

Efeito agudo do indacaterol mais tiotrópio versus formoterol mais tiotrópio sobre hiperinsuflação pulmonar (Estudo EFINTH) na DPOC: protocolo de estudo para um ensaio randomizado

Acute effect of indacaterol plus tiotropium versus formoterol plus tiotropium on lung hyperinflation (EFINTH study) in COPD: study protocol for a randomized trial

Charleston Ribeiro Pinto¹

Farmacêutico, doutorando do Programa de Pós-graduação em Medicina e Saúde da Universidade Federal da Bahia (UFBA). Professor Assistente do Departamento de Química e Exatas da Universidade Estadual do Sudoeste da Bahia (UESB). Jequié, BA.

Isabella Amorim Galvão

Farmacêutica do Hospital Martagão Gesteira. Salvador, BA.

Lindemberg Assunção Costa

Farmacêutico, mestre em Medicina e Saúde. Professor Assistente do Departamento do Medicamento da Faculdade de Farmácia da Universidade Federal da Bahia (UFBA). Salvador, BA. Chefe do Setor Terapêutico do Complexo Hospitalar Universitário Professor Edgard Santos. Salvador, BA.

Priscila Moreira Cerqueira de Oliveira

Farmacêutica do Complexo Hospitalar Universitário Professor Edgard Santos da Universidade Federal da Bahia (UFBA). Salvador, BA.

Aramis Tupiná Alcântara de Moreira

Farmacêutica do Complexo Hospitalar Universitário Professor Edgard Santos da Universidade Federal da Bahia (UFBA). Salvador, BA.

Resumo: *Introdução:* Apesar da larga disponibilidade de β_2 agonistas de longa ação e anticolinérgicos de longa ação, isolados ou em combinações em doses fixas, para tratamento de manutenção da doença pulmonar obstrutiva crônica (DPOC), dados de ensaios clínicos de comparação direta de diferentes esquemas de terapias duplas são escassos. O indacaterol é β_2 agonista de ação ultra-longa recentemente lançado no mercado brasileiro que demonstrou reduzir significativamente a hiperinsuflação pulmonar em portadores de DPOC. *Objetivo:* Avaliar o efeito agudo do indacaterol (150 mcg) mais tiotrópio (5 mcg) versus formoterol (12 mcg) mais tiotrópio (5 mcg) sobre a hiperinsuflação pulmonar (Estudo EFINTH) em pacientes com DPOC. *Métodos:* Ensaio clínico randomizado, exploratório, aberto, fase IV, cruzado, de 2 períodos. Um total de 30 portadores de DPOC moderada a grave, sintomáticos, serão recrutados em um Ambulatório de Referência, em Salvador, Bahia. A espirometria e os volumes pulmonares serão mensurados antes e após 5, 30, 60, 120 e 240 min a administração dos esquemas de terapia dupla. O desfecho primário é o pico da capacidade inspiratória (CI). A área sobre a curva em 4 h para CI, volume expiratório forçado no primeiro segundo (VEF₁) e capacidade vital forçada (CVF) serão os desfechos secundários. *Conclusões:* Este estudo pretende explorar o efeito de dois esquemas de terapia dupla sobre a redução da CI em pacientes com DPOC e, dessa forma, fornecer dados para a concepção e implementação de estudos de eficácia em larga escala e em longo prazo.

Palavras-chave: DPOC; broncodilatadores; hiperinsuflação pulmonar; indacaterol; tiotrópio; formoterol.

Abstract: *Introduction:* Despite the wide availability of long-acting beta2-agonists and long-acting anticholinergics, isolated or in fixed-dose combinations, for maintenance treatment of chronic obstructive pulmonary disease (COPD), data of head-to-head comparative trial of different regimens of dual therapies are scarce. Indacaterol is a ultra-long-acting beta2-agonist recently launched in the Brazilian market that has been shown to significantly reduce the lung hyperinflation in COPD patients. *Objective:* To evaluate acute effect of indacaterol (150 mcg) plus tiotropium (5 mcg) versus formoterol (12 mcg) plus tiotropium (5 mcg) on lung hyperinflation (EFINTH study) in patients with COPD. *Methods:* Randomized, open-label, phase IV, 2-periods, crossover trial. A total of 30 patients with moderate-to-severe COPD, symptomatic, will be recruited at a Reference Outpatient Clinic in Salvador, state of Bahia, Brazil. Spirometry and lung volumes were measured before and 5, 30, 60, 120 and 240 min after administration of dual therapy regimens. The primary outcome of this study is peak inspiratory capacity (IC). The area on the 4-h curve for IC, 1-s forced expiratory volume (FEV₁) and forced vital capacity (FVC). *Conclusions:* This study aims to explore the effect of two dual therapy regimens on reduction of lung hyperinflation in patients with COPD and, thus, provides data for design and implementation of large-scale and long-term efficacy studies.

Keywords: COPD; bronchodilators; lung hyperinflation; indacaterol; tiotropium; formoterol.

