



Antagonistas muscarínicos de longa duração vs. β_2 -agonistas de longa duração em exacerbações da DPOC: revisão sistemática e meta-análise

Israel Silva Maia¹, Mariângela Pimentel Pincelli¹, Victor Figueiredo Leite², João Amadera³, Anna Maria Buehler⁴

1. Departamento de Clínica Médica, Centro de Ciências da Saúde, Universidade Federal de Santa Catarina, Florianópolis (SC) Brasil.
2. Instituto de Medicina Física e Reabilitação, Hospital das Clínicas, Faculdade de Medicina, Universidade de São Paulo, São Paulo (SP) Brasil.
3. Hospital das Clínicas, Faculdade de Medicina, Universidade de São Paulo, São Paulo (SP) Brasil.
4. Instituto de Educação em Saúde e Ciências, Universidade de São Paulo Cruz, São Paulo (SP) Brasil.

Recebido: 20 setembro 2016.

Aprovado: 26 fevereiro 2017.

Trabalho realizado na Universidade Federal de Santa Catarina, Florianópolis (SC), no Hospital das Clínicas, Faculdade de Medicina, Universidade de São Paulo, São Paulo (SP) e no Hospital Alemão Oswaldo Cruz, São Paulo (SP) Brasil.

RESUMO

Objetivo: Determinar se *long-acting muscarinic antagonists* (LAMAs, antagonistas muscarínicos de longa duração) são superiores a *long-acting β_2 agonists* (LABAs, β_2 -agonistas de longa duração) na prevenção de exacerbações da DPOC. **Métodos:** Revisão sistemática e meta-análise de ensaios clínicos controlados aleatórios com pacientes com DPOC estável, de moderada a grave, conforme os critérios da *Global Initiative for Chronic Obstructive Lung Disease*, tratados com LAMA (brometo de tiotrópio, aclidínio ou glicopirrônio), acompanhados durante pelo menos 12 semanas e comparados a controles que usaram LABA isoladamente ou com um corticosteroide. **Resultados:** Foram analisados 2.622 estudos para possível inclusão com base em seu título e resumo; 9 estudos (17.120 participantes) foram incluídos na análise. Em comparação com LABAs, LAMAs resultaram em maior diminuição da razão da taxa de exacerbações [risco relativo (RR) = 0,88; IC95%: 0,84-0,93]; menor proporção de pacientes que apresentaram pelo menos uma exacerbação (RR = 0,90; IC95%: 0,87-0,94; $p < 0,00001$); menor risco de hospitalizações em virtude de exacerbação da doença (RR = 0,78; IC95%: 0,69-0,87; $p < 0,0001$) e menor número de eventos adversos sérios (RR = 0,81; IC95%: 0,67-0,96; $p = 0,0002$). A qualidade geral das evidências foi moderada para todos os desfechos. **Conclusões:** O principal achado desta revisão sistemática e meta-análise foi que LAMAs reduziram significativamente a taxa de exacerbações (episódios de exacerbação/ano), os episódios de exacerbação, as hospitalizações e os eventos adversos sérios.

Descritores: Doença pulmonar obstrutiva crônica; Antagonistas muscarínicos; Agonistas adrenérgicos beta; Broncodilatadores; Aerossóis/uso terapêutico; Gerenciamento clínico.

INTRODUÇÃO

A DPOC é uma doença prevenível comum, caracterizada por limitação persistente do fluxo aéreo que geralmente é progressiva e se relaciona com resposta inflamatória crônica aumentada a partículas ou gases nocivos.⁽¹⁾ De acordo com a Organização Mundial da Saúde, a DPOC é a quarta maior causa de morte em todo o mundo,⁽²⁾ e sua carga aumentará nas próximas décadas em virtude do envelhecimento da população mundial e da exposição contínua a fatores de risco.⁽³⁾ A DPOC é a quinta maior causa de hospitalização.⁽⁴⁾ A maioria das informações provém de países de alta renda, mas sabe-se que quase 90% das mortes por DPOC ocorrem em países de baixa e média renda.⁽²⁾ Na América Latina, a prevalência da DPOC em 2005 foi maior nos indivíduos com mais de 60 anos de idade; ela variou de 7,8% na Cidade do México a 19,7% em Montevidéu, Uruguai.⁽⁵⁾ No Brasil, a taxa de prevalência da DPOC foi de 15,6% em 2010,⁽⁵⁾ com 33.000 mortes por ano.⁽⁶⁾

A apresentação clínica da DPOC é a perda progressiva da função pulmonar, piora da qualidade de vida e aumento da gravidade dos sintomas. Além do comprometimento crônico, a doença pode evoluir com períodos de declínio

agudo em virtude de exacerbações, que são eventos agudos caracterizados pelo agravamento dos sintomas respiratórios do paciente além das variações normais do dia a dia, o qual resulta em mudança da medicação.⁽⁷⁾ As exacerbações da DPOC contribuem sobremaneira para a deterioração da função pulmonar, a piora da qualidade de vida, o aumento dos custos de cuidados de saúde, a necessidade de hospitalização e o risco de morte.^(7,8) Portanto, diminuir a taxa de exacerbações é uma importante meta terapêutica para pacientes com DPOC. Recomenda-se o tratamento com *long-acting muscarinic antagonist* (LAMA, antagonista muscarínico de longa duração) ou *long-acting β_2 agonist* (LABA, β_2 -agonista de longa duração) como terapia de manutenção de primeira linha para pacientes com DPOC de moderada a muito grave.⁽¹⁾ Esses medicamentos foram inicialmente introduzidos para controlar os sintomas. Com base em sua eficácia em ensaios clínicos recentes em comparação com placebo, são agora recomendados para a prevenção de exacerbações em doentes com DPOC de moderada a grave.⁽⁹⁻¹¹⁾ No entanto, as diretrizes atuais de tratamento⁽¹⁾ não especificam qual dos dois agentes (LAMA ou LABA) deve ser preferencialmente usado.

Endereço para correspondência:

Israel Silva Maia. Rua Presidente Coutinho, 579, sala 403, CEP 88015-231, Florianópolis, SC, Brasil.
Tel./Fax: 55 48 3322-0721. E-mail: israel.silva.maia@gmail.com
Apoio financeiro: Nenhum.

Em uma meta-análise realizada por Chong et al. em 2012,⁽¹²⁾ um LAMA (tiotrópio) reduziu o número de pacientes que apresentaram uma ou mais exacerbações em comparação com o uso de diversas formulações de LABA. Desde então, novas formulações de LAMAs e LABAs foram introduzidas,⁽¹³⁻¹⁵⁾ e estudos clínicos maiores nos quais foram comparados LAMAs e LABAs foram recentemente publicados.^(16,17) Além disso, a falta de medidas de síntese estatística para avaliar a proporção de exacerbações por ano e a necessidade de atualização da qualidade das evidências justificam o interesse na presente revisão (e sua relevância), cujo objetivo foi determinar se LAMAs são superiores a LABAs na prevenção de exacerbações da DPOC.

MÉTODOS

Esta revisão seguiu as diretrizes *Preferred Reporting Items for Systematic Review and Meta-Analysis Protocols* (PRISMA-P)⁽¹⁸⁾ e foi registrada no *International Prospective Register of Systematic Reviews* (PROSPERO; Protocolo n. CRD42015024682). A população, a intervenção, o controle e o desfecho no presente estudo foram, respectivamente, pacientes com DPOC, LAMAs, LABAs e exacerbações da DPOC. Não foi necessário obter a aprovação de nenhum comitê de ética em pesquisa para a presente revisão sistemática.

Os critérios de inclusão no estudo foram os seguintes: ensaios clínicos controlados aleatórios (ECCA) com pacientes com DPOC estável, de moderada a grave, de acordo com os critérios da *Global Initiative for Chronic Obstructive Lung Disease*.⁽¹⁾ tratados com LAMA (brometo de tiotrópio, aclidínio ou glicopirrônio), acompanhados durante pelo menos 12 semanas e comparados a controles que usaram somente LABA (salmeterol, formoterol ou vilanterol) ou associações medicamentosas de dose fixa de LABAs e corticosteroides inalatórios (formoterol/budesonida, formoterol/mometasona ou salmeterol/fluticasona). Não se empregou nenhuma restrição de idioma ou tempo. Os critérios de exclusão do estudo foram estudos observacionais, estudos sem informações sobre a gravidade da DPOC e estudos realizados com medicamentos genéricos. A estratégia de busca de estudos incluiu os termos "COPD", "LAMA", "LABA" e os termos derivados apresentados no Anexo 1 (todos os anexos do presente estudo estão disponíveis no site do JBP: http://jornaldepneumologia.com.br/detalhe_anexo.asp?id=54).

