

## ERDOSTEÍNA REDUZ O NÚMERO E A DURAÇÃO DAS EXACERBAÇÕES DE DPOC

Nos dias 11, 12 e 13 de outubro a Mylan organizou três reuniões – em Queluz, Condeixa-a-Nova e Porto – para apresentar os resultados do estudo RESTORE, já publicado no *European Respiratory Journal* (Factor de Impacto: 10,569). As reuniões tiveram diferentes anfitriões, todos eles pneumologistas portugueses.

O convidado de honra foi Clive Page, professor no King's College London e coordenador do estudo. Num ambiente pouco formal e aberto à discussão e aprendizagem, o orador convidado explicou que o estudo permitiu concluir que, em doentes com Doença Pulmonar Obstrutiva Crónica (DPOC), a toma diária de dois comprimidos dispersíveis (ou cápsulas) de erdoesteína em tratamento prolongado (um ano) não só diminui o tempo de duração das exacerbações – benefício demonstrado pela primeira vez por um fármaco mucoativo –, como também aumenta o intervalo de tempo entre exacerbações.

## “A erdosteína encurta as exacerbações”



**Prof. Clive Page**

Professor de Farmacologia no King's College London e coordenador do estudo RESTORE

*“Este tratamento melhora as exacerbações mais ligeiras, pelo que quanto mais cedo se iniciar o tratamento com erdosteína, melhor será o resultado obtido”, comentou o professor Clive Page*

tância deste facto, uma vez que “nos permite prescrevê-lo em segurança aos doentes”.

### Melhoria nas comorbilidades

A DPOC é comum em pessoas com uma idade mais avançada, motivo pelo qual sofrem também de outras patologias. A erdosteína pode também aqui ter um papel importante porque “parece” ter uma ação anti-inflamatória e também pela toma ser *per os*, em cápsulas e comprimidos dispersíveis em água. “Uma das características importantes da erdosteína é que pode ser tomado de uma forma muito simples e chega a todas as partes do corpo porque entra na corrente sanguínea. Se tiver um fármaco que chega apenas aos pulmões, não pode influenciar as comorbilidades”. “E há algumas evidências de que esta classe de medicamento pode influenciar as comorbilidades; que quando tomada com outra medicação pode fornecer benefícios adicionais”. O professor Clive Page pormenorizou: “Quando os doentes têm comorbilidades, com frequência têm inflamação, o que significa que têm de tomar medicação que entre na corrente sanguínea, o que a erdosteína faz. Isto significa que podemos também ajudar as comorbilidades”.

O professor Clive Page, de forma simples e muito clara, iniciou a sua intervenção explicando que, “o tratamento mais comum, atualmente preconizado para a DPOC, inclui fármacos broncodilatadores, frequentemente de duas classes: Long-Acting Beta-Agonists (LABA) e Long-Acting Muscarinic Receptor Antagonists (LAMA). A erdosteína irá, assim, funcionar como um *add-on* terapêutico”. O professor Clive Page elucidou que o estudo RESTORE “teve como objetivo estudar a erdosteína, um mucolítico já conhecido” e permitiu concluir que houve uma “redução do número de exacerbações e – mais importante – reduziu a duração destas exacerbações, isso significa que o doente passa menos tempo no hospital, o que tem boas implicações para o doente e para a sociedade”, apontou. O coordenador do estudo salientou ainda que “sabemos que quanto maior é a frequência das exacerbações, piores são os resultados das mesmas. Verificamos que há uma redução no número de ocorrências das exacerbações, mas também na duração das mesmas. Isto significa que, em vez de termos 7 ou 10 dias de toma de elevadas doses de esteroides, com a erdosteína re-

duzimos isso e conseguimos também uma redução do tempo no hospital e aliviámos o mal-estar do doente. Portanto, a redução da duração das exacerbações foi de 3 dias, o que é muito significativo”.

O trabalho permitiu verificar que as exacerbações diminuíram quase 20% e, nas mais ligeiras, a incidência caiu cerca de 50%. O professor Clive Page afirmou que este tratamento “melhora as exacerbações mais ligeiras, pelo que quanto mais cedo se iniciar o tratamento com erdosteína, melhor será o resultado obtido”.

A redução da duração das exacerbações é um aspeto “muito significativo”, revelou o investigador, acrescentando que “é importante dizer que o número das exacerbações diminuiu, mas é ainda mais importante dizer que a duração das mesmas também é menor. Conseguimos as duas coisas usando erdosteína, o que é uma descoberta muito importante”.