¹ charlestonribeiro@gmail.com

Antônio Carlos Moreira Lemos

Médico, doutor em Medicina e Saúde.
Professor Titular da Faculdade de
Medicina da Universidade Federal da
Bahia (UFBA). Superintendente do
Complexo Hospitalar Universitário
Professor Edgard Santos. Salvador, BA.

Eduardo Martins Netto

Médico, doutor em Medicina e Saúde.
Professor do Programa de Pós-graduação
em Medicina e Saúde da Universidade
Federal da Bahia (UFBA). Salvador, BA.

Introdução

A doença pulmonar obstrutiva crônica (DPOC) é uma enfermidade respiratória progressiva de elevado impacto social e econômico.¹ Estima-se que cerca de 3 milhões de mortes foram causadas pela DPOC em todo mundo em 2015, sendo que mais de 90% destas ocorrem em países de baixa e média renda.² No Brasil, a prevalência da doença entre indivíduos com idade superior a 40 anos foi estimada em 15,8%.³ A DPOC foi responsável por mais de 123.000 hospitalizações no Sistema Único de Saúde somente no ano de 2015, com custo aproximado de 105 milhões de reais.⁴

Os broncodilatadores inalatórios possuem um papel central no tratamento da DPOC.^{1,5,6} A terapia combinada de um *long-acting* β_2 agonist (LABA, β_2 -agonista de longa duração) com *long-acting* anticholinergic (LAMA, anticolinérgico de longa duração) é recomendada como opção terapêutica alternativa para pacientes cuja doença não é bem gerenciada com a monoterapia broncodilatadora.^{1,5,6} Achados reforçam a ideia de que broncodilatadores com mecanismos de ação diferentes podem melhorar a eficácia no manejo dos sintomas e diminuir o risco de eventos adversos comparados ao aumento de dose de um agente isolado.⁷⁻⁹ Adicionalmente, evidências de estudos prospectivos tem demonstrado significativa melhora na função pulmonar da combinação em dose fixa LABA/LAMA comparada aos seus monocomponentes ou a outro LAMA.¹⁰⁻¹²

Recentemente, os LABAs de ação ultralonga (ultra-LABAs) com ação terapêutica de 24 horas foram lançados no mercado brasileiro. O primeiro aprovado para o tratamento da DPOC foi o indacaterol, que demonstrou reduzir a hiperinsuflação pulmonar em comparação ao tiotrópio, apesar de ambos serem capazes de aumentar o volume expiratório forçado no primeiro segundo (VEF₁) dos pacientes.¹³ Beier *et al* também demonstrou que, embora ambos apresentassem efeitos similares sobre o VEF₁, o indacaterol foi superior ao obter aumento significativo na capacidade inspiratória (CI) comparada à dose recomendada de formoterol.¹⁴

Estudos comparando a eficácia broncodilatadora do indacaterol com o tiotrópio demonstraram superioridade em relação à monoterapia. O estudo de Mahler *et al* identificou que a associação de tiotrópio e indacaterol promovia aumento da CI e melhor broncodilatação em relação à monoterapia com tiotrópio.¹⁵ Em outro estudo, Rossi *et al* demonstraram que logo na primeira administração de indacaterol (150 μ g) houve aumento significativo da CI em pacientes com DPOC moderada e que esse efeito foi ligeiramente superior comparada a dose recomendada de tiotrópio.¹³

A hiperinsuflação pulmonar contribui para os sintomas de intolerância ao exercício, exacerbações agudas e de mortalidade na DPOC.¹⁶ Estudos têm demonstrado que índices relacionados a hiperinsuflação, como a capacidade inspiratória (CI), estão mais estreitamente relacionadas com a dispnéia que o VEF₁ ou a capacidade vital forçada (CVF).¹⁷ Embora o VEF₁ seja rotineiramente utilizado para avaliar resposta bron-

codilatadora, sabe-se que mudanças nesse parâmetro não tem sido suficientes para detectar respostas funcionais significativas a broncodilatadores, e, conseqüentemente, para avaliar impacto de um tratamento em um paciente com obstrução ao fluxo aéreo.^{7,17,18} Nesse sentido, outros parâmetros espirométricos, a exemplo da CI, podem ser relevantes na avaliação da resposta broncodilatadora, sobretudo em pacientes sintomáticos.¹⁹

Apesar da larga disponibilidade de LABAs e LAMAs, isolados ou em combinações em doses fixas, dados de ensaios clínicos de comparação direta de diferentes esquemas de terapias duplas são escassos.²⁰ Além disso, a maioria dos estudos que avaliaram o benefício dos esquemas de terapia dupla na DPOC tem utilizado o VEF₁ e a broncodilatação como desfechos primários.

O presente estudo piloto foi desenhado para comparar o efeito agudo do indacaterol mais tiotrópio em relação ao formoterol mais tiotrópio sobre a hiperinsuflação pulmonar em pacientes com DPOC moderada a grave sintomáticos.