Usamos os seguintes bancos de dados para recuperar os ECCA: PubMed; EMBASE; *Cochrane Library*; LILACS; *Cumulative Index to Nursing and Allied Health Literature*; *Web of Science*; Scopus; *Grey Literature Report* e o Banco de Teses da Fundação de Apoio ao Desenvolvimento do Ensino, Ciência e Tecnologia/Coordenação de Aperfeiçoamento de Pessoal de Nível Superior. Além disso, pesquisamos anais de congressos e workshops (resumos). Autores de resumos não publicados foram contatados. Consultamos também o registro e banco de dados de resultados on-line

ClinicalTrials.gov. As buscas foram realizadas entre abril e maio de 2015.

Coleta e análise de dados

Seleção de estudos

Após a obtenção dos resultados da busca preliminar, eliminamos as citações duplicadas e as demais citações foram avaliadas em duas etapas. Na primeira etapa, o título e o resumo de cada artigo foram examinados, e as citações que não preencheram os critérios de inclusão foram descartadas. Na segunda etapa, obtivemos cópias do texto completo das citações remanescentes. Dois dos autores avaliaram de forma independente todos os estudos recuperados durante a busca e listaram todos os ECCA elegíveis. Diferenças e dúvidas a respeito da lista de inclusão foram resolvidas por meio de discussão para que se obtivesse o consenso. Um terceiro revisor foi consultado quando não se obteve o consenso.

Extração e gerenciamento de dados

Dois revisores extraíram os dados independentemente. Um terceiro revisor ajudou quando houve desacordo. A extração de dados incluiu o nome do autor principal; o ano de publicação; o desenho do estudo; o número de participantes; a média de idade e o sexo dos participantes de cada grupo; critérios diagnósticos; medicamento e dosagem para cada grupo de estudo e medidas de desfecho. As medidas de desfecho primárias foram a taxa de exacerbações da DPOC em cada grupo, a razão da taxa de exacerbações e as proporções de pacientes que apresentaram pelo menos uma exacerbação durante o período de estudo. As medidas de desfecho secundárias incluíram o número de hospitalizações em virtude de exacerbações da DPOC, mortalidade e o número de eventos adversos sérios.

Avaliação do risco de viés

Avaliamos o risco de viés dos estudos incluídos por meio da Ferramenta de Risco de Viés da Cochrane.⁽¹⁹⁾

Síntese dos dados

Na análise dos dados binomiais, um evento foi considerado presente caso o paciente tivesse apresentado pelo menos uma exacerbação durante o ECCA. Os dados resumidos foram relatados em forma de risco relativo (RR) e IC95%. Sempre que a razão de taxas foi relatada, a transformação logarítmica foi realizada antes da análise e combinação das razões de taxas dos estudos pelo método genérico de variância inversa. Um erro-padrão aproximado da razão da taxa logarítmica foi calculado de acordo com o *Cochrane Handbook for Systematic Reviews of Interventions*, versão 5.1.0.⁽¹⁹⁾ O número necessário para tratar (NNT) para prevenir um evento foi calculado por meio da diferença de risco entre os grupos. Os dados foram analisados com o programa Review Manager, versão 5.3 (RevMan 5; Cochrane Collaboration, Oxford, Reino Unido). Os ensaios foram agrupados por meio de um modelo de efeitos fixos para garantir que ensaios

maiores tivessem o peso adequado no efeito global do tratamento.

Avaliação da heterogeneidade

Para os efeitos combinados, testamos a heterogeneidade por meio do coeficiente I^2 .⁽¹⁹⁾ Valores de 25%, 50% e 75%, respectivamente, representam baixa, moderada e alta heterogeneidade.

Análise de subgrupos e investigação da heterogeneidade

Avaliamos os estudos por meio de sua estratificação em estudos nos quais foram incluídos apenas pacientes com exacerbações frequentes e estudos nos quais a presença de exacerbações frequentes não foi um critério de inclusão. Avaliamos também baixo risco de viés vs. alto risco de viés por meio da Ferramenta de Risco de Viés da Cochrane.⁽¹⁹⁾

Análise de sensibilidade

A análise de sensibilidade foi realizada com ECCA nos quais o grupo de comparação incluiu a associação medicamentosa de corticosteroides inalatórios e LABAs, aqueles com medicamentos de ultralonga duração e aqueles com tempo de acompanhamento de 48 semanas ou menos.

Qualidade das evidências

A qualidade das evidências foi medida para os desfechos primários pelo método *Grading of Recommendations Assessment, Development, and Evaluation* (GRADE).⁽²⁰⁾

RESULTADOS

Resultados das buscas

Foram analisados o título e o resumo de um total de 2.622 estudos para possível inclusão. Essa análise resultou na exclusão de 2.609 estudos. Assim, 13 ECCA preencheram os critérios de inclusão e foram selecionados para a fase de texto completo. Quatro desses estudos⁽²¹⁻²⁴⁾ foram excluídos, restando portanto 9 para a análise quantitativa final^(16,17,25-31) (Figura 1). Foram incluídos 17.120 participantes no total, e as principais características dessa população estão descritas na Tabela 1. A Tabela 2 mostra os tipos de análises, os grupos de tratamento especificados e os períodos de acompanhamento. Três estudos^(16,17,30) incluíram apenas pacientes com exacerbações frequentes, cuja definição foi história documentada de pelo menos uma exacerbação que tivesse resultado em tratamento com glicocorticosteroides ou antibióticos sistêmicos ou hospitalizações no ano anterior.⁽¹⁷⁾ Todos os estudos excluíram pacientes com asma, outras doenças clínicas prévias relacionadas e exacerbações da DPOC nas últimas 4 semanas. Quatro estudos^(25,27,28,30) apresentaram definições de exacerbação da DPOC baseadas tanto em sintomas como em eventos.⁽³²⁾ Três estudos^(17,26,29) apresentaram apenas uma definição baseada em sintomas, e os 2

restantes apresentaram apenas uma definição baseada em eventos.^(16,31) A idade (variação: 61,8-65,0 anos), a proporção de pacientes do sexo masculino (variação: 65-84%) e a média do VEF₁ basal em porcentagem do valor previsto (variação: 37,7-54,5%) nos estudos foram comparáveis. Em dois estudos,^(27,28) o braço de tratamento com LAMAs foi aberto, o que compromete o cegamento nesse grupo.

Intervenções

Todos os estudos compararam LAMAs diretamente com uma formulação de LABA. O tiotrópio HandiHaler® (18 µg; Boehringer Ingelheim, Ingelheim, Alemanha) foi o LAMA usado em todos os estudos, à exceção de um,⁽³¹⁾ no qual foi usado o acilidínio HandiHaler® (400 µg; Boehringer Ingelheim). Quanto aos LABAs, salmeterol (50 µg) e formoterol (12 µg), ambos administrados por inaladores pressurizados ou de pó, foram usados em 6 estudos,^(16,25-27,30,31) e indacaterol de ultralonga duração (150 µg) foi usado em 3 estudos.^(17,28,29) Em 1 estudo,⁽¹⁶⁾ foi usada a associação medicamentosa de LABA e corticosteroide inalatório (salmeterol 50 µg + propionato de fluticasona 500 µg), administrada por meio de Diskus/Accuhaler® (GlaxoSmithKline, Bredford, Reino Unido).

Risco de viés nos estudos incluídos

A qualidade metodológica dos estudos incluídos foi avaliada por meio da Ferramenta de Risco de Viés da Cochrane,⁽¹⁹⁾ como mostra a Figura 2. O viés de publicação foi investigado por meio de um gráfico de funil (*funnel plot*) com contorno melhorado (Anexo 2) e os testes de Harbord e Peter.

Efeito das intervenções

Desfechos primários

- Razão da taxa de exacerbações

As taxas de exacerbações com o uso de LAMAs foram menores que as observadas com o uso de LABA apenas (RR = 0,88; IC95%: 0,84-0,93), conforme estimado pelo modelo de efeitos fixos. Foram randomizados 14.488 participantes de 6 ECCA. A heterogeneidade dos estudos foi baixa ($I^2 = 48\%$; Figura 3A). Um modelo de efeitos aleatórios foi empregado e mostrou que não houve alteração da heterogeneidade e que houve alteração insignificante do efeito do tratamento.