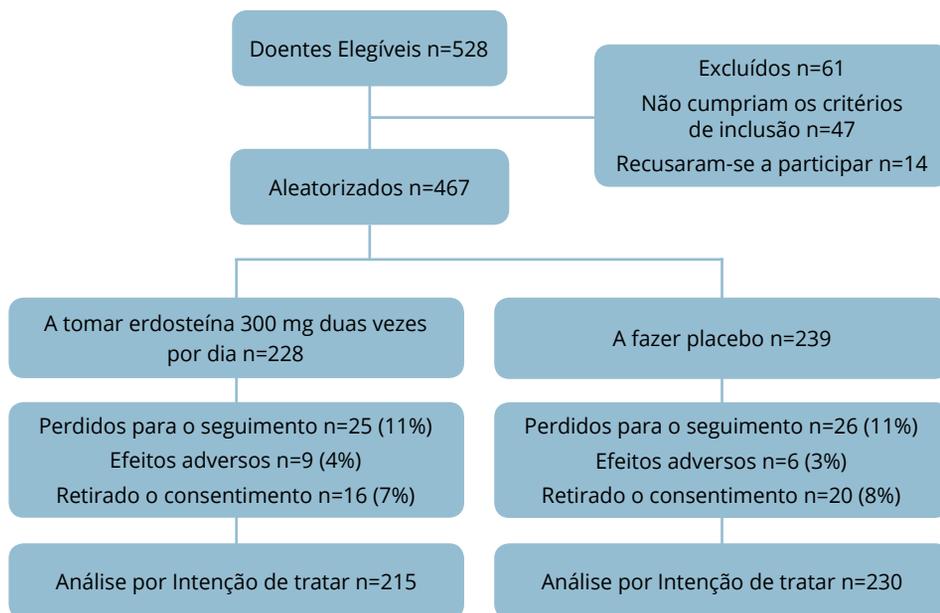
O estudo, realizado em comparação com placebo, permitiu averiguar a segurança da erdosteína. “Não houve diferenças de segurança nos doentes com placebo e naqueles em que foi administrada erdosteína”, revelou o professor Clive Page destacando a impor-



<https://youtu.be/Tsfjpb17fvA>

**SAIBA MAIS** - LINK ou QRcode para entrevista  
**Utilize o seu smartphone e assista às entrevistas**

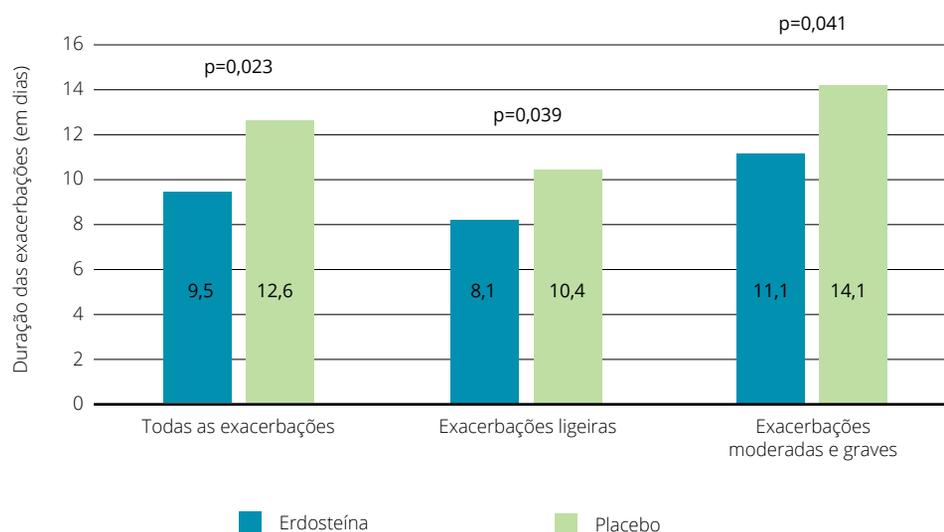
## Características do estudo



As percentagens são baseadas no número de doentes aleatorizados no grupo de tratamento respetivo

O estudo incluiu homens e mulheres diagnosticados com DPOC moderada a grave e com idades compreendidas entre os 40 e 80 anos. No total, foram seguidos 467 doentes que deveriam ter passado por, pelo menos, duas exacerbações nos últimos 12 meses e sem alterações na medicação. Foram permitidos doentes que estivessem a fazer medicação com broncodilatadores, corticoides inalados e teofilina, mas foram excluídos doentes medicados com outros agentes mucolíticos, tais como carbocisteína, ou antitússicos, como codeína. Os doentes foram tratados com 300 mg de erdosteína duas vezes ao dia e placebo. O acompanhamento clínico dos doentes foi realizado antes e depois de 1, 3, 6, 9 e 12 meses de tratamento para avaliação da eficácia e segurança do fármaco.