Objetivos

O objetivo primário do estudo é avaliar o efeito da associação tiotrópio (5 mcg) e indacaterol (150

mcg) em comparação à associação tiotrópio (5 mcg) e formoterol (12 mcg) sobre o pico da CI em 4 horas após o tratamento.

Os objetivos secundários incluem avaliar o efeito da associação tiotrópio (5 mcg) e indacaterol (150 mcg) em comparação à associação tiotrópio (5 mcg) e formoterol (12 mcg) sobre:

- área sobre a curva (AUC) da CI em 4 horas após o tratamento (AUC_{0-4h} CI);
- pico do VEF₁ em 4 horas após o tratamento;
- área sobre a curva do VEF₁ em 4 horas após o tratamento (AUC_{0-4h} VEF₁); e
- área sobre a curva da capacidade vital forçada (CVF) durante 4 horas após o tratamento (AUC_{0-4h} CVF).

Método

Desenho do estudo

Ensaio clínico exploratório, aberto, randomizado, fase IV, cruzado, de 2 períodos (Figura 1). Os pacientes elegíveis serão randomizados na proporção de 1:1. O efeito dos esquemas de tratamentos sobre os desfechos será mensurado por espirometria serial durante 4 horas, obedecendo a seguinte ordem: pré-dose e 5 min, 30 min, 60 min, 120 min e 240 min pós-dose.

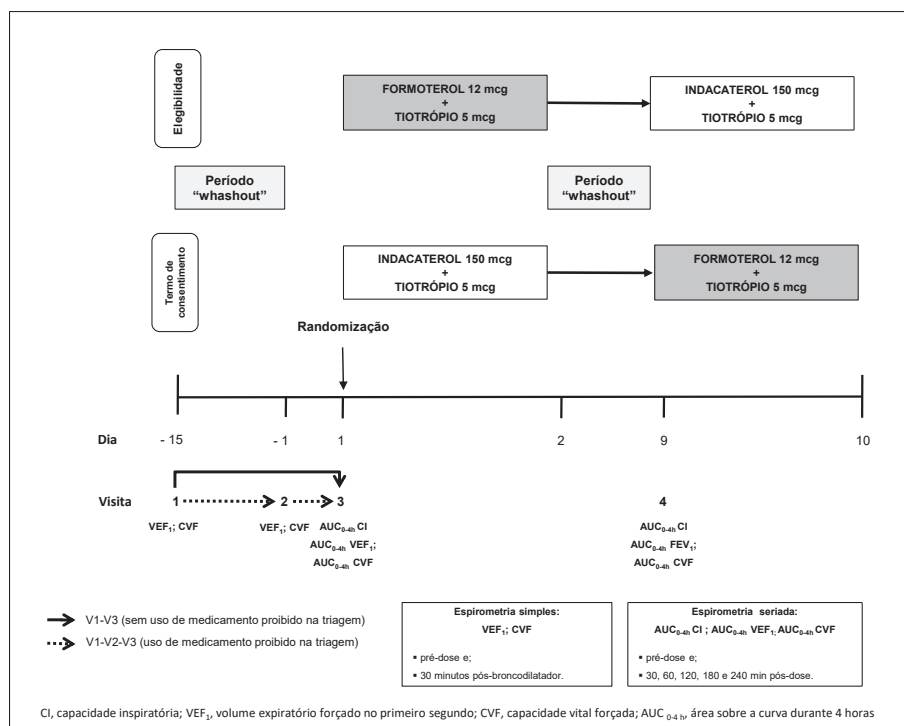


Figura 1. Desenho do estudo.

Local do estudo

O estudo será realizado no Serviço de Pneumologia do Complexo Hospitalar Universitário Professor Edgar Santos, localizado na cidade de Salvador, Bahia. Este inclui um Centro de Referências em Doenças Respiratórias no Estado da Bahia, fornecendo consultas médicas trimestrais e assistência farmacêutica com acesso gratuito e contínuo a medicamentos para tratamento de manutenção da DPOC.

População do estudo

Serão recrutados 30 pacientes com diagnóstico de DPOC definido pela diretriz GOLD (Global Strategy for the Diagnosis, Management and Prevention of COPD), com $VEF_1 \geq 30$ e < 60 %, pertencentes aos grupos B e D¹, selecionados por um método de amostragem não-probabilístico.

A diretriz GOLD classifica a gravidade dos pacientes com DPOC em quatro grupos (A, B, C ou D) levando em consideração três parâmetros: função pulmonar; risco de exacerbação; e sintomas, avaliado por meio do “COPD Assessment Test” (CAT; Teste de Avaliação da DPOC) ou da escala de dispnéia “modified Medical Research Council” (mMRC), onde: ^{21,22}

- Grupo B (inclui pacientes com baixo risco e mais sintomas): com limitação do fluxo aéreo leve a moderado ($VEF_1 \geq 50\%$ do valor previsto); < 2 exacerbações no ano anterior, não necessitando de hospitalização por exacerbação; e pontuação do questionário CAT ≥ 10 ou escala de dispnéia mMRC ≥ 2 e;

Grupo D (inclui pacientes com alto risco e mais sintomas): com limitação do fluxo aéreo grave a muito grave ($VEF_1 < 50\%$ do valor previsto); ≥ 2 exacerbações no ano anterior, necessitando de pelo menos uma hospitalização por exacerbação; e pontuação do questionário CAT ≥ 10 ou escala de dispnéia mMRC ≥ 2 .