A análise de subgrupos baseada no histórico de exacerbações frequentes e tempo de acompanhamento de pelo menos 48 semanas mostrou que não houve alteração do efeito do tratamento (RR = 0,86; IC95%: 0,81-0,91; Figura 3). No entanto, a heterogeneidade foi alta ($I^2 = 74\%$) em virtude do estudo com corticosteroide inalatório.⁽¹⁶⁾ Os estudos nos quais foram incluídos pacientes com ou sem exacerbações frequentes apresentaram RR semelhante (0,86) e IC95% maior e não significativo (0,73-1,02), conforme estimado pelo modelo de efeitos fixos (Figura 3). A análise de subgrupos dos estudos estratificados em

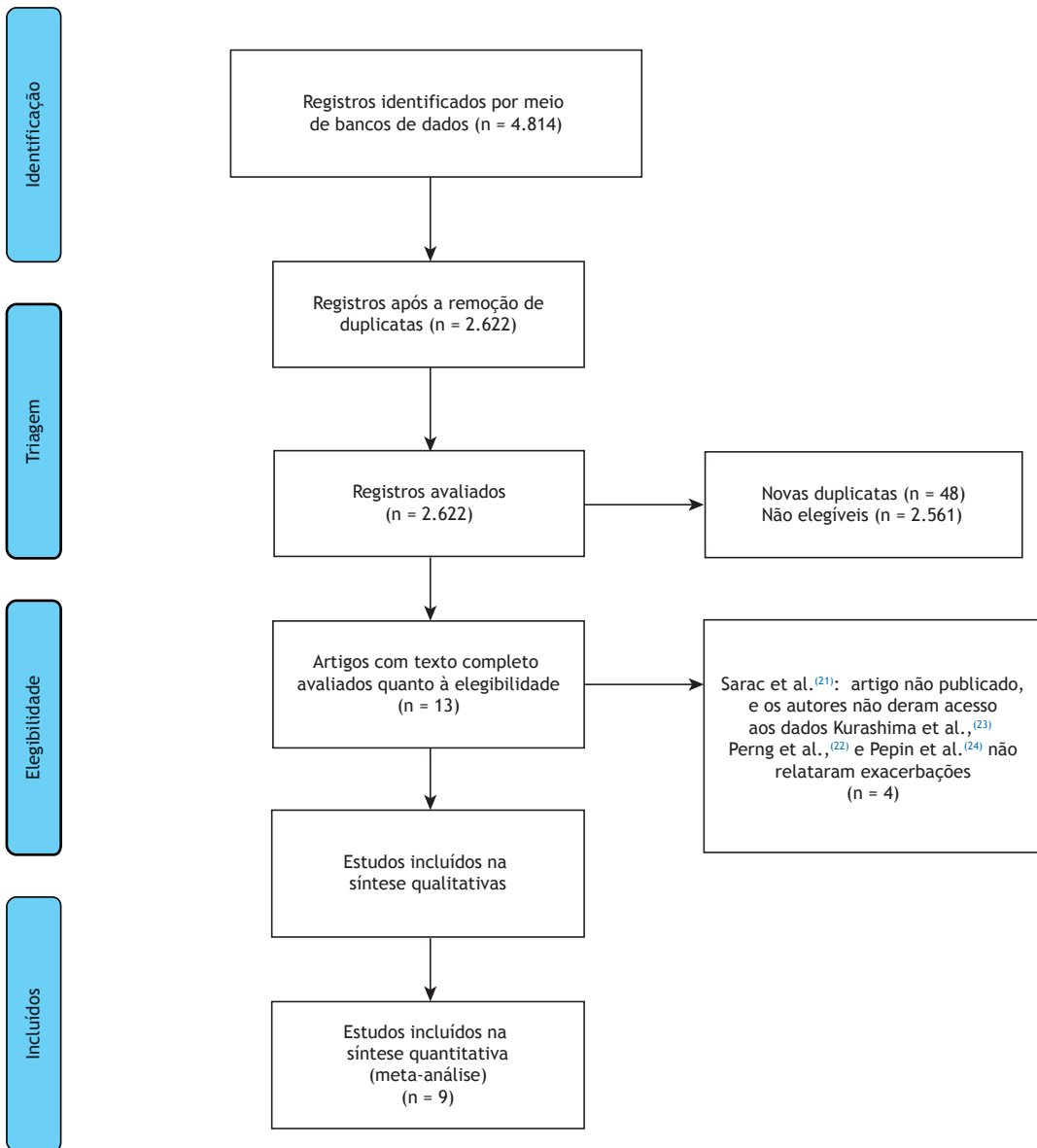


Figura 1. Fluxograma *Preferred Reporting Items for Systematic Review and Meta-Analysis Protocols* do processo de seleção de artigos.⁽¹⁸⁾

baixo e alto risco de viés mostrou menor efeito do tratamento no grupo com alto risco de viés (Figura 3).

- Número de participantes que apresentaram pelo menos uma exacerbação

Foram incluídos oito estudos (n = 17.120 participantes). Os pacientes tratados com LAMAs apresentaram menor risco de exacerbação do que aqueles tratados com LABAs (RR = 0,90; IC95%: 0,87-0,94; p < 0,00001), conforme estimado pelo modelo de efeitos fixos, sem evidências de heterogeneidade (I² = 0%; Figura 4). A análise de subgrupos baseada no histórico de exacerbações frequentes é apresentada na Figura 4. No subgrupo de pacientes sem exacerbações frequentes (RR = 0,92; IC95%: 0,81-1,04; p = 0,19),^(25-29,31) não houve diferença significativa entre LAMAs e

LABAs quanto à taxa de exacerbações. Na análise de subgrupos dos estudos que incluíram pacientes com exacerbações frequentes,^(16,17,30) a taxa de exacerbações foi significativamente diferente entre os grupos que favoreceram LAMAs (RR = 0,90; IC95%: 0,86-0,94; p < 0,00001). O NNT global com LAMAs para evitar uma exacerbação foi 29 e diminuiu para 24 quando foram considerados apenas os pacientes com exacerbações frequentes.

Desfechos secundários

- Hospitalizações

Seis estudos,^(16,17,26,27,30,31) com 13,899 participantes, relataram o número de pacientes que tiveram pelo menos uma hospitalização relacionada com

Tabela 1. Características dos estudos selecionados.^a

Autor principal	Ano	Homens, %		Idade, anos		Histórico de tabagismo, anos		Duração da DPOC, anos		VEF ₁ %		VEF ₁ /CVF%	
		LAMA	LABA	LAMA	LABA	LAMA	LABA	LAMA	LABA	LAMA	LABA	LAMA	LABA
Brusasco et al. ⁽²⁵⁾	2003	77,4	75,0	63,8 (8,0)	64,1 (8,5)	44,1 (22,9)	44,8 (24,1)	9,0 (7,3)	9,9 (8,0)	39,2 (11,6)	37,7 (11,7)	43,7 (9,7)	42,3 (9,5)
Briggs et al. ⁽²⁶⁾	2005	65	68	64,2 (8,6)	64,6 (7,8)	55,6 (29,6)	56,1 (27,9)	9,4 (6,5)	9,4 (6,8)	37,7 (11,9)	37,7 (12,2)	43,7 (10,0)	43 (9,7)
Buhl et al. ⁽²⁹⁾	2011	67	70	63,4 (8,3)	63,6 (8,6)	41,8 (19,8)	43,2 (20,9)	7,0 (6,0)	7,0 (6,3)	54,3 (12,8)	54,6 (12,8)	51,2 (9,4)	51,0 (9,4)
Decramer et al. ⁽¹⁷⁾	2013	76	78	64	64	43,2 (23,9)	42,8 (23,8)	6,6 (5,4)	7,0 (5,7)	40,7 (6,1)	40,2 (6,0)	46,5 (9,8)	46,0 (9,7)
Donohue et al. ⁽²⁸⁾	2002	74	75	64,5 (7,9)	64,6 (8,1)	47 (25)	48 (26)	9,2 (7,8)	10,4 (8,2)	NR	NR	43,6 (9,8)	42,0 (9,5)
Vogelmeier et al. ⁽²⁷⁾	2008	79,2	75,7	63,4 (9,5)	61,8 (8,8)	38,6 (19,3)	35,4 (18,0)	6,9 (6,3)	7,0 (6,0)	51,6 (11,2)	51,6 (10,6)	54,4 (9,6)	54,6 (10,2)
Vogelmeier et al. ⁽³⁰⁾	2013	74,4	74,9	62,9 (9,0)	62,8 (9,0)	38,8 (20,0)	37,8 (19,2)	8,0 (6,7)	7,9 (6,5)	49,2 (13,3)	49,4 (13,1)	52,5 (10,8)	52,4 (11,2)
Singh et al. ⁽³¹⁾	2014	66,5	66,4	63,1 (8,2)	63,4 (7,8)	NI	NI	NI	NI	53,6 (13,0)	54,5 (13,2)	NI	NI
Wedzicha et al. ⁽¹⁶⁾	2008	84	81	65	64	39,5	41,3	NR	NR	39,4	39,1	NR	NR

LAMA: *long-acting muscarinic antagonist* (antagonista muscarínico de longa duração); LABA: *long-acting β_2 agonist* (β_2 -agonista de longa duração); NR: não realizado; e NI: não informado. ^aValores expressos em forma de média (dp), exceto onde indicado.