## Duração média das exacerbações no período do estudo (1 ano)



## “Este fármaco, como *add-on* terapêutico, consegue reduzir as agudizações”



**Dr. João Cardoso**

Diretor do Serviço de Pneumologia do Hospital de Santa Marta - Centro Hospitalar Lisboa Central. Professor Auxiliar Convidado de Pneumologia da Faculdade de Ciências Médicas de Lisboa

No primeiro encontro, em Lisboa, coube ao Dr. João Cardoso receber os convidados. O diretor do serviço de Pneumologia do Hospital de Santa Marta destacou que o estudo RESTORE “veio confirmar informações que já tínhamos de estudos anteriores com erdosteína, nomeadamente que esta tem um papel na redução das agudizações, independentemente dos doentes estarem ou não a fazer corticoides inalados”. “Este é um estudo de longo prazo, de um ano, com doentes exacerbadores e que aplica a erdosteína como *add-on* terapêutico”, precisou.

A investigação permitiu provar que a erdosteína “usada por via oral e a longo prazo tem uma ação anti-inflamatória muito significativa. Ficou ainda provado que este fármaco, como *add-on* terapêutico, consegue reduzir as agudizações e a sua duração - uma redução de cerca de 3 dias (24,6%), o que é fantástico”. O Dr. João Car-

doso pormenorizou que “o estudo, agora publicado no European Respiratory Journal, mostra que a redução das agudizações é independente dos doentes estarem ou não a fazer corticoides inalados. Até agora os fármacos da mesma classe, que são a N-acetilcisteína e a carbocisteína, só mostraram eficácia nos doentes que não estavam a fazer corticoides inalados, o que dá a ideia de que a erdosteína poderá ter um efeito anti-inflamatório que não é incluído dentro do efeito anti-inflamatório dos corticoides”.

Numa apresentação dinâmica, que despertou a atenção dos participantes, o Dr. João Cardoso sublinhou que “a redução das agudizações foi mais significativa nas agudizações ligeiras, o que permite pensar que este fármaco pode ser utilizado mais precocemente no tratamento dos doentes com DPOC, eventualmente mais ligeiros, mais no início da doença. Sendo

um fármaco oral é mais fácil introduzir este tipo de medicação porque a adesão dos doentes à medicação oral é sempre mais fácil de conseguir do que a uma terapêutica inalada”.

*“A erdosteína, usada por via oral e a longo prazo, tem uma ação anti-inflamatória muito significativa. Ficou ainda provado que este fármaco, como *add-on* terapêutico, consegue reduzir as agudizações e a sua duração - uma redução de cerca de 3 dias, o que é fantástico”, explicou o Dr. João Cardoso*

A concluir, o pneumologista afirmou: “temos mais uma alternativa para utilizar com os nossos doentes quando, com o tratamento base, não se está a conseguir um controlo da doença. Alia-se ainda o facto de não ter efeitos adversos”. O especialista referiu ainda que “poderá tornar-se um fármaco de primeira linha, se comprovado, como parece, que tem efeito na tosse, expectoração e bronquite crónica. Se calhar será um fármaco para iniciar antes do inalador”, concluiu.



<https://youtu.be/3wgb0OnyzvY>

**SAIBA MAIS** - LINK ou QRcode para entrevista  
Utilize o seu smartphone e assista às entrevistas

## “A erdosteína promove “a diminuição da aderência bacteriana à mucosa brônquica”

A segunda reunião, que decorreu em Condeixa-a-Nova, contou com a participação de Carlos Robalo Cordeiro, pneumologista e professor na Faculdade de Medicina da Universidade de Coimbra. O Professor destacou que os resultados do estudo RESTORE evidenciam “o impacto significativo de uma molécula mucolítica na diminuição da frequência e da duração de exacerbações nesta patologia, o que decorrerá, quer da sua atividade farmacológica, quer das características da população avaliada”.