Crítérios de inclusão

- Pacientes com diagnóstico de DPOC de ambos os sexos e com idade entre 55 e 70 anos;
- Apresentar na triagem relação pós-broncodilatador $VEF_1/CVF < 0,7$ e VEF_1 pós-broncodilatador $\geq 30\%$ e $< 60\%$ (GOLD B ou D); e
- Pacientes fumantes ou ex-fumantes com carga tabágica de pelo menos 10 anos-maço.

Serão considerados ex-fumantes indivíduos que declararem ter fumado no passado embora não fumem atualmente, e, fumantes, indivíduos que decla-

rarem fumar pelo menos um cigarro por dia. Para fins de cálculo da carga tabágica, o número de cigarros fumados por dia será dividido por 20 (o número de cigarros em um maço) e o resultado será multiplicado pelo número de anos de uso de tabaco (anos-maço).

Crítérios de exclusão

- Pacientes que tenham apresentado exacerbação necessitando tratamento com glicocorticoide sistêmicos ou antibiótico e/ou hospitalização nas 8 semanas anterior ao recrutamento;
- Pacientes que cursaram com infecção do trato respiratório dentro de 8 semanas antes do recrutamento;
- Pacientes em uso de medicamentos para cardiopatias isquêmicas ou para insuficiência cardíaca congestiva;
- Pacientes com história de asma;
- Pacientes com sequela no raio-X de tórax de fibrose ou tuberculose;
- Pacientes portadores de broncoectasias e outras doenças respiratórias crônicas;
- Pacientes portadores de deficiência de alfa-1 antitripsina; e
- Pacientes com contraindicações para uso do in-dacaterol, formoterol e tiotropio.

Randomização e avaliações

As avaliações do estudo ocorrerão entre o período de maio a agosto de 2017. Todos os participantes serão submetidos às avaliações descritas nas visitas abaixo:

Visita 1: Avaliação da elegibilidade dos pacientes de acordo com os critérios de inclusão e exclusão. Em seguida, realização do exame físico, sinais vitais, eletrocardiograma e revisão dos dados demográficos e dos dados relacionados a história médica e ao tratamento atual da DPOC. Adicionalmente, realização de espirometria simples com teste de reversibilidade para confirmar o diagnóstico e o estágio da doença. Posteriormente à análise inicial, obtenção do termo de consentimento por escrito dos pacientes elegíveis. Caso o paciente venha em uso de medicamento proibido ele será submetido a um período livre de tratamento (período “washout”) (Visita 2). Os medicamentos proibidos são os broncodilatadores LABAs e LAMAs, derivados das xantinas e corticosteróides inalatórios.

Visita 2: Caso o paciente esteja em uso de algum medicamento proibido, este será instruído a descontinuar a terapia para, então, ser submetido ao período “livre de tratamento” de 14 dias. Caso contrário, o paciente será dirigido para a Visita 3. O período “livre de tratamento” será realizado levando-se em consideração os seguintes períodos: anticolinérgico de curta ação, 8h; β_2 agonista de curta ação, 6h; teofilina e outros derivados da xantina, 14 dias. Durante esse período serão fornecidos aos pacientes salbutamol 100 mcg (no máximo de 8 inalações/dia) como medicamento de resgate para uso conforme necessidade. Pacientes que apresentarem infecção do trato respiratório ou exacerbação da DPOC durante a triagem (até a Visita 3 – randomização) serão excluídos do estudo.

Visita 3: Após ter passado pelo período “livre de tratamento”, o paciente passará por uma espirometria simples confirmatória para verificar se ele ainda satisfaz os demais critérios de inclusão e exclusão do estudo. Aqueles que tiverem elegibilidade confirmada serão randomizados na proporção de 1:1, de modo cruzado, na parte da manhã, para receberem tiotrópio mais indacaterol ou tiotrópio mais formoterol (Tabela 1).

Será empregado método randomização simples, utilizando-se o software Microsoft Excel 2016. A todos os pacientes incluídos será atribuído um número sequencial de 3 dígitos (ex: 000 a 999). Estes números serão alimentados em planilha do Excel e será procedido o sorteio aleatório por comando do próprio software até que seja atingido o tamanho amostral em ambos os grupos para estabelecer o grupo de tratamento. Os pacientes utilizarão os medicamentos: tiotrópio, 1 vez ao dia pela manhã (entre 08:00 h e 10:00 h), indacaterol 1 vez ao dia pela manhã (entre 08:00 h e 10:00 h) e formoterol, 1 vez ao dia pela manhã (entre 08:00 h e 10:00 h). Nesta visi-

ta, os pacientes realizarão espirometria seriada para avaliar os parâmetros espirométricos (VEF₁, CVF e CI) após uso do tratamento designado nos seguintes intervalos: pré-dose, 5 minutos, 30 minutos, 60 min, 120 min e 240 min após uso do(s) medicamento(s). Importante ressaltar que durante o exame para avaliar a CVF, será solicitado que o paciente expire por no mínimo 9 segundos.