Tabela 2. Intervenções dos estudos.

Autor principal	Ano	Participantes, n		Tipo de análise	Intervenção LAMA	Controle LABA	Tempo de acompanhamento, semanas
		LAMA	LABA				
Brusasco et al. ⁽²⁵⁾	2003	402	405	IDT	Tiotrópio, 18 μ g	Salmeterol, 50 μ g	24
Briggs et al. ⁽²⁶⁾	2005	308	300	IDT	Tiotrópio, 18 μ g	Salmeterol, 50 μ g	12
Buhl et al. ⁽²⁹⁾	2011	799	794	IDT	Tiotrópio, 18 μ g	Indacaterol, 150 μ g	12
Decramer et al. ⁽¹⁷⁾	2013	1.689	1.693	Por protocolo	Tiotrópio, 18 μ g	Indacaterol, 150 μ g	52
Donohue et al. ⁽²⁸⁾	2010	415	416	IDT	Tiotrópio, 18 μ g	Indacaterol, 150 μ g	26
Vogelmeier et al. ⁽²⁷⁾	2014	385	384	IDT	Aclidínio, 400 μ g	Formoterol, 12 μ g	24
Vogelmeier et al. ⁽³⁰⁾	2008	221	210	IDT	Tiotrópio, 18 μ g	Formoterol, 12 μ g	24
Singh et al. ⁽³¹⁾	2013	3.707	3.669	IDT	Tiotrópio, 18 μ g	Salmeterol, 50 μ g	52
Wedzicha et al. ⁽¹⁶⁾	2008	665	658	IDT	Tiotrópio, 18 μ g	Salmeterol, 50 μ g + propionato de fluticasona, 500 μ g	104

LAMA: *long-acting muscarinic antagonist* (antagonista muscarínico de longa duração); LABA: *long-acting β_2 agonist* (β_2 -agonista de longa duração); e IDT: intenção de tratar.

exacerbação da DPOC. Os pacientes tratados com LAMAs apresentaram menor risco de hospitalização em comparação com aqueles tratados com LABAs (RR = 0,78; IC95%: 0,69-0,87; $p < 0,0001$; Figura 5). O coeficiente *I*² mostrou baixa heterogeneidade (42%), o que foi completamente explicado quando consideramos apenas os estudos que incluíram pacientes com exacerbações frequentes.^(16,17,30)

- Mortalidade

Oito estudos, com 16.746 participantes, relataram o número de óbitos em cada grupo.^(16,17,25,26,28-31) Nenhum dos eventos esteve relacionado com os medicamentos investigados. Não houve diferença significativa entre os grupos de tratamento quanto ao número de óbitos (RR = 1,00; IC95%: 0,79-1,27; Figura 5).

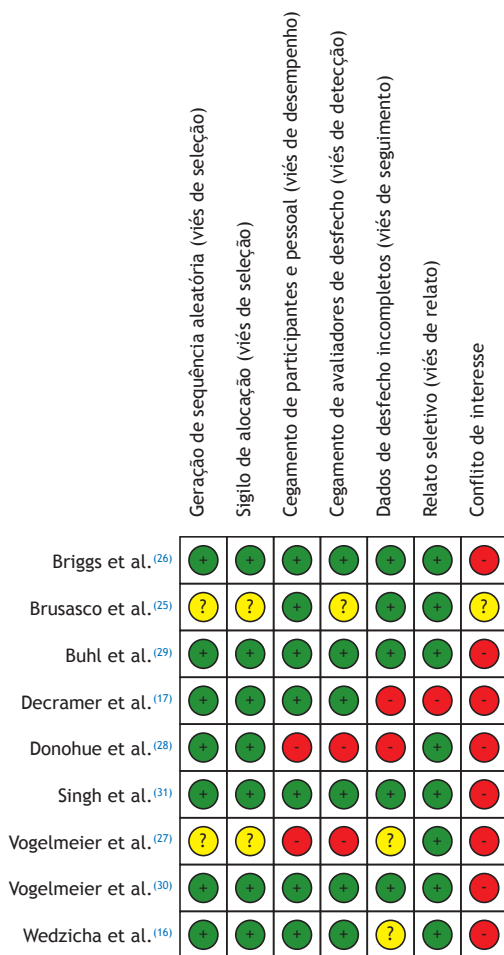
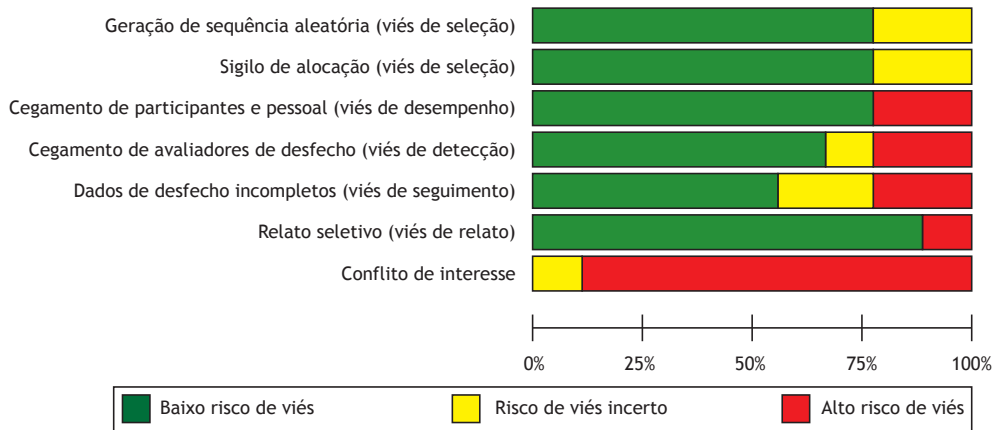


Figura 2. Risco de viés nos estudos incluídos.

- Eventos adversos sérios

Cinco ensaios, com 13.738 participantes, relataram efeitos adversos graves.^(16,17,28,30,31) O risco de efeitos adversos graves foi significativamente menor nos pacientes que usaram LAMAs do que nos que usaram LABAs (RR = 0,91; IC95%: 0,84-0,97; p = 0,0007; Figura 5). Os principais efeitos adversos graves relatados foram complicações respiratórias, tais como piora da DPOC e pneumonia, seguidas de distúrbios cardíacos.

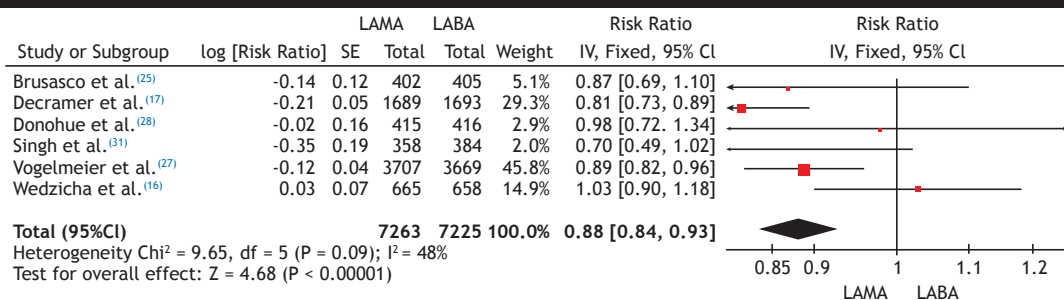
- Viés de publicação

As análises com os testes de Harbord e Peter (p = 0,4716 e p = 0,2585, respectivamente) e o gráfico de funil com contorno melhorado (Anexo 2) não forneceram evidências de viés de publicação.

