

**10 PONTOS
CHAVE
SEEBRI**

DOENÇA PULMONAR OBSTRUTIVA CRÔNICA (DPOC)

A DPOC é uma das principais causas de morbidade e mortalidade em todo o mundo, causando ainda a piora da qualidade de vida relacionada à saúde e limitações funcionais (GOLD)^{1,2}. Os objetivos do tratamento da DPOC são diminuir a intensidade dos sintomas, reduzir a frequência e a gravidade das exacerbações e melhorar a tolerância aos esforços e exercícios e a qualidade de vida^{1,2}.

O tratamento farmacológico da DPOC se baseia no uso de beta-2-agonistas, antagonistas dos receptores muscarínicos e corticosteroides. O consenso GOLD (Global Strategy for Diagnosis, Management, and Prevention of COPD) recomenda o uso de broncodilatadores de longa duração, como primeira linha de tratamento nos pacientes mais sintomáticos¹. Ainda, é preferível o uso único diário, a fim de melhorar a adesão ao tratamento, fator importante que está diretamente associado com a evolução clínica nos pacientes com DPOC³.

1

Antagonismo do receptor muscarínico com maior afinidade pelos receptores M3R

Seebri é um antagonista competitivo do receptor muscarínico, que age por ligação aos receptores muscarínicos na musculatura lisa brônquica, inibindo o broncoespasmo induzido por acetilcolina e, assim, promovendo a broncodilatação^{4,5}.

2

Melhora da função pulmonar

Estudos iniciais em pacientes com DPOC leve e moderada ou grave⁶ demonstraram melhora da função pulmonar com Seebri. Posteriormente, no grande estudo randomizado GLOW1, que incluiu 822 pacientes, o glicopirrônio se associou ao aumento do VEF₁, em comparação ao placebo, desde o primeiro dia de uso (1,408±0,0105 L vs. 1,301 ± 0,0137 L; p < 0,001) até o final do seguimento de 26 semanas (diferença de 113 mL em favor do glicopirrônio; p < 0,001)⁷. Este achado foi confirmado pelo estudo GLOW2, com melhora já no primeiro dia de uso (melhora de 91 mL do VEF₁; p < 0,001), sendo mantida durante todo o seguimento (melhora de 97 mL; p < 0,001 com 12 semanas e de 108 mL após 52 semanas; p < 0,001)⁸.

3

Melhora dos sintomas respiratórios

O estudo GLOW1 demonstrou que o glicopirrônio promove melhora da dispneia, avaliada pelo *transition dyspnea index* (TDI) (1,84 ± 0,26 vs. 0,80 ± 0,29) nos grupos glicopirrônio e placebo, respectivamente (p < 0,001); e da qualidade de vida relacionada à saúde, avaliada pelo Questionário Respiratório St. George (SGRQ) (p = 0,004)⁷. Estes benefícios do Seebri foram confirmados no estudo GLOW2 (TDI: 2,13 vs. 1,32) após 26 semanas nos grupos glicopirrônio e placebo, respectivamente (p = 0,002), em pacientes com DPOC⁸.

4

Redução do número de exacerbações

O glicopirrônio diminui o número de exacerbações em pacientes com DPOC. No estudo GLOW1, o glicopirrônio promoveu redução de 31% (p = 0,023) do risco de primeira exacerbação moderada/grave⁷. O estudo GLOW2 confirmou estes achados, com redução de 34% do número de exacerbações moderadas ou graves (p = 0,001) após seguimento de 52 semanas⁸. Ainda, o estudo GLOW1 demonstrou que o glicopirrônio aumentou em 36% o tempo até a primeira exacerbação moderada ou grave (p < 0,001)¹⁰.

5

Menor uso de medicações de resgate

Seebri se associa ao menor uso de medicações de resgate, em comparação ao placebo, com redução de 0,37 a 0,46 do número de puffs/dia de beta-2-agonista de curta duração ao longo de 26 a 52 semanas^{7,8}.

6

Aumento da tolerância ao exercício

O glicopirrônio se associa ao maior tempo de exercício em pacientes com DPOC após 1 dia (490 vs. 447 segundos; p < 0,001) e 21 dias de uso (505 vs. 416 segundos; p < 0,001), em comparação ao placebo. O glicopirrônio ainda promove melhora no índice de dispneia modificado de Borg (redução de 0,92 no dia 1; p < 0,05 e de 1,16 no dia 21; p < 0,05)¹¹.

7

Eficácia Superior à do Tiotrópio no dia 1

O estudo randomizado GLOW 5, que incluiu 657 pacientes com DPOC moderada e grave, demonstrou a superioridade de Seebri em comparação ao tiotrópio nas quatro horas seguidas da primeira dose do dia 1. O glicopirrônio se associou à melhora mais acentuada do VEF₁ no primeiro dia de uso (diferença: 51 mL após 5 minutos e 63 mL após 15 minutos, assim como em qualquer momento nas primeiras 4 horas após a administração; p < 0,001). Além disso, a pontuação dos sintomas de DPOC foi significativamente menor no grupo glicopirrônio do que no grupo tiotrópio (diferença: -0,3; p = 0,035)⁹.

8

Uso em dose única diária e rápido início de ação

Seebri é utilizado por via inalatória em dose única diária¹², o que aumenta a comodidade para o paciente, podendo levar a uma maior adesão ao tratamento^{3,13,14}. Estudos demonstraram que Seebri tem início de ação mais rápido que o tiotrópio, devido a uma maior estabilidade de ligação e seletividade cinética pelos receptores muscarínicos M3R¹⁵.