A espirometria será realizada no espirômetro KOKO® (software PDS Instrumentation, Inc., Louisville, Colorado, EUA) e obedecerá ao protocolo da American Thoracic Society e European Respiratory Society, seguindo os padrões de normalidade para a população brasileira.^{23,24} As medidas espirométricas deverão incluir a média das três manobras reproduzíveis para a CI, CVF e o VEF₁. Todas as espirometrias serão realizadas em um único centro, por único técnico previamente treinado e utilizando o mesmo equipamento de espirometria, que será calibrado diariamente.

Após as espirometrias, o paciente será submetido a um segundo período “livre de tratamento”, no qual, irá manter somente o uso de salbutamol 100 mcg como medicamento de resgate para uso conforme necessidade, considerando no máximo de 8 inalações/dia. Após esse período “livre de tratamento” ele será submetido à Visita 4 na qual fará uso da segunda sequência de tratamento.

Visita 4: Os pacientes que receberam tiotrópio mais indacaterol na primeira sequência de tratamento receberão na segunda sequência o esquema tiotrópio mais formoterol, e vice-versa. No segundo período de tratamento, os pacientes serão submetidos a novas avaliações, obedecendo a mesma sequência que foi realizada na Visita 3.

O cronograma de visitas e medidas é apresentado na Tabela 2.

Tabela 1. Distribuição dos grupos de tratamento

Sequência de tratamento	Número de pacientes	Medicamento (dose)	Via de administração	Nome comercial/ dispositivo/ fabricante
Tiotrópio + Indacaterol	15	Tiotrópio (5 mcg)	Inalatória	Spiriva®/Respimat®/ Boehringer Ingelheim
		Indacaterol (150 mcg)	Inalatória	Onbrize®/Breezhaler®/Novartis
Tiotrópio + Formoterol	15	Tiotrópio (5 mcg)	Inalatória	Spiriva®/Respimat®/ Boehringer Ingelheim
		Formoterol (12 mcg)	Inalatória	Foradil®/Aerolizer®/ Novartis

Fonte: elaborado pelo autor.

Tabela 2. Cronograma de recrutamento e avaliações.

Visita	1	2 ^x	3 Randomização	4
Período	Período “washout”	Período “washout”	1 ^a sequência de tratamento	Período “washout” 2 ^a sequência de tratamento
Semana			1	1
Dia	Até -15	-1	1	2
Obtenção do Termo de Consentimento	x			
Critérios de inclusão/exclusão	x	x		
Dados demográficos	x			
História médica	x			
Exame físico	x		x	x
Sinais vitais	x		x	x
Eletrocardiograma	x			
Espirometria	x ¹	x ¹	x ²	x ²

Fonte: elaborado pelo autor.

¹ - Espirometria simples com teste de reversibilidade.

² - Espirometria seriada: pré-dose, 5 min, 30 min, 60 min, 120 min e 240 min após uso do(s) medicamento(s).

^x - Visita 2 é aplicável somente para pacientes em uso de medicamentos proibidos para DPOC na Visita 1 e que foram submetidos a um período “livre de tratamento” de 14 dias.

Eventos adversos

Na avaliação de segurança será realizado o monitoramento contínuo e gerenciamento do perfil de segurança dos medicamentos do estudo através do:

Registro de eventos adversos (EA), incluindo os eventos adversos graves (monitorado durante todo período do estudo);

Sinais vitais (pulso e tensão arterial): medidos pré-dose e 30 minutos pós-dose e;

Oximetria de pulso e frequência cardíaca: medidos pré-dose e 30 minutos pós-dose).

O investigador decidirá se o EA é clinicamente relevante. Caso o EA cumpra a definição de um evento adverso grave (EAG), será seguido um procedimento específico. Todos eventos EAG serão reportados ao Comitê de Ética em Pesquisa e Centro de Farmacovigilância, ambos pertencentes ao Complexo Hospitalar Universitário Professor Edgar Santos em Salvador, Bahia.

Será considerado EAG aquele que resulte em qualquer experiência adversa com medicamentos,

produtos biológicos ou dispositivos, ocorrendo em qualquer dose e que resulte em qualquer um dos seguintes desfechos: óbito; ameaça à vida; incapacidade/invalidade persistente ou significativa; exigência de internação hospitalar ou prolongamento da internação; anomalia congênita ou defeito de nascimento; qualquer suspeita de transmissão de agente infeccioso por meio de um medicamento ou; evento clinicamente significante.²⁵

Desfecho primário

Pico da CI, medido pré-dose e 5 min, 30 min, 60 min, 120 min e 240 min pós-dose.