As propriedades antioxidantes e anti-inflamatórias da erdosteína, além da sua função mucolítica, foram destacadas pelo pneumologista que sublinhou ainda que a erdosteína promove “a diminuição da aderência bacteriana à mucosa brônquica”.

Um doente com DPOC exacerbador tem, pelo menos, duas exacerbações ligeiras a moderadas por ano. O Professor Roba-

**“Após qualquer exacerbação, deverá necessariamente proceder-se a uma otimização terapêutica e a um plano criterioso de gestão da doença.”**



**Professor Doutor Carlos Robalo Cordeiro**

Diretor do Serviço de Pneumologia do Centro Hospitalar da Universidade de Coimbra.  
Professor Catedrático da Faculdade de Medicina da Universidade de Coimbra.

lo Cordeiro defende que “após qualquer exacerbação, deverá necessariamente proceder-se a uma otimização terapêutica e a um plano criterioso de gestão da doença”. Uma intervenção precoce poderá assim ser benéfica para estes doentes. A terminar, o pneumologista considerou que “em função do conhecimento atual, quem mais poderá beneficiar com esta terapêu-

tica serão os doentes com DPOC produtores de muco e/ou exacerbadores frequentes, desejavelmente de forma precoce”.



<https://youtu.be/L6wMcnlu1S8>

**SAIBA MAIS** - LINK ou QRcode para entrevista  
Utilize o seu smartphone e assista às entrevistas

### DPOC e o subdiagnóstico em Portugal

Direcionando um pouco o discurso para uma questão mais política, o Professor Carlos Robalo Cordeiro falou sobre a introdução de indicadores de contratualização na Medicina Geral e Familiar (MGF) e os impactos dos mesmos para diminuir o subdiagnóstico da DPOC em Portugal. “É um aspeto fundamental porque um dos problemas com que nos

temos deparado é com o subdiagnóstico da DPOC. Não se compreende que pouco mais de 100.000 doentes estejam hoje de facto nas listas da MGF do nosso país, quando se pensa que possam existir mais de meio milhão de pessoas com esta patologia.

Já há um foco na MGF para áreas metabólicas e cardiovasculares, haver um

foco também para a DPOC, fazendo um estudo da função respiratória, uma espirometria, pode evitar internamentos. Tudo isso passa a ser contabilizado e passa a ser um indicador de contratualização. Julgo que é um caminho importante para que consigamos chegar a mais doentes e mais precocemente, que é o que se deseja”.

## Erdosteína é muito mais do que um simples mucolítico



**Dr. Miguel Guimarães**

Pneumologista no Hospital Eduardo Santos Silva. Centro Hospitalar Gaia-Espinho

A última reunião teve lugar no Porto e os participantes foram acolhidos pelo Dr. Miguel Guimarães, pneumologista do Centro Hospitalar Gaia-Espinho EPE. O médico especialista frisou que apesar de existirem outros trabalhos sobre a ação da erdosteína na redução das exacerbações, o estudo RESTORE “tem outra solidez”. Solidez esta explicada pelo Dr. Miguel Guimarães pelo facto de incidir não só na avaliação das exacerbações nos diferentes estados (ligeiro, moderado e grave), mas sobretudo no tempo que dura este episódio.

“Cada vez que há uma exacerbação perde-se algo que é a função respiratória, a capacidade de exercício, que se reflete na qualidade de vida”, frisa o pneumologista do Porto. Desse modo, garantir a redução do tempo da exacerbação é uma melhoria significativa na vida dos doentes com DPOC. “O facto de as exacerbações serem ligei-

ras, não quer dizer que sejam menos importantes”, afirma o especialista. Miguel Guimarães referiu que à medida que se foram utilizando diários de sintomas nos ensaios clínicos, deu-se conta de que muitos doentes preenchiam os critérios de exacerbação, uma vez que revelavam o agravamento dos sintomas. Apesar de haver necessidade de reforçar a terapêutica, estes doentes não referenciavam esta situação ao seu médico. “E isso acontecia com 50% das exacerbações que não eram reportadas. Aquelas que o doente aprendeu a resolver sozinho”, contou.

A abordagem ideal ao tratamento da DPOC parece passar por uma intervenção mais precoce, pelo que, para o médico pneumologista “o enfoque nestas exacerbações mais ligeiras faz todo o sentido”.

“Há trabalhos que mostram o efeito anti-inflamatório e antioxidante da erdosteína,

assim como da sua capacidade de redução de aderência das bactérias ao epitélio e até de aumentar a concentração de antibiótico nas secreções brônquicas durante episódios agudos”, explicou o especialista, deixando claro que a erdosteína é muito mais do que um simples mucolítico.

