

Artigo Original

Eficácia do formoterol na reversão imediata do broncoespasmo*

Efficacy of inhaled formoterol in reversing bronchoconstriction

ADALBERTO SPERB RUBIN¹, CHRISTIANO PERIN², LILIANA PELEGRIN³,
JULIANA CARDOZO FERNANDES⁴, LUIZ CARLOS CORRÊA DA SILVA⁵

RESUMO

Objetivo: Avaliar efetividade e rapidez de ação do formoterol liberado através de inalador para pó seco na reversão de broncoespasmo induzido pela metacolina. **Métodos:** Avaliaram-se prospectivamente 84 pacientes com queda do volume expiratório forçado no primeiro segundo $\geq 20\%$ após inalação de metacolina. Todos estavam sob investigação de sintomas respiratórios de etiologia não definida. Foram randomizados 41 pacientes para receber 200 mcg de fenoterol *spray* e 43 para receber 12 mcg de formoterol sob a forma de inalador de pó seco para reversão imediata do broncoespasmo. Avaliaram-se a queda no volume expiratório forçado no primeiro segundo inicial, dose provocadora de queda de 20% do volume expiratório forçado no primeiro segundo inicial, e volume expiratório forçado no primeiro segundo após cinco e dez minutos da administração dos fármacos. **Resultados:** Não houve diferença significativa entre os grupos em relação ao sexo, idade, peso, altura, dose provocadora de queda de 20% do volume expiratório forçado no primeiro segundo, volume expiratório forçado no primeiro segundo inicial e pós-metacolina. A melhora do volume expiratório forçado no primeiro segundo após uso do broncodilatador foi de 34% (cinco minutos) e 50,1% (dez minutos) no primeiro grupo, e 46,5% (cinco minutos) e 53,2% (dez minutos) no segundo. **Conclusão:** O efeito broncodilatador do formoterol após cinco e dez minutos da indução de broncoespasmo pela metacolina foi similar ao do fenoterol. O formoterol, além de ser um broncodilatador de longa duração, tem também rápido início de ação, sugerindo que possa ser empregado como medicação de resgate nas crises de broncoespasmo.

Descritores: Asma; Formoterol; Fenoterol; Terapia inalatória; Broncodilatação; Metacolina

ABSTRACT

Objective: To evaluate the effectiveness and onset of action of formoterol delivered by dry-powder inhaler in reversing methacholine-induced bronchoconstriction. **Methods:** Patients presenting a drop in forced expiratory volume in one second $\geq 20\%$ after methacholine inhalation were included. A total of 84 patients were evaluated. All of the participating patients presented respiratory symptoms of unknown origin, which were being investigated. The patients were randomized to receive 200 μg of spray fenoterol ($n = 41$) or 12 μg of dry-powder inhaler formoterol ($n = 43$), both administered in order to achieve immediate reversal of methacholine-induced bronchoconstriction. We evaluated the decrease in forced expiratory volume in one second (in relation to the baseline value) after methacholine challenge and the dose of methacholine required to provoke a drop of 20% in forced expiratory volume in one second, as well as the increase in forced expiratory volume in one second (in relation to the baseline value) at five and ten minutes after bronchodilator use. **Results:** There were no significant differences related to gender, age, weight, height or dose of methacholine required to provoke a drop of 20% in forced expiratory volume in one second. Nor were there any significant differences in terms of baseline or post-methacholine forced expiratory volume in one second. In the fenoterol group, the mean postbronchodilator increase in forced expiratory volume in one second increase was 34% (at five minutes) and 50.1% (at ten minutes), compared with 46.5% (at five minutes) and 53.2% (at ten minutes) in the formoterol group. **Conclusion:** The bronchodilator effect of formoterol at five and ten minutes after methacholine-induced bronchoconstriction was similar to that of fenoterol. Despite being a long-acting bronchodilator, formoterol also has a rapid onset of action, which suggests that it could be employed as a relief medication in cases of bronchoconstriction occurring during asthma attacks.

Keywords: Asthma; Formoterol; Fenoterol; Inhalation therapy; Bronchodilation, Methacholine

* Trabalho realizado no Laboratório de Função Pulmonar do Pavilhão Pereira Filho da Santa Casa de Porto Alegre, Fundação Faculdade Federal de Ciências Médicas de Porto Alegre e CPG - Universidade Federal do Rio Grande do Sul - UFRGS - Porto Alegre (RS) Brasil.