A CI é um parâmetro espirométrico aceitável para medições diretas da hiperinsuflação pulmonar em repouso. Além disso, evidências demonstram que melhora na CI correlaciona-se mais significativamente com o alívio da dispnéia e com a melhora na resistência ao exercício na DPOC moderada a grave.¹⁹ A partir dessa racional, optamos por considerar o aumento da pico da CI entre a pré-dose e as leituras

realizadas 5 min, 30 min, 60 min, 120 min e 240 min pós-dose como desfecho principal do estudo.

Desfechos secundários

- Pico do VEF_1 , medido pré-dose e 5 min, 30 min, 60 min, 120 min e 240 min pós-dose.
- Área sobre a curva da CI de 0-4 h (AUC_{0-4h} CI), medido pré-dose e 5 min, 30 min, 60 min, 120 min e 240 min pós-dose.
- Área sobre a curva do VEF_1 de 0-4 h (AUC_{0-4h} VEF_1), medido pré-dose e 5 min, 30 min, 60 min, 120 min e 240 min pós-dose.
- Área sobre a curva da CVF de 0-4 h (AUC_{0-4h} CVF), medido pré-dose, 5 min, 30 min, 60 min, 120 min e 240 min pós-dose.

Aspectos éticos

O estudo será realizado em conformidade com a Declaração de Helsinque e as diretrizes de boas práticas clínicas. O Estudo foi aprovado pelo Comitê de Ética em Pesquisa (CEP) do Complexo Hospitalar Universitário Professor Edgard Santos (Protocolo n° 39958514.9.0000.0049). O consentimento informado por escrito será obtido para todos participantes do estudo.

Os eventos adversos graves identificados no decorrer do estudo serão notificados, compulsoriamente, ao CEP, sendo informado também a relação de causalidade entre o evento adverso e o(s) medicamento(s). Além disso, serão adotadas medidas imediatas de segurança para proteger os participantes do estudo contra qualquer risco iminente.

Caso o estudo seja suspenso ou finalizado prematuramente por qualquer motivo o CEP será informado imediatamente, sendo fornecido as justificativas técnico-científicas detalhadas por escrito da interrupção ou suspensão, bem como um plano de acompanhamento dos participantes do estudo que completaram pelo menos a primeira sequência de tratamento. Ademais, os participantes receberão a assistência adequada, de forma gratuita, pelo tempo que for necessário.

Durante o curso do estudo, um relatório interino com análise preliminar de 50% dos pacientes randomizados e que completaram a segunda sequência de tratamento será encaminhado ao CEP.

Análise de dados

O desfecho primário, representado pelo aumento do pico da CI entre a pré-dose as leituras 30, 60, 120, 180, 240 min pós-dose, será comparado entre os esquemas de tratamento utilizando o teste não paramétrico de Mann-Whitney. Dessa forma, assumimos o pressuposto que as variáveis de desfecho não possuem distribuição normal em virtude do pequeno número de participantes. A área sobre curva (AUC) para a variação absoluta do CI, VEF_1 e CVF a partir da linha de base e ao longo de 4 h será calculado utilizando a regra trapezoidal. O mesmo será medido para cada paciente em cada esquema de tratamento. As AUCs entre as duas sequências de tratamento serão comparadas por meio do teste Mann-Whitney. O valor de $p < 0,05$ será considerado estatisticamente significativo.

As variáveis de confusão são: idade, carga tabágica, situação do tabagismo (fumante e ex-fumante) e sexo dos pacientes. Os dados serão apresentados em medianas e intervalos interquartis para as variáveis contínuas e em proporções para as variáveis categóricas. Os resultados serão lançados e revisados em um banco de dados construído no software SPSS® para Windows® PC versão 21.0 com o intuito de perfazer as análises estatísticas necessárias às perguntas que compõem os objetivos deste estudo. Os EAs e EAGs, dados de eletrocardiograma (ECG), frequência cardíaca, oximetria de pulso e sinais vitais serão resumidas descritivamente por sequência de tratamento. Por se tratar de um estudo exploratório, nenhum cálculo de tamanho de amostra foi realizado.

Discussão

Para nosso conhecimento, o estudo EFINTH será o primeiro ensaio clínico randomizado que irá comparar diretamente o efeito de dois esquemas de terapia dupla sobre a hiperinsuflação pulmonar em pacientes com DPOC moderada a grave sintomáticos, utilizando a CI como desfecho principal. Por se tratar de um estudo piloto, não poderá avaliar os aspectos de eficácia e segurança dos esquemas de terapia dupla investigados.²⁶ Contudo, poderá orientar na concepção e implementação de estudos de eficácia em larga escala e a longo prazo.

Uma limitação do desenho do estudo é a ausência do cegamento. Portanto, não podemos eliminar o viés de aferição. Contudo, optamos por selecionar um parâmetro espirométrico como desfecho do estudo. Medidas de função pulmonar são consideradas objetivas e menos propensas a vieses, e, portanto, recomendadas como desfechos primários para ensaios clínicos. Sabe-se que tais variáveis produzem resultados consistentes que independem da população estudada, duração do tratamento e diferenças no desenho e cegamento do estudo.²⁷ Ademais, as medidas espirométricas que serão realizadas em nosso estudo obedecerão aos mais rigorosos padrões para desempenho em ensaios clínicos, o que reduz ainda mais a potencialidade de vieses.

