentes broncodilatadores de ação prolongada o tempo necessário para atingir o broncodilatação clinicamente detectável precisa de um tempo maior, mas nos fica a impressão que o gradiente de eficácia de longo prazo continua ainda uma necessidade não atingida.

## Referências

- Anzueto A, Tashkin D, Menjoge S, Kesten S. One-year analysis of longitudinal changes in spirometry in patients with COPD receiving tiotropium. *Pulm Pharmacol Ther* 2005; 18:75.
- Belmonte KE. Cholinergic pathways in the lungs and anticholinergic therapy for chronic obstructive pulmonary disease. *Proc Am Thorac Soc* 2005;2:297e304.
- Buhl R, Maltais F, Abrahams R, et al. Tiotropium and olodaterol fixed-dose combination versus mono-components in COPD (GOLD 2-4). *Eur Respir J* 2015; 45:969.
- Calverley PM, Anderson JA, Celli B, et al. Salmeterol and fluticasone propionate and survival in chronic obstructive pulmonary disease. *N Engl J Med* 2007; 356:775.
- Canning BJ, Fischer A. Neural regulation of airway smooth muscle tone. *Respir Physiol* 2001;125:113e27.
- Casaburi R, Mahler DA, Jones PW, et al. A long-term evaluation of once-daily inhaled tiotropium in chronic obstructive pulmonary disease. *Eur Respir J* 2002; 19:217.
- Cazzola M, Donner CF. Long-acting beta2 agonists in the management of stable chronic obstructive pulmonary disease. *Drugs* 2000; 60:307.
- Cazzola M, Matera MG, O'Donnell KM. Association of b2-adrenergic agonists and tiotropium: is the combination justified? *Arch Bronconemol* 2005;41 (Suppl. 2):24e31.
- Cazzola M, Matera MG. The effective treatment of COPD: anticholinergics and what else? *Drug Discov Today Ther Strateg* 2006;3:277e86.
- Cazzola M, Tashkin DP. Combination of formoterol and tiotropium in the treatment of COPD: effects on lung function. *COPD* 2009;6:404e15.
- Chapman KR, Rennard SI, Dogra A, et al. Long-term safety and efficacy of indacaterol, a long-acting  $\beta_2$ -agonist, in subjects with COPD: a randomized, placebo-controlled study. *Chest* 2011; 140:68.
- COMBIVENT Inhalation Aerosol Study Group. In chronic obstructive pulmonary disease, a combination of ipratropium and albuterol is more effective than either agent alone. An 85-day multicenter trial. *Chest* 1994; 105:1411.
- Cooper CB, Tashkin DP. Recent developments in inhaled therapy in stable chronic obstructive pulmonary disease. *BMJ* 2005; 330:640.
- Decramer M, Celli B, Kesten S, et al. Effect of tiotropium on outcomes in patients with moderate chronic obstructive pulmonary disease (UPLIFT): a prespecified subgroup analysis of a randomised controlled trial. *Lancet* 2009; 374:1171.
- Donohue JF, Maleki-Yazdi MR, Kilbride S, et al. Efficacy and safety of once-daily umeclidinium/vilanterol 62.5/25 mcg in COPD. *Respir Med* 2013; 107:1538.
- Dusser D, Bravo ML, Iacono P. The effect of tiotropium on exacerbations and airflow in patients with COPD. *Eur Respir J* 2006; 27:547.
- Ferguson GT, Cherniack RM. Management of chronic obstructive pulmonary disease. *N Engl J Med* 1993; 328:1017.
- Hanania NA, Celli BR, Donohue JF, Martin UJ. Bronchodilator reversibility in COPD. *Chest* 2011; 140:1055.
- Jones PW, Bosh TK. Quality of life changes in COPD patients treated with salmeterol. *Am J Respir Crit Care Med* 1997; 155:1283.
- Kew KM, Mavergames C, Walters JA. Long-acting beta2-agonists for chronic obstructive pulmonary disease. *Cochrane Database Syst Rev* 2013; :CD010177.