*“Há trabalhos que mostram o efeito anti-inflamatório e antioxidante da erdosteína, assim como da sua capacidade de redução de aderência das bactérias ao epitélio e até de aumentar a concentração de antibiótico nas secreções brônquicas durante episódios agudos”, explicou o Dr. Miguel Guimarães.*

Apesar de defender que existem bons fármacos para tratar a DPOC, Miguel Guimarães afirma que o problema reside no facto de a grande maioria ser utilizado por via inalatória, que “apesar de muito eficaz, é suscetível de erros”. O erro na utilização ou até a não utilização trazem dificuldades à adesão à terapêutica inalada. “Mais uma vantagem dos mucolíticos como a erdosteína”, concluiu.



<https://youtu.be/9gkQpKWjLdU>

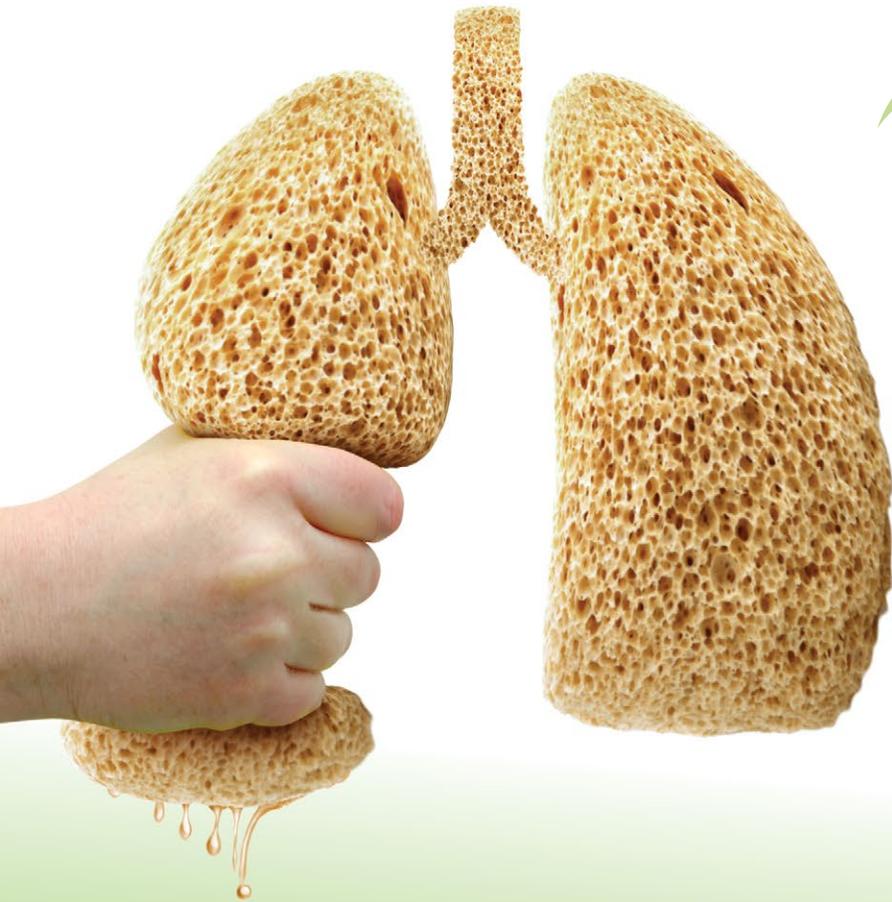
**SAIBA MAIS** - LINK ou QRcode para entrevista  
Utilize o seu smartphone e assista às entrevistas