Além disso, para minimizarmos o viés induzido pelo do estudo aberto, consideramos o desenho cruzado, de dois períodos, onde cada doente será randomizado para uma sequência de terapia dupla.²⁷ Portanto, cada paciente pode atuar como seu próprio controle para comparações de tratamento. Contudo, tivemos cuidado de aplicar o período “livre de tratamento” tanto no início do estudo, durante elegibilidade dos pacientes, quanto no segundo momento, após aplicação da primeira sequência de tratamento (indacaterol + tiotrópio ou formoterol + tiotrópio). Com base em estudos prévios que utilizaram a metodologia semelhante a empregada no presente estudo, consideramos o primeiro e o segundo período “livre de tratamento” o período de 14 e 7 dias, respectivamente.^{11,12,15,28} O período “livre de tratamento” elimina o potencial efeito residual do tratamento prévio, evitando que a primeira sequência de tratamento transite e altere a resposta da sequência do tratamento subsequente.²⁷

Em virtude do pequeno número de pacientes a serem recrutados os achados do estudo não poderão ser generalizados. Entretanto, por se tratar de um ensaio clínico fase IV, a seleção dos pacientes será definida com base em critérios de inclusão e exclusão mais flexíveis, permitindo que a população do estudo seja mais representativa da prática clínica diária.

A diretriz GOLD classifica os pacientes em grupos (A, B, C e D) levando em consideração o grau de obstrução da espirometria, sintomas e o risco futuro de exacerbações.¹ Contudo, poucos ensaios clínicos têm adotado essa classificação para seleção dos pa-

cientes. Em nosso estudo optamos por selecionar indivíduos sintomáticos, pertencentes aos grupos B e D, cuja a associação de um LABA e LAMA é recomendada.¹

Mais estudos de comparação direta e envolvendo um número maior de pacientes são necessários para explorar o efeito a longo prazo de diferentes esquemas de terapia combinada de LABA e LAMA. Além disso, é importante que desenho de novos estudos incluam na sua avaliação, além desfechos espirométricos, desfechos reportados por pacientes como dispnéia, exacerbações e qualidade de vida.

Conclusões

Em resumo, o estudo EFINTH é um ensaio clínico randomizado, exploratório e cruzado desenhado para avaliar o efeito agudo do indacaterol (150 mcg) mais tiotrópio (5 mcg) *versus* formoterol (12 mcg) mais tiotrópio (5 mcg) sobre a hiperinsuflação pulmonar em portadores de DPOC moderada a grave. Este estudo visa explorar o efeito de dois esquemas de terapia dupla sobre a redução da CI em pacientes sintomáticos, e, dessa forma, fornecer dados para a concepção e implementação de estudos de eficácia em larga escala e a longo prazo.

Referências

1. Global Initiative for Chronic Obstructive Lung Disease (GOLD). Global strategy for the diagnosis, management, and prevention of COPD - 2016. Bethesda: GOLD executive summary, 2016. Disponível em <http://goldcopd.org/global-strategy-diagnosis-management-prevention-copd-2016/>. Acesso em 28 fev. 2017.
2. Organização Mundial da Saúde (OMS). Chronic obstructive pulmonary disease. Genebra: OMS, 2017. Disponível em <http://www.who.int/respiratory/copd/burden/en/>. Acesso em 28 fev. 2017.
3. Menezes AM, Jardim JR, Perez-Padilla R, et al. Prevalence of chronic obstructive pulmonary disease and associated factors: the PLATINO Study in São Paulo, Brazil. *Cad. Saúde Pública*. 2005;21:1565-73.
4. Brasil, Ministério da Saúde. DATASUS: Sistemas de Informações Hospitalares do SUS. (SIH/