- Man SF, McAlister FA, Anthonisen NR, Sin DD. Contemporary management of chronic obstructive pulmonary disease: clinical applications. *JAMA* 2003; 290:2313.
- O'Donnell DE, Flüge T, Gerken F, et al. Effects of tiotropium on lung hyperinflation, dyspnoea and exercise tolerance in COPD. *Eur Respir J* 2004; 23:832.
- Ramirez-Venegas A, Ward J, Lentine T, Mahler DA. Salmeterol reduces dyspnea and improves lung function in patients with COPD. *Chest* 1997; 112:336.
- Rennard SI, Anderson W, ZuWallack R, et al. Use of a long-acting inhaled beta2-adrenergic agonist, salmeterol xinafoate, in patients with chronic obstructive pulmonary disease. *Am J Respir Crit Care Med* 2001; 163:1087.
- Rodrigo GJ, Neffen H. A Systematic Review of the Efficacy and Safety of a Fixed-Dose Combination of Umeclidinium and Vilanterol for the Treatment of COPD. *Chest* 2015; 148:397.
- Rodrigo GJ, Plaza V. Efficacy and safety of a fixed-dose combination of indacaterol and Glycopyrronium for the treatment of COPD: a systematic review. *Chest* 2014; 146:309.
- Roux E, Molimard M, Savineau J-P, Marthan R. Muscarinic stimulation of airway smooth muscle cells. *Gen Pharmacol* 1998;31:349e56.
- Sin DD, McAlister FA, Man SF, Anthonisen NR. Contemporary management of chronic obstructive pulmonary disease: scientific review. *JAMA* 2003; 290:2301.
- Stockley RA, Chopra N, Rice L. Addition of salmeterol to existing treatment in patients with COPD: a 12 month study. *Thorax* 2006; 61:122.
- van Noord JA, Aumann JL, Janssens E, et al. Effects of tiotropium with and without formoterol on airflow obstruction and resting hyperinflation in patients with COPD. *Chest* 2006; 129:509.
- Vincken W, van Noord JA, Greefhorst AP, et al. Improved health outcomes in patients with COPD during 1 yr's treatment with tiotropium. *Eur Respir J* 2002; 19:209.
- Wilchesky M, Ernst P, Brophy JM, et al. Bronchodilator use and the risk of arrhythmia in COPD: part 2: reassessment in the larger Quebec cohort. *Chest* 2012; 142:305.
- Wise RA, Anzueto A, Cotton D, Dahl R, Devins T, Disse B, Dusser D, Joseph E, Kattenbeck S, Koenen-Bergmann M, Pledger G, Calverley P; TIOSPIR Investigators. Tiotropium Respimat inhaler and the risk of death in COPD. *N Engl J Med*. 2013 Oct 17;369(16):1491-501. doi: 10.1056/NEJMoa1303342. PubMed PMID: 23992515.
- Yu AP, Guérin A, de Leon DP, et al. Clinical and economic outcomes of multiple versus single long-acting inhalers in COPD. *Respir Med* 2011; 105:1861.
- Yu AP, Guérin A, Ponce de Leon D, et al. Therapy persistence and adherence in patients with chronic obstructive pulmonary disease: multiple versus single long-acting maintenance inhalers. *J Med Econ* 2011; 14:486.
- Nannini LJ, Lasserson TJ, Poole P Combined corticosteroid and long-acting beta(2)-agonist in one inhaler versus long-acting beta(2)-agonists for chronic obstructive pulmonary disease. *Cochrane Database Syst Rev*. 2012 Sep 12; (9):CD006829. Epub 2012 Sep 12.
- Calzetta L, Rogliani P, Ora J, et al. LABA/LAMA combination in COPD: a meta-analysis on the duration of treatment. *Eur Respir Rev* 2017; 26: 160043 [https://doi.org/10.1183/16000617.0043-2016].