1. Doutor em Pneumologia. Pneumologista do Pavilhão Pereira Filho da Santa Casa de Misericórdia de Porto Alegre, Porto Alegre (RS) Brasil.

2. Residente em Medicina Interna do Hospital de Clínicas de Porto Alegre -HCPA - Porto Alegre (RS) Brasil.

3. Acadêmica de Medicina da Fundação Faculdade Federal de Ciências Médicas de Porto Alegre - FFCMPA - Porto Alegre (RS) Brasil.

4. Pós-Graduanda pelo CPG em Pneumologia da Universidade Federal do Rio Grande do Sul - UFRGS - Porto Alegre (RS) Brasil.

5. Professor do Programa de Pós-Graduação em Medicina, Pneumologia, da Universidade Federal do Rio Grande do Sul - UFRGS - Porto Alegre (RS) Brasil; Professor Responsável pela Disciplina de Pneumologia da Fundação Faculdade Federal de Ciências Médicas de Porto Alegre - FFCMPA. - Porto Alegre (RS) Brasil.

Endereço para correspondência: Adalberto Sperb Rubin. Rua Almirante Abreu, 246/ 402 - CEP: 90420-010, Porto Alegre, RS, Brasil.

Tel: 55 51 3332 2629. E-mail arubin@terra.com.br

Recebido para publicação em 3/1/05. Aprovado, após revisão, em 1/11/05.

INTRODUÇÃO

Os β_2 -agonistas inalatórios desempenham um papel importante no tratamento da asma devido ao seu excelente efeito broncodilatador. Os β_2 -agonistas de curta ação, salbutamol e fenoterol, são habitualmente empregados na reversão das crises agudas de broncoespasmo. Já os broncodilatadores formoterol e salmeterol têm um efeito broncodilatador prolongado, sendo classificados como β_2 -agonistas de longa ação. Esta última classe de broncodilatadores tem se mostrado eficaz e bem tolerada como tratamento de manutenção em pacientes com asma que apresentam sintomas noturnos ou requerem uso freqüente de β_2 -agonistas de curta ação.⁽¹⁻⁴⁾

O efeito dos β_2 -agonistas de longa ação persiste por no mínimo doze horas, sendo o início de ação do formoterol mais rápido que o do salmeterol e comparável, em alguns estudos, ao do salbutamol.⁽⁵⁻⁹⁾ Dessa forma, o formoterol pode representar uma alternativa no manejo da crise aguda de asma, facilitando a adesão ao tratamento pelo emprego de apenas um dispositivo. Embora o emprego do formoterol no tratamento de manutenção de pacientes asmáticos esteja associado a sua combinação com corticóides inalatórios, o seu rápido início de ação pode indicar um potencial auxílio no manejo de crises agudas de broncoespasmo.

Este estudo foi delineado para avaliar a efetividade e rapidez de ação do formoterol liberado através de inalador para pó seco na reversão imediata do broncoespasmo induzido pela metacolina.

MÉTODOS

Em um estudo prospectivo, foram randomizados 84 pacientes encaminhados para o Laboratório de Função Pulmonar do Pavilhão Pereira Filho da Santa Casa de Misericórdia de Porto Alegre para investigação de sintomas relacionados a hiperresponsividade brônquica, em especial tosse, dispnéia e sibilância. Todos os pacientes apresentaram espirometria com curva fluxo-volume inicial com relação entre volume expiratório forçado no primeiro segundo (VEF_1) e capacidade vital forçada superior a 70% e nenhum fazia uso de broncodilatadores ou corticóide inalatório. Os pacientes apresentaram broncoespasmo como consequência do teste de broncoprovocação com metacolina, seguindo-se o protocolo de administração da metacolina inalada por nebulizador de

jato durante dois minutos, conforme orientações da Sociedade Brasileira de Pneumologia e Tisiologia.⁽¹⁰⁾ Em todos os pacientes selecionados foi atingida uma queda no VEF_1 de no mínimo 20% em relação ao valor inicial, como consequência da administração de diferentes concentrações de metacolina.