9

Bom perfil de segurança

Seebri apresenta reduzida absorção sistêmica e acúmulo sistêmico limitado. A incidência de efeitos adversos com o glicopirrônio é semelhante ao placebo, com exceção de boca seca, que ocorre em 2,2% dos pacientes (entre estes, a boca seca tem duração média de 4 semanas). Não há alteração de frequência cardíaca, pressão arterial ou eletrocardiograma com seu uso^{8,12,13}.

10

Boa relação custo-efetividade

Estudo de custo-efetividade, que considerou diversos parâmetros, como taxa de exacerbação, óbito por DPOC, melhora do VEF₁ e taxa de abandono do tratamento mostrou que Seebri apresenta melhor relação custo-efetividade que o brometo de tiotrópio¹⁶.

SEEBRI

Seebri é um antagonista competitivo do receptor muscarínico com rápido início de ação^{7,8,13,14} e longa duração¹²⁻¹⁴, permitindo o uso em dose única diária¹², com o potencial para aumentar a adesão ao tratamento dos pacientes com DPOC^{3,13,14}. É um fármaco seguro com reduzida absorção sistêmica e limitado acúmulo sistêmico^{8,12,13}.

O glicopirrônio promove redução dos sintomas^{7,8}, melhora da função pulmonar, principalmente do VEF₁⁷⁻⁹, aumento da tolerância aos esforços¹¹ e diminuição do número de exacerbações e do uso de medicações de resgate⁷⁻¹⁰.

Legenda:

DPOC: doença pulmonar obstrutiva crônica.
VEF₁: volume expiratório forçado no primeiro segundo.

Referências Bibliográficas:

1. Global Initiative for Chronic Obstructive Lung Disease (GOLD). Global Strategy for Diagnosis, Management, and Prevention of COPD (2017). Disponível em: <http://goldcopd.org>. Último acesso em 07/12/2016.
2. Sociedade Brasileira de Pneumologia e Tisiologia (SBPT). Diretrizes Brasileiras para o Manejo da DPOC - 2016. Disponível em: http://bkpsbpt.org.br/arquivos/COM_DPOC/Diretrizes_DPOC_2016_completa_FINAL.pdf.
3. Bourbeau J, Bartlett SJ. Patient adherence in COPD. *Thorax*. 2008 Sep;63(9):831-8.
4. Sechaud R1, Renard D, Zhang-Auberson L, et al. Pharmacokinetics of multiple inhaled NVA237 doses in patients with chronic obstructive pulmonary disease (COPD). *Int J Clin Pharmacol Ther*. 2012 Feb;50(2):118-28.
5. Vogelmeier C, Banerji D. NVA237, a long-acting muscarinic antagonist, as an emerging therapy for chronic obstructive pulmonary disease. *Ther Adv Respir Dis*. 2011 Jun;5(3):163-73.
6. Fogarty C, Hattersley H, Di Scala L, Drollmann A. Bronchodilatory effects of NVA237, a once daily long-acting muscarinic antagonist, in COPD patients. *Respir Med*. 2011 Mar;105(3):337-42.
7. D'Urzo A, Ferguson GT, van Noord JA, et al. Efficacy and safety of once-daily NVA237 in patients with moderate-to-severe COPD: the GLOW1 trial. *Respir Res*. 2011 Dec 7;12:156.
8. Kerwin E, Hébert J, Gallagher N, et al. Efficacy and safety of NVA237 versus placebo and tiotropium in patients with COPD: the GLOW2 study. *Eur Respir J*. 2012 Nov;40(5):1106-14.
9. Chapman KR, Beeh KM, Beier J, et al. A blinded evaluation of the efficacy and safety of glycopyrronium, a once-daily long-acting muscarinic antagonist, versus tiotropium, in patients with COPD: the GLOW5 study. *BMC Pulm Med*. 2014 Jan 17;14:4.
10. D'Urzo A, Kerwin E, Overend T, et al. Once daily glycopyrronium for the treatment of COPD: pooled analysis of the GLOW1 and GLOW2 studies. *Curr Med Res Opin*. 2014 Mar;30(3):493-508.
11. Beeh KM, Singh D, Di Scala L, Drollmann A. Once-daily NVA237 improves exercise tolerance from the first dose in patients with COPD: the GLOW3 trial. *Int J Chron Obstruct Pulmon Dis*. 2012;7:503-13.
12. Bula Seebri™, Novartis, 2016. Aprovada pela ANVISA em 10/06/2016.
13. Carter NJ. Inhaled glycopyrronium bromide: a review of its use in patients with moderate to severe chronic obstructive pulmonary disease. *Drugs*. 2013 May;73(7):741-53.
14. Ulrik CS. Once-daily glycopyrronium bromide (Seebri Breezhaler®) for the treatment of chronic obstructive pulmonary disease (COPD). *Expert Opin Pharmacother*. 2015;16(17):2653-9.
15. Sykes DA, et al. The Influence of receptor kinetics on the onset and duration of action and the therapeutic index of NVA237 and tiotropium. *J Pharmacol Exp Ther*. 2012 Nov;343(2):520-8.
16. Costa-Scharplatz M, Ståhlberg B, Goyal P, et al. Cost-Effectiveness of Glycopyrronium Bromide Compared with Tiotropium in Patients with Chronic Obstructive Pulmonary Disease in Sweden. *Appl Health Econ Health Policy*. 2015 Dec;13(6):637-45.