# Fotogaleria



**MUCOACTIVO**  
para + rápida recuperação<sup>5,6</sup>

**Milid**<sup>®</sup>  
Erdosteína



**+ Actividade:**

**ANTIOXIDANTE**<sup>1,2</sup>

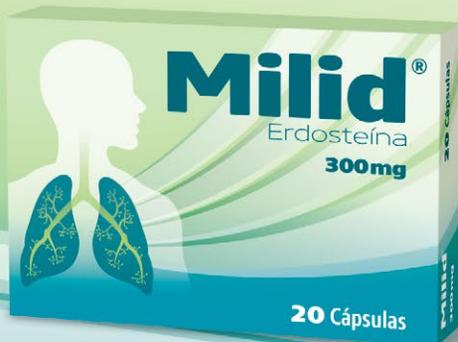
**ANTI-INFLAMATÓRIA**<sup>1,2</sup>

**ANTI-ADERÊNCIA  
BACTERIANA**<sup>3</sup>

**MUCOMODELADORA**<sup>4</sup>

**Sinergia com  
antibióticos**<sup>1</sup>

**SEM SÓDIO  
SEM AÇÚCAR**



 ou  **2 a 3 x por dia**

**INFORMAÇÕES ESSENCIAIS COMPATÍVEIS COM O RCM, PROFISSIONAIS DE SAÚDE. NOME DO MEDICAMENTO:** Milid 300 mg cápsulas; Milid 300 mg comprimidos dispersíveis. **COMPOSIÇÃO QUALITATIVA E QUANTITATIVA:** 300 mg de erdoesteína. Os comprimidos dispersíveis contêm 252,5 mg de lactose mono-hidratada e 10 mg de Laca de amarelo sunset (E110). **FORMA FARMACÉUTICA:** Cápsulas e comprimidos dispersíveis. **INDICAÇÕES TERAPÉUTICAS:** Tratamento de infeções respiratórias agudas e exacerbações de DPOC na presença de hipersecreção. **POSOLOGIA E MODO DE ADMINISTRAÇÃO:** 1 cápsula ou 1 comprimido dispersível 2-3 vezes por dia por via oral. O tratamento não deve exceder os 10 dias. **CONTRAINDICAÇÕES:** Hipersensibilidade à substância ativa ou a qualquer dos excipientes. Doentes com úlcera péptica ativa. Doentes com cirrose hepática e deficiência da enzima cistationina-sintetase. O uso de erdoesteína não é recomendado em doentes com insuficiência renal com depuração da creatinina <25 ml/min ou em doentes com insuficiência hepática grave. Milid é contraindicado em crianças com idade inferior a 2 anos. **ADVERTÊNCIAS E PRECAUÇÕES ESPECIAIS DE UTILIZAÇÃO:** A presença eventual de um odor sulfuroso não indica a alteração do produto mas sim a presença da substância ativa. Em doentes com insuficiência hepática leve a dose diária não deve exceder os 300 mg. População pediátrica: os mucolíticos podem causar obstrução brônquica em crianças com idade inferior a 2 anos. A capacidade de drenagem do muco brônquico é limitada neste grupo, devido às características fisiológicas do trato respiratório. Milid não deve ser utilizado em crianças com idade inferior a 2 anos. Doentes com problemas hereditários raros de intolerância à galactose, deficiência de lactase ou malabsorção de glicose-galactose não devem tomar este medicamento. Milid comprimido dispersível contém Laca de amarelo sunset (E110) que pode causar reações alérgicas. **INTERAÇÕES MEDICAMENTOSAS E OUTRAS FORMAS DE INTERAÇÃO:** Não foram notificadas interações com outros medicamentos e, portanto, Milid pode ser associado a antibióticos e broncodilatadores. **EFEITOS ADVERSOS:** Menos de 1000 doentes apresentaram efeitos gastrointestinais indesejáveis. Efeitos muito raros: cefaleias, dispneia, alterações do paladar, náusea, vômito, diarreia, dor epigástrica, urticária, eritema e eczema. Efeitos com frequência desconhecida: Obstrução brônquica. **Para informação completa consultar o RCM do medicamento.** Medicamento Não Sujeito a Receita Médica. Para mais informações deverá contactar o Titular da Autorização da Introdução no Mercado. Titular da AIM: Laboratórios Delta, S.A., Av. D. João II, Edifício Atlantis, nº 44C - 7.3 e 7.4, 1990-095 Lisboa, Portugal, uma empresa Mylan. **E-mail da farmacovigilância:** pv.portugal@mylan.com. **Data da última revisão:** 11/2017

**Referências bibliográficas:** (1) Cogo R. Trends Med 2012; 12(3):133-142. (2) Dal Negro RW, et al. Pulm Pharmacol Ther 2015; 33:47-51. (3) Braga PC, et al. Arzneimittelforschung 1999; 49(4):344-50. (4) Zanasi A, et al. Med Praxis 1991; 12:207-17. (5) Ricevuti G, et al. Thorax 1988; 43: 585-90. (6) Dal Negro RW, et al. Eur Respir J 2017 Oct 12; 50(4). pii: 1700711.

 **Mylan**

Better Health  
for a Better World