Após a indução da broncoconstrição, os pacientes foram divididos de maneira randomizada em dois grupos. O grupo 1, constituído de 41 pacientes, recebeu imediatamente após o término do teste de broncoprovocação uma dose de 200 mcg de fenoterol sob a forma de nebulímetro pressurizado com aerocâmara de 50 ml, sendo a técnica executada de acordo com as orientações da Sociedade Brasileira de Pneumologia e Tisiologia.⁽¹¹⁾ O grupo 2, constituído por 43 pacientes, recebeu 12 mcg de formoterol sob a forma de inalador de pó seco - *aerolizer* - (*Foradil*®), sendo os pacientes orientados a expirar todo o ar dos pulmões, manter o aparelho na posição levemente inclinada e inspirar o mais profundamente possível, sendo mantida uma apnéia de, no mínimo, dez segundos ao final da inspiração. A espirometria foi realizada sempre no período da manhã por técnico do laboratório sem conhecimento do dispositivo inalatório utilizado. Após cinco e dez minutos do uso dos broncodilatadores, os pacientes realizaram nova medida do VEF_1 . O equipamento empregado para o estudo foi da marca *Koko* (Ferraris).

Foram analisadas as seguintes variáveis observadas durante o presente estudo: sexo, idade, altura, peso, dose provocadora causadora de queda de 20% no VEF_1 , VEF_1 inicial, VEF_1 pós-teste de broncoprovocação e VEF_1 após cinco e dez minutos do uso do broncodilatador.

Para comparação de proporções foi empregado o teste do qui-quadrado de Pearson e para comparação entre médias foi utilizado o teste t de Student. O nível de significância estatística adotado foi de 5%. O número de pacientes alocados em cada grupo foi definido arbitrariamente. Contudo, após a análise dos dados, foi calculado o poder estatístico das comparações e; foram encontrados valores superiores a 90%, o que garante que a amostra utilizada foi suficiente para responder aos objetivos do estudo.

Esta pesquisa foi submetida e aprovada pelo Comitê de Ética em Pesquisa do Complexo Hospitalar da Santa Casa de Misericórdia de Porto Alegre. Todos os pacientes preencheram o termo de consentimento para o estudo.

RESULTADOS

Não houve diferenças estatisticamente significativas em relação à idade, sexo, peso, altura e dose provocadora causadora de queda de 20% no VEF₁ entre o grupo 1 (fenoterol) e o grupo 2 (formoterol) (Tabela 1).

A Tabela 2 mostra a comparação entre os grupos dos valores de VEF₁ inicial, VEF₁ após indução de broncoespasmo por metacolina e VEF₁ em cinco e dez minutos após a administração dos broncodilatadores em estudo. Observa-se que, embora os valores absolutos de VEF₁ no grupo 1 tenham se apresentado sempre superiores aos do grupo 2, não houve diferença estatisticamente significativa em nenhuma ocasião. Além disso, o percentual de aumento ou diminuição do VEF₁ em relação ao basal após a administração dos fármacos foi se-

TABELA 1

Características dos pacientes submetidos à broncoconstrição induzida por metacolina

	Fenoterol	Formoterol	p
N	41	43	-
Sexo	28 M, 13 H	35 M, 8 H	0,17
Idade (anos)	41,9 ± 17	44,3 ± 22,1	0,57
Peso (kg)	66,5 ± 11,6	65,4 ± 13,9	0,69
Altura (cm)	170,5 ± 47	161,3 ± 8,95	0,21
DP20 (mg/dl)	0,77 ± 0,9	0,60 ± 0,7	0,32

M: mulher; H: homem; DP20: dose provocadora causadora de queda de 20% no volume expiratório forçado no primeiro segundo. Resultados expressos como média ± desvio-padrão.

TABELA 2

Características funcionais dos pacientes submetidos à indução de broncoespasmo por metacolina e variação após uso dos broncodilatadores

	Fenoterol	Formoterol	p
VEF ₁ inicial (L)	3,21 ± 0,99 (110% previsto)	2,81 ± 0,88 (106% previsto)	0,11
VEF ₁ pós-metacolina (L)	2,09 ± 0,82 (↓ 34,9%)	1,74 ± 0,6 (↓ 38,1%)	0,13
VEF ₁ pós-BD - 5min (L)	2,80 ± 0,93 (↑ 34%)	2,46 ± 0,74 (↑ 46,5%)	0,07
VEF ₁ pós-BD - 10min (L)	2,95 ± 0,94 (↑ 50,1%)	2,58 ± 0,79 (↑ 53,2%)	0,051

Resultados expressos como média ± desvio padrão. As setas indicam o percentual de aumento ou diminuição do VEF₁ em relação ao VEF₁ inicial. VEF₁: volume expiratório forçado no primeiro segundo; BD: broncodilatador.