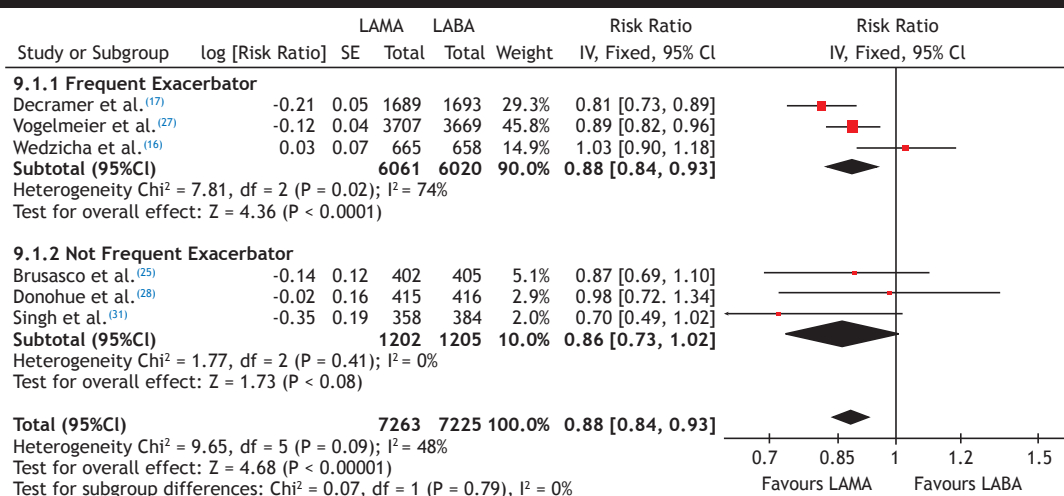
- GRADE

A avaliação pelo método GRADE incluiu três desfechos: taxa de exacerbações, número de pessoas

Razão de taxas – global



Razão de taxas – subgrupo com exacerbações frequentes



Razão de taxas – subgrupo com risco de viés

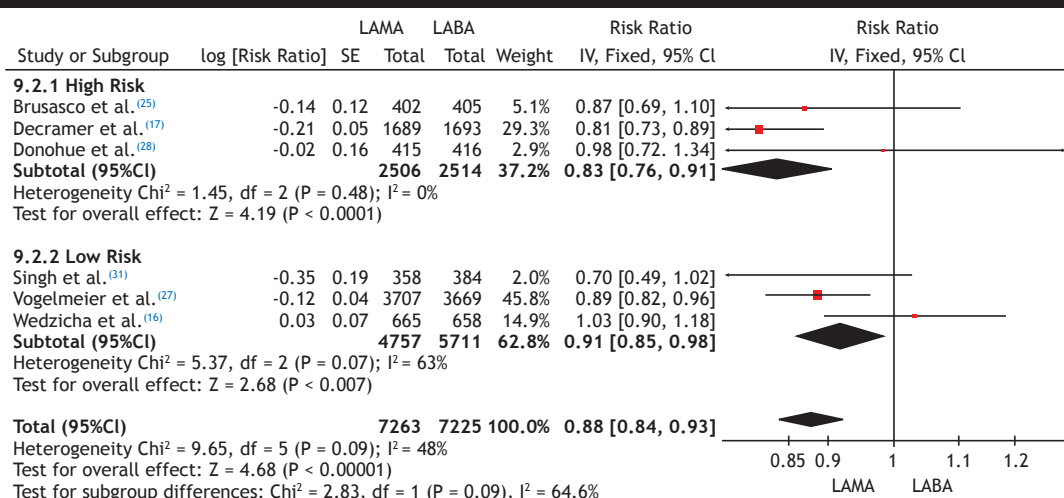


Figura 3. Razão de taxas – global e subgrupos.

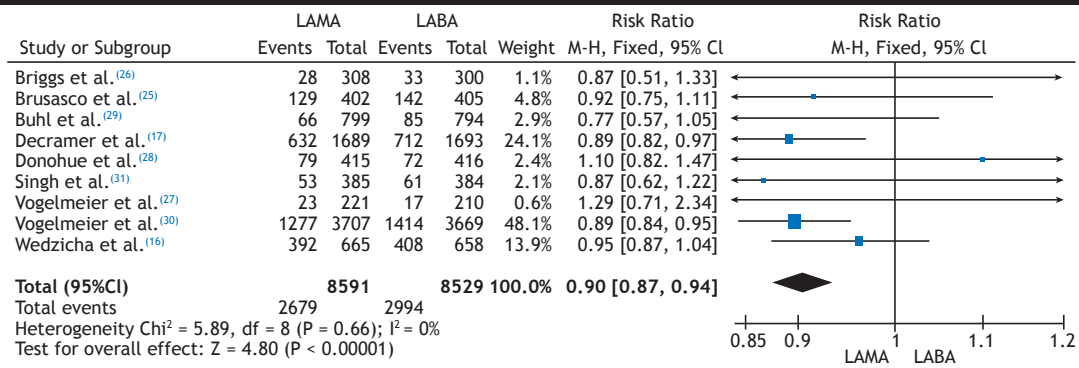
com uma ou mais exacerbações e número/duração de hospitalizações. A qualidade geral das evidências foi moderada para todos os desfechos (Anexo 3).

DISCUSSÃO

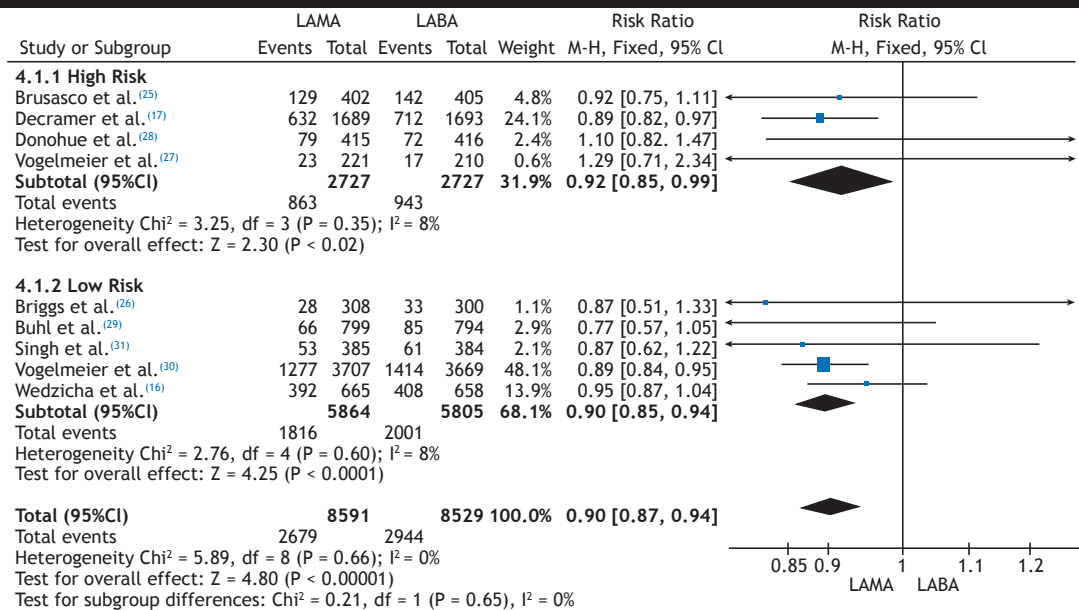
A presente revisão sistemática e meta-análise revelou uma redução de 12% na taxa de exacerbações em

pacientes em tratamento com LAMAs em comparação com aqueles em tratamento com LABAs, além de uma redução de 10% no número de pacientes que apresentaram pelo menos um episódio de exacerbação durante o período de acompanhamento. O tratamento com LAMAs reduziu significativamente o número de hospitalizações em virtude de exacerbações da DPOC (com diminuição de 22% do RR), além de ter