- SUS). Rio de Janeiro: Ministério da Saúde, 2017. Disponível em <http://www.datasus.gov.br>. Acesso em 28 fev. 2017.
5. Cohen JS, Miles MC, Donohue JF, Ohar JA. Dual therapy strategies for COPD: the scientific rationale for LAMA + LABA. *Int J Chron Obstruct Pulmon Dis*. 2016;11:785-97.
6. Asociación Latinoamericana de Tórax (ALAT). Guía Latinoamericana de EPOC – 2014 Basada en Evidencia. Caracas: ALAT, 2015. Disponível em <https://www.alatorax.org/formacion-profesional/respirar-newsletter-alat/guia-latinoamericana-de-epoc-2014-basada-en-evidencia-latinepoc-2014> Acesso em 28 fev. 2017.
7. Van Der Molen T, Cazzola M. Beyond lung function in COPD management: effectiveness of LABA/LAMA combination therapy on patient-centred outcomes. *Prim Care Respir J*. 2012;21:101-108.
8. Tashkin DP, Ferguson GT. Combination bronchodilator therapy in the management of chronic obstructive pulmonary disease. *Respir Res*. 2013;14:49.
9. 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;102:1511-1520.
10. Dahl R, Jadayel D, Alagappan VK, Chen H, Banerji D. Efficacy and safety of QVA149 compared to the concurrent administration of its monocomponents indacaterol and glycopyrronium: the BEACON study. *Int J Chron Obstruct Pulmon Dis*. 2013;8:501-8.
11. Wedzicha JA, Decramer M, Ficker JH, Niewoehner D, Sandström T, Taylor AG, et al. Analysis of chronic obstructive pulmonary disease exacerbations with the dual bronchodilator QVA149 compared with glycopyrronium and tiotropium (SPARK): a randomised, double-blind, parallel-group study. *Lancet Respir Med*. 2013;1:199-209.
12. Bateman ED, Ferguson GT, Barnes N, Gallagher N, Green Y, Banerji D. Dual bronchodilation with QVA149 versus single bronchodilator therapy: the SHINE study. *Eur Respir J*. 2013;42:1484-94.
13. Rossi A, Centanni S, Cerveri I, Gulotta C, Foresi A, Cazzola M, et al. Acute effects of indacaterol on lung hyperinflation in moderate COPD: a comparison with tiotropium. *Respir Med*. 2012;106:84-90.
14. Beier J, Beeh KM, Brookman L, Peachey G, Hmissi A, Pascoe S. Bronchodilator effects of indacaterol and formoterol in patients with COPD. *Pulm Pharmacol Ther*. 2009;22:492-6.
15. Mahler DA, D'Urzo A, Bateman ED, et al. Concurrent use of indacaterol plus tiotropium in patients with COPD provides superior bronchodilation compared with tiotropium alone: a randomised, double-blind comparison. *Thorax*. 2012;67:781-788.
16. Park J, Lee CH, Lee YJ, Park JS, Cho YJ, Lee JH, et al. Longitudinal changes in lung hyperinflation in COPD. *Int J Chron Obstruct Pulmon Dis*. 2017;12:501-8.
17. Di Marco F, Milic-Emili J, Boveri B, Carlucci P, Santus P, Casanova F, et al. Effect of inhaled bronchodilators on inspiratory capacity and dyspnoea at rest in COPD. *Eur Respir J*. 2003;21:86-94.
18. Calverley PM, Albert P, Walker PP. Bronchodilator reversibility in chronic obstructive pulmonary disease: use and limitations. *Lancet Respir Med*. 2013;1:564-73.
19. Laveneziana P, O'Donnell DE. The Role of Spirometry in Evaluating Therapeutic Responses in Advanced COPD. *Dis Manag Health Out*. 2007;15:91-100.
20. Schlueter M, Gonzalez-Rojas N, Baldwin M, Groenke L, Voss F, Reason T. Comparative efficacy of fixed-dose combinations of long-acting muscarinic antagonists and long-acting beta2-agonists: a systematic review and network meta-analysis. *Ther Adv Respir Dis*. 2016;10:89-104.
21. Silva GP, Morano MT, Viana CM, Magalhaes CB, Pereira ED. Portuguese-language version of the COPD Assessment Test: validation for use in Brazil. *J Bras Pneumol*. 2013;39:402-408.
22. Kovelis D, Segretti NO, Probst VS, Lareau SC, Brunetto AF, Pitta F. Validation of the Modified Pulmonary Functional Status and Dyspnea Questionnaire and the Medical Research Council Scale for use in Brazilian patients with chronic

- nic obstructive pulmonary disease. J Bras Pneumol. 2008;34:1008-1018.
23. Pereira CA, Sato T, Rodrigues SC. New reference values for forced spirometry in white adults in Brazil. J Bras Pneumol. 2007;33:397-406.
 24. Miller MR, Hankinson J, Brusasco V, Burgos F, Casaburi R, Coates A, et al. Standardisation of spirometry. Eur Respir J. 2005;26:319-38.
 25. Agência Nacional de Vigilância Sanitária (Brasil). Resolução da Diretoria Colegiada (RDC) nº. 9, de 20 de fevereiro de 2015. Regulamento para a realização de ensaios clínicos com medicamentos no Brasil. Diário Oficial da União 11 ago 2015.
 26. Leon AC, Davis LL, Kraemer HC. The role and interpretation of pilot studies in clinical research. J Psychiatr Res. 2011;45:626-9.
 27. Beeh KM, Beier J, Donohue JF. Clinical trial design in chronic obstructive pulmonary disease: current perspectives and considerations with regard to blinding of tiotropium. Respir Res. 2012;13:52.
 28. Ohar JA, Donohue JF. Mono- and combination therapy of long-acting bronchodilators and inhaled corticosteroids in advanced COPD. Semin Respir Crit Care Med. 2010;31:321-33.

Recebido em 10/03/2017.

Aceito para publicação em 27/04/2017.