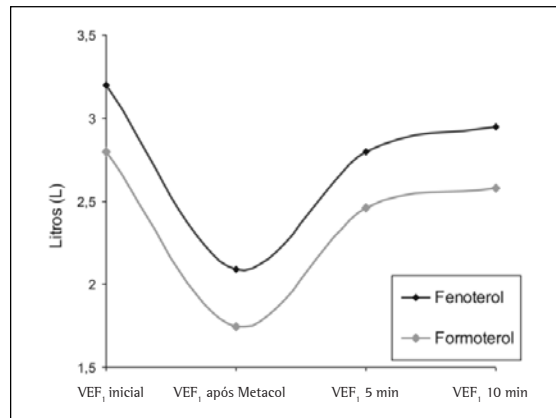


Figura 1 - Curva de variação absoluta do VEF₁ após indução de broncoespasmo por metacolina e resposta broncodilatadora nos dois grupos. VEF₁: volume expiratório forçado no primeiro segundo; VEF₁ inicial: VEF₁ pré-bronco-provação com metacolina; VEF₁ após metacolin: VEF₁ após broncoprovocação com metacolina; VEF₁ 5 min: VEF₁ após cinco minutos do uso de broncodilatador; VEF₁ 10 min: VEF₁ após dez minutos do uso de broncodilatador

melhante entre os grupos. Após a indução de broncoespasmo pela metacolina observou-se uma queda do VEF₁ em relação ao inicial de 34,9% no grupo 1 e de 38,1% no grupo 2 (p = 0,51). A melhora do VEF₁ após o uso do broncodilatador foi de 34% (desvio-padrão de ± 10,3%) (cinco minutos) e 50,1% (desvio-padrão de ± 23,5%) (dez minutos) no grupo 1, comparado com 46,5% (desvio padrão de ± 16,1) (cinco minutos) e 53,2% (desvio-padrão de + 24,9%) (dez minutos) no grupo 2, não havendo diferença significativa entre os grupos (p = 0,52 para cinco minutos e p = 0,72 para dez minutos) (Tabela 2 e Figuras 1 e 2).

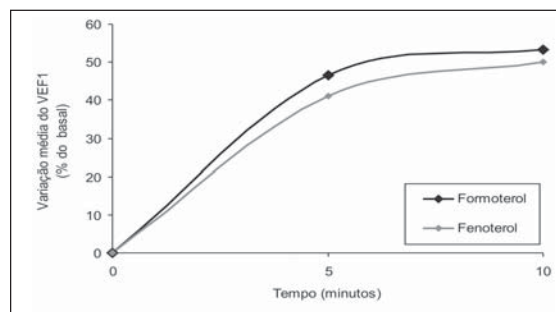


Figura 2 - Variação percentual do VEF₁ após o uso dos broncodilatadores. Valores expressos como percentagem de aumento em relação aos valores pós-indução de broncoespasmo por metacolina. VEF₁: volume expiratório forçado no primeiro segundo.

DISCUSSÃO

O presente estudo demonstrou que o formoterol liberado através de inalador de pó seco apresenta um rápido início de ação broncodilatadora, comparável à do fenoterol *spray*. O grau de broncodilatação alcançado por pacientes submetidos a broncoespasmo induzido por metacolina foi praticamente idêntico comparando-se a administração de formoterol por inalador de pó seco com a de fenoterol por nebulímetro pressurizado. A resposta broncodilatadora, medida pelo incremento no VEF₁ em cinco e dez minutos após a administração dos fármacos, foi semelhante entre os dois grupos, com uma tendência de superioridade, embora não significativa, para o grupo que empregou o formoterol.

O presente estudo apresenta a limitação de comparar broncodilatadores com equipotências diferentes e administrados em dispositivos diferentes. Trata-se, porém, das apresentações usuais das referidas medicações disponíveis no mercado e de uso comum na população asmática.

Na literatura internacional encontram-se poucos trabalhos comparando o efeito do formoterol na reversão imediata do broncoespasmo em relação aos β_2 -agonistas de curta ação.⁽²⁻⁵⁾ O presente é um dos poucos estudos a utilizar o fenoterol em comparação com o formoterol, além de apresentar uma amostragem de pacientes maior em relação aos estudos anteriores.

Dentre os β_2 -agonistas de longa ação, o formoterol é o que apresenta início de ação mais rápido, principalmente na sua comparação com o salmeterol.^(5,8,11-12) Os consensos e diretrizes do manejo da asma, no entanto, não indicam a utilização de β_2 -agonistas de longa ação na reversão imediata de broncoespasmo, bem como no alívio de sintomas agudos.