Pacientes com pelo menos uma exacerção – global



Subgrupo com risco de viés



Subgrupo com exacerções frequentes

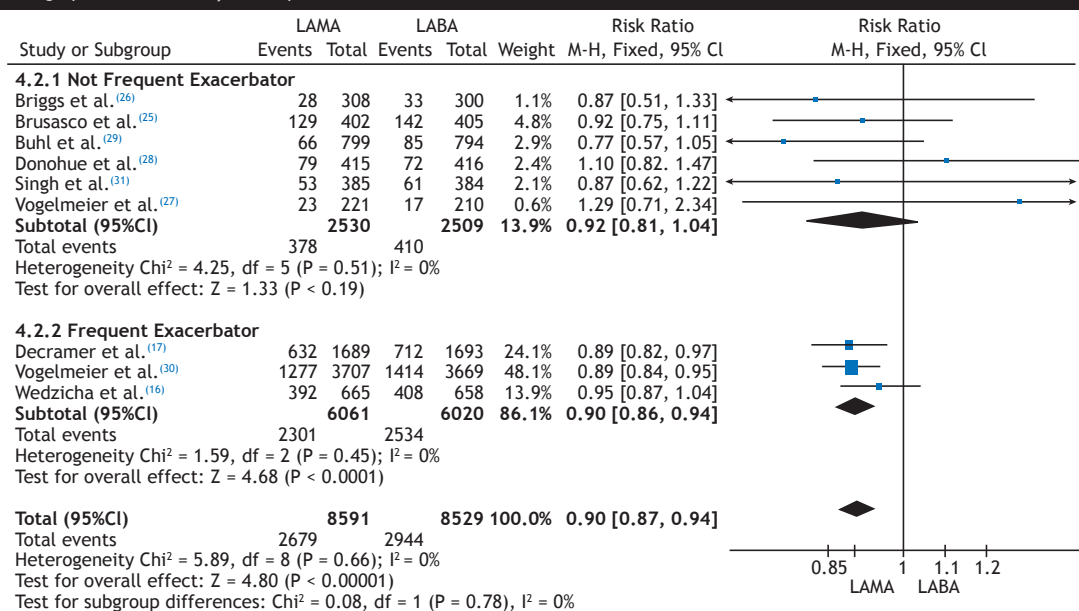


Figura 4. Proporção de pacientes com pelo menos uma exacerção e subgrupos.

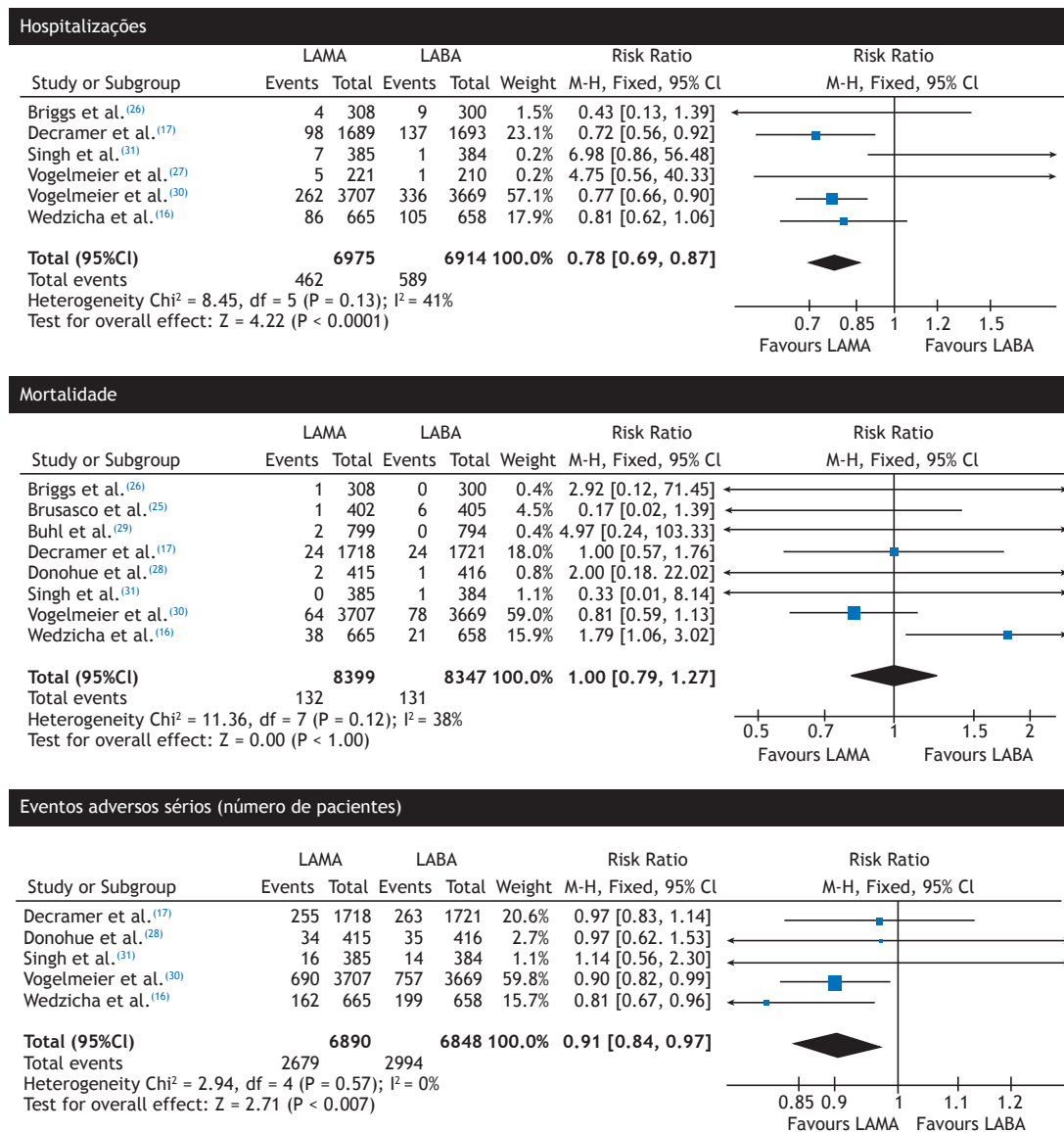


Figura 5. Desfechos secundários.

resultado em redução significativa (de 9%) do RR de efeitos adversos graves. No entanto, o tratamento com LAMAs não alterou significativamente a mortalidade.

Os resultados da presente meta-análise basearam-se em ECCA pareados (*head to head*). Embora uma revisão anterior tenha avaliado esses dois tipos de tratamento para DPOC,⁽¹²⁾ não relatou nem razão de taxa de exacerbações nem viés de publicação, e o efeito do tratamento em um subgrupo de pacientes com exacerbações frequentes não foi considerado. Os estudos incluídos na presente revisão apresentaram um grande número de eventos, grande amostra, baixo risco de viés e baixa heterogeneidade, resultando em achados cuja consistência e precisão são altas.

Exacerbações e hospitalizações são desfechos importantes⁽²⁰⁾ que são cruciais para a tomada de decisões. As evidências resumidas na presente revisão indicam que o tratamento com LAMAs tem vantagens

significativas sobre o tratamento com LABAs; no entanto, a magnitude do efeito é provavelmente fonte de debate contínuo. Embora já se tenha sugerido que a diferença clinicamente importante mínima para a taxa de exacerbações seja de 22%,⁽³³⁾ a falta de uma definição uniforme de exacerbação, a falta de classificação da gravidade e a subnotificação das exacerbações tornam difícil estabelecer uma diferença clinicamente importante mínima válida.⁽³⁴⁾

Em virtude da variação sazonal, a avaliação da frequência das exacerbações exige períodos de acompanhamento de pelo menos 1 ano.⁽³⁵⁾ Em longo prazo, a probabilidade de exacerbações frequentes no futuro é alta em pacientes com exacerbações frequentes anteriores.^(36,37) A presente revisão incluiu estudos com pacientes com baixa probabilidade de exacerbações e com menos de 1 ano de acompanhamento. Portanto, isso explica por que o efeito estimado do tratamento

não foi significativo na análise de subgrupos de estudos que incluíram pacientes com DPOC com exacerbações infrequentes.

Corticosteroides inalatórios usados isoladamente ou com LABAs reduzem a inflamação das vias aéreas (detectada por biópsia endobrônquica),^(38,39) resultando em redução do risco de exacerbações.⁽⁴⁰⁾ Um dos estudos incluídos na análise comparou um LAMA à associação medicamentosa de LABA e corticosteroide inalatório.⁽¹⁶⁾ A inclusão desse estudo na síntese dos dados comprometeu os resultados da razão da taxa de exacerbações no tocante à heterogeneidade. No entanto, o comprometimento do efeito global após a exclusão desse estudo foi pequeno, com redução de 0,2 da razão de taxas e de 0,1 do número de exacerbações, o que fez com que os autores decidissem manter o estudo na análise.