O modelo de broncoconstrição induzida por metacolina utilizado neste estudo assemelha-se a um episódio de crise aguda de asma, e tem sido empregado em várias pesquisas com o intuito de avaliar resposta broncodilatadora imediata.^(5,7,12-13) Neste trabalho a média de queda do VEF₁ após o uso da metacolina foi superior a 30% do basal e a maioria dos pacientes apresentou VEF₁ inferior a 2 L, o que demonstra uma broncoconstrição significativa e presença de hiperresponsividade brônquica em todos os casos.

Os resultados obtidos neste estudo estão de acordo com as conclusões encontradas na literatura. Alguns autores,⁽⁷⁾ em estudo randomizado com dezesseis pacientes asmáticos, compararam a velocidade e o grau de broncodilatação obtidos com o uso de 12 ug e 24 ug de formoterol liberado por inalador de pó seco com 400 ug de salbutamol liberado por nebulímetro pressurizado após broncoespasmo induzido por metacolina, e não encontraram diferença significativa entre os grupos. Outros⁽¹²⁾ randomizaram dezessete pacientes asmáticos para receber, após indução de broncoconstrição por metacolina, formoterol a 12 ug, salmeterol a 50 ug ou salbutamol a 50 ug, todos liberados por inalador de pó seco. Não houve diferença estatística na rapidez de ação entre o salbutamol e o formoterol, porém ambos foram mais rápidos que o salmeterol. Resultados idênticos foram encontrados em outro estudo⁽⁵⁾ que comparou o efeito broncodilatador do formoterol a 12 ug, salmeterol a 50 ug e salbutamol a 200 ug (liberados por nebulímetro pressurizado) em pacientes com asma moderada e grave.

Foram conduzidos dois grandes estudos com o objetivo de avaliar se o uso regular do formoterol como medicação de resgate nas crises de broncoespasmo em pacientes asmáticos traria aumento de efeitos adversos sistêmicos. Um estudo⁽¹⁴⁾ randomizado e duplo-cego comparou a eficácia clínica e a segurança do uso regular de formoterol e terbutalina, ambos liberados por inalador de pó seco, como medicação de resgate em pacientes com asma moderada ou grave. O número e a gravidade dos efeitos adversos nos dois grupos não diferiram estatisticamente. Além disso, o grupo que utilizava formoterol apresentou menor necessidade de uso de medicação de resgate, maior tempo entre as exacerbações e melhores provas de função pulmonar. Posteriormente, foi realizado um grande estudo populacional com mais de 18.000 pacientes asmáticos para ratificar os resultados do estudo anterior, o que de fato aconteceu. O formoterol mostrou-se uma medicação segura para ser utilizada como resgate nas crises de broncoespasmo, além de estar associado a um melhor controle da asma.⁽¹⁵⁾

O efeito broncodilatador imediato do formoterol também está associado à escolha do dispositivo inalatório empregado para sua administração. O inalador para pó seco apresenta deposição pul-

monar superior à do *spray*, o que está associado a maior eficácia do produto. Ademais, a facilidade na administração do formoterol, através de um inalador de pó seco (*aerolizer*), permite sua utilização tanto por crianças quanto por idosos que possuam dificuldades nas manobras exigidas para o uso do nebulímetro pressurizado, o que resulta em maior aderência ao tratamento.⁽¹⁶⁾

Os resultados deste estudo mostram que o formoterol, além de ser um broncodilatador de longa ação, tem também um rápido início de ação. Esta observação sugere que o formoterol também possa ser empregado como medicação de resgate nas crises de broncoespasmo em pacientes asmáticos. O emprego de apenas uma formulação de broncodilatador que proporcione ao mesmo tempo alívio imediato e maior tempo de atuação certamente contribui para a maior aderência do paciente ao esquema terapêutico proposto.

REFERÊNCIAS

1. Sociedades Brasileiras de Alergia e Imunopatologia, Pediatria e Pneumologia e Tisiologia. III Consenso Brasileiro no Manejo da Asma 2002. *J Pneumol* 2002;28(Supl 1):S1-S28.
2. Van der Molen T, Postma DS, Turner MO, Jong BM, Malo JL, Chapman K, Grossman R, de Graaff CS, Riemersma RA, Sears MR. Effects of the long acting beta agonist formoterol on asthma control in asthmatic patients