As definições de exacerbação e gravidade da exacerbação precisam ser padronizadas. Há uma definição baseada em sintomas que usa um complexo de sintomas respiratórios agravados para definir exacerbação, e há uma definição baseada em eventos que requer uma intervenção terapêutica ou uma mudança na utilização de serviços de saúde.⁽³²⁾ Esta última abordagem tem parâmetros mais objetivos e mais facilmente medidos, mas pode resultar em subnotificação de episódios de exacerbação leve,^(34,41,42) o que pode ser uma fonte de viés, já que nem todos os estudos incluíram diários de sintomas para relatar exacerbações. O julgamento cego dos eventos de exacerbação por um comitê de arbitragem pode ajudar a classificar as exacerbações da DPOC.⁽⁴³⁾ Os ECCA incluídos aqui não empregaram esses comitês de julgamento cego. Isso torna as informações dependentes de investigadores individuais, o que pode ser duvidoso.

As taxas de exacerbações podem ser influenciadas por uma pequena minoria de pacientes que apresentaram múltiplos eventos de exacerbação. A medida de síntese estatística é a razão de taxas. A melhor abordagem estatística para avaliar essa razão é uma abordagem ponderada que ajusta a razão de acordo com a assimetria do tempo de acompanhamento,

produzindo uma estimativa imparcial.⁽⁴⁴⁾ Os autores dos estudos examinados na presente revisão usaram uma abordagem estatística ponderada das taxas de exacerbações,^(16,17,28,30) o que aumenta a confiabilidade desse achado.

A avaliação dos desfechos pelo método GRADE incluiu a taxa de exacerbações (qualidade moderada), o número de pessoas que apresentaram uma ou mais exacerbações (qualidade moderada) e hospitalizações (qualidade moderada). Não diminuimos ainda mais o risco de viés, porque a maioria dos ECCA apresentava baixo risco de viés (segundo a avaliação por meio da Ferramenta de Risco de Viés da Cochrane), embora tenha havido alguma confusão em alguns pequenos ECCA no tocante à randomização, sigilo de alocação e viés de seguimento.

Os achados da presente revisão estão de acordo com os de uma revisão anterior,⁽¹²⁾ na qual se relatou que LAMAs reduziram o número de pacientes que apresentaram exacerbação, com efeito estimado semelhante. No entanto, a razão de taxa de exacerbações não foi relatada, ao passo que a presente revisão demonstrou que o tratamento com LAMAs reduziu a taxa de exacerbações. Embora esse desfecho tenha apresentado heterogeneidade, ela pôde ser explicada.

Levando-se em conta que a DPOC é uma doença crônica e prevalente,^(5,6) as decisões sobre qual medicamento deve ser recomendado devem levar em conta o relativamente grande NNT para evitar uma exacerbação. Além disso, são necessários estudos que se concentrem na relação entre custo e eficácia para orientar a tomada de decisões nos sistemas públicos de saúde.

Os principais achados desta revisão sistemática e meta-análise foram que LAMAs, em comparação com LABAs, reduziram significativamente o número de pacientes com DPOC com episódios de exacerbação, bem como o número de exacerbações por ano, o número de hospitalizações em virtude de exacerbações da doença e o número de efeitos adversos graves.

REFERÊNCIAS

1. Initiative for Chronic Obstructive Lung Disease—GOLD [homepage on the Internet]. Bethesda: Global Initiative for Chronic Obstructive Lung Disease [cited 2016 Mar 17]. Global Strategy for the Diagnosis, Management and Prevention of COPD 2016. Available from: www.goldcopd.org
2. Halbert RJ, Natoli JL, Gano A, Badamgarav E, Buist AS, Manino DM. Global burden of COPD: systematic review and meta-analysis. *Eur Respir J*. 2006;28(3):523-32. <https://doi.org/10.1183/09031936.06.0124605>
3. Halbert RJ, Isonaka S, George D, Iqbal A. Interpreting COPD prevalence estimates: what is the true burden of disease? *Chest*. 2003;123(5):1684-92. <https://doi.org/10.1378/chest.123.5.1684>
4. Centers for Disease Control and Prevention (CDC). Chronic obstructive pulmonary disease among adults—United States, 2011. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep*. 2012;61(46):938-43.
5. Venezas AM, Perez-Padilla R, Jardim JR, Muiño A, Lopez MV, Valdivia G, et al. Chronic obstructive pulmonary disease in five Latin American cities (the PLATINO study): a prevalence study. *Lancet*. 2005;366(9500):1875-81. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(05\)67632-5](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(05)67632-5)
6. Brasil. Ministério da Saúde. Departamento de Informática do Sistema Único de Saúde—DATASUS [homepage on the Internet]. Brasília: o Ministério [cited 2016 Mar 17]; Doenças Respiratórias Crônicas; 2010. Available from: <http://www2.datasus.gov.br/DATASUS/index>
7. Celli BR, Barnes PJ. Exacerbations of chronic obstructive pulmonary disease. *Eur Respir J*. 2007;29(6):1224-38. Review. Erratum in: *Eur Respir J*. 2007;30(2):401. <https://doi.org/10.1183/09031936.00109906>
8. Soler-Cataluña JJ, Martínez-García MA, Román Sánchez P, Sakedo E, Navarro R, Ochando R. Severe acute exacerbations and mortality in patients with chronic obstructive pulmonary disease. *Thorax*. 2005;60(11):925-31. <https://doi.org/10.1136/thx.2005.040527>
9. Calverley PM, Anderson JA, Celli B, Ferguson GT, Jenkins C, Jones PW, et al. Salmeterol and fluticasone propionate and survival in chronic obstructive pulmonary disease. *N Engl J Med*. 2007;356(8):775-89. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa063070>

10. Tashkin DP, Celli BR, Senn S, Burkhart D, Kesten S, Menjoge S, et al. A 4-year trial of tiotropium in chronic obstructive pulmonary disease. *N Engl J Med.* 2008;359(15):1543-54. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa0805800>
11. Criner GJ, Bourbeau J, Diekemper RL, Ouellette DR, Goodridge D, Hernandez P, et al. Prevention of acute exacerbations of COPD: American College of Chest Physicians and Canadian Thoracic Society Guideline. *Chest.* 2015;147(4):894-942. <https://doi.org/10.1378/chest.14-1676>
12. Chong J, Karner C, Poole P. Tiotropium versus long-acting beta-agonists for stable chronic obstructive pulmonary disease. *Cochrane Database Syst Rev.* 2012;(9):CD009157. <https://doi.org/10.1002/14651858.cd009157.pub2>
13. US Food and Drug Administration. Department of Health and Human Services [homepage on the Internet] Silver Spring, MD: the Department [cited 2016 Mar 17]. Supplement Approval—Tudorza Pressair (aclidinium bromide inhalation powder); 2012. [Adobe Acrobat document, 3p.]. Available from: https://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/applletter/2014/202450Orig1s002tr.pdf
14. European Medicines Agency [homepage on the Internet]. London: European Medicine Agency [cited 2016 Mar 17]; Onbrez Breezhaler—indacaterol; [about 2 screens]. Available from: http://www.ema.europa.eu/ema/index.jsp?curl=pages/medicines/human/medicines/001114/human_med_001219.jsp&url=menus/medicines/medicines.jsp&mid=WC0b01ac058001d124
15. Buhl R, Banerji D. Profile of glycopyrronium for once-daily treatment of moderate-to-severe COPD. *Int J Chron Obstruct Pulmon Dis.* 2012;7:729-41. <https://doi.org/10.2147/COPD.S36001>
16. Wedzicha JA, Calverley PM, Seemungal TA, Hagan G, Ansari Z, Stockley RA, et al. The prevention of chronic obstructive pulmonary disease exacerbations by salmeterol/fluticasone propionate or tiotropium bromide. *Am J Respir Crit Care Med.* 2008;177(1):19-26. <https://doi.org/10.1164/rccm.200707-9730C>
17. Decramer ML, Chapman KR, Dahl R, Frith P, Devouassoux G, Fritscher C, et al. Once-daily indacaterol versus tiotropium for patients with severe chronic obstructive pulmonary disease (INVIGORATE): a randomised, blinded, parallel-group study. *Lancet Respir Med.* 2013;1(7):524-33. [https://doi.org/10.1016/S2213-2600\(13\)70158-9](https://doi.org/10.1016/S2213-2600(13)70158-9)
18. Moher D, Shamseer L, Clarke M, Ghersi D, Liberati A, Petticrew M, et al. Preferred reporting items for systematic review and meta-analysis protocols (PRISMA-P) 2015 statement. *Syst Rev.* 2015;4:1. <https://doi.org/10.1186/2046-4053-4-1>
19. Higgins JPT, Green S, editors. *Cochrane Handbook for Systematic Reviews of Interventions* Version 5.1.0 [updated March 2011]. The Cochrane Collaboration, 2011. Available from <http://handbook.cochrane.org>
20. Schünemann H, Brożek J, Guyatt G, Oxman A, editors. *GRADE Handbook. Handbook for grading the quality of evidence and the strength of recommendations using the GRADE approach.* [updated October 2013]. Available from http://gdt.guidelinedevelopment.org/central_prod/_design/client/handbook/handbook.html
21. Sarac P, Sayiner A. Comparison of the efficacy and safety of long-acting anticholinergic and a combination of inhaled steroids and long-acting beta-2 agonist in moderate chronic obstructive pulmonary disease. *Eur Respir J.* 2013;42:P4143.
22. Pong DW, Tao CW, Su KC, Tsai CC, Liu LY, Lee YC. Anti-inflammatory effects of salmeterol/fluticasone, tiotropium/fluticasone or tiotropium in COPD. *Eur Respir J.* 2009;33(4):778-84. <https://doi.org/10.1183/09031936.00115308>
23. Kurashima K, Hara K, Yoneda K, Kanauchi T, Kagiyama N, Tokunaga D, et al. Changes in lung function and health status in patients with COPD treated with tiotropium or salmeterol plus fluticasone. *Respirology.* 2009;14(2):239-44. <https://doi.org/10.1111/j.1440-1843.2008.01452.x>
24. Pepin JL, Cockcroft JR, Midwinter D, Sharma S, Rubin DB, Andreas S. Long-acting bronchodilators and arterial stiffness in patients with COPD: a comparison of fluticasone furoate/vilanterol with tiotropium. *Chest.* 2014;146(6):1521-30. <https://doi.org/10.1378/chest.13-2859>
25. Brusasco V, Hodder R, Miravittles M, Korducki L, Towse L, Kesten S. Health outcomes following treatment for 6 months with once daily tiotropium compared with twice daily salmeterol in patients with COPD. *Thorax.* 2003;58(5):399-404. Erratum in: *Thorax.* 2005;60(2):105. <https://doi.org/10.1136/thorax.58.5.399>
26. Briggs DD Jr, Covelli H, Lapidus R, Bhattacharya S, Kesten S, Cassino C. Improved daytime spirometric efficacy of tiotropium compared with salmeterol in patients with COPD. *Pulm Pharmacol Ther.* 2005;18(6):397-404. <https://doi.org/10.1016/j.pupt.2005.02.013>
27. Vogelmeier C, Kardos P, Harari S, Gans SJ, Stenglein S, Thirlwell J. Formoterol mono- and combination therapy with tiotropium in patients with COPD: a 6-month study. *Respir Med.* 2008;102(11):1511-20. <https://doi.org/10.1016/j.rmed.2008.07.020>
28. Donohue JF, Fogarty C, Lötvall 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(2):155-62. <https://doi.org/10.1164/rccm.200910-1500OC>
29. Buhl R, Dunn LJ, Disdier C, Lassen C, Amos C, Henley M, et al. Blinded 12-week comparison of once-daily indacaterol and tiotropium in COPD. *Eur Respir J.* 2011;38(4):797-803. <https://doi.org/10.1183/09031936.00191810>
30. Vogelmeier C, Hederer B, Glaab T, Schmidt H, Rutten-van Mölken MP, Beeh KM, et al. Tiotropium versus salmeterol for the prevention of exacerbations of COPD. *N Engl J Med.* 2011;364(12):1093-1103. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa1008378>
31. Singh D, Jones PW, Bateman ED, Korn S, Serra C, Molins E, et al. Efficacy and safety of aclidinium bromide/formoterol fumarate fixed-dose combinations compared with individual components and placebo in patients with COPD (ACLIFORM-COPD): a multicentre, randomised study. *BMC Pulm Med.* 2014;14:178. <https://doi.org/10.1186/1471-2466-14-178>
32. Pauwvel R, Calverley P, Buist AS, Rennard S, Fukuchi Y, Stahl E, et al. COPD exacerbations: the importance of a standard definition. *Respir Med.* 2004;98(2):99-107. <https://doi.org/10.1016/j.rmed.2003.09.001>
33. Jones PW, Beeh KM, Chapman KR, Decramer M, Mahler DA, Wedzicha JA. Minimal clinically important differences in pharmacological trials. *Am J Respir Crit Care Med.* 2014;189(3):250-5. <https://doi.org/10.1164/rccm.201310-1863PP>
34. Cazzola M, MacNee W, Martinez FJ, Rabe KF, Franciosi LG, Barnes PJ, et al. Outcomes for COPD pharmacological trials: from lung function to biomarkers. *Eur Respir J.* 2008;31(2):416-69. <https://doi.org/10.1183/09031936.00099306>
35. Miravittles M, Ferrer M, Pont A, Zalacain R, Alvarez-Sala JL, Masa F, et al. Effect of exacerbations on quality of life in patients with chronic obstructive pulmonary disease: a 2 year follow up study. *Thorax.* 2004;59(5):387-95. <https://doi.org/10.1136/thx.2003.008730>
36. Donaldson GC, Seemungal TA, Patel IS, Lloyd-Owen SJ, Wilkinson TM, Wedzicha JA. Longitudinal changes in the nature, severity and frequency of COPD exacerbations. *Eur Respir J.* 2003;22(6):931-6. <https://doi.org/10.1183/09031936.03.00038303>
37. Gompertz S, Bayley DL, Hill SL, Stockley RA. Relationship between airway inflammation and the frequency of exacerbations in patients with smoking related COPD. *Thorax.* 2001;56(1):36-41. <https://doi.org/10.1136/thorax.56.1.36>
38. Gisyshi MJ, Hattotuwa KL, Barnes N, Jefferey PK. Effects of fluticasone propionate on inflammatory cells in COPD: an ultrastructural examination of endobronchial biopsy tissue. *Thorax.* 2002;57(9):799-803. <https://doi.org/10.1136/thorax.57.9.799>
39. Barnes NC, Qiu YS, Pavord ID, Parker D, Davis PA, Zhu J, et al. Antiinflammatory effects of salmeterol/fluticasone propionate in chronic obstructive lung disease. *Am J Respir Crit Care Med.* 2006;173(7):736-43. <https://doi.org/10.1164/rccm.200508-1321OC>
40. Spencer S, Calverley PM, Burge PS, Jones PW. Impact of preventing exacerbations on deterioration of health status in COPD. *Eur Respir J.* 2004;23(5):698-702. <https://doi.org/10.1183/09031936.04.00121404>
41. Donaldson GC, Seemungal TA, Patel IS, Lloyd-Owen SJ, Wilkinson TM, Wedzicha JA. Longitudinal changes in the nature, severity and frequency of COPD exacerbations. *Eur Respir J.* 2003;22(6):931-6. <https://doi.org/10.1183/09031936.03.00038303>
42. Miravittles M, Murio C, Guerrero T, Gisbert R; DAFNE Study Group. Decisiones sobre Antibioticoterapia y Farmacoeconomía en la EPOC. Pharmacoeconomic evaluation of acute exacerbations of chronic bronchitis and COPD. *Chest.* 2002;121(5):1449-55. <https://doi.org/10.1378/chest.121.5.1449>
43. Aaron SD, Fergusson D, Marks GB, Suissa S, Vandemheen KL, Doucette S, et al. Counting, analysing and reporting exacerbations of COPD in randomised controlled trials. *Thorax.* 2008;63(2):122-8. <https://doi.org/10.1136/thx.2007.082636>
44. Suissa S. Statistical treatment of exacerbations in therapeutic trials of chronic obstructive pulmonary disease. *Am J Respir Crit Care Med.* 2006;173(8):842-6. <https://doi.org/10.1164/rccm.200508-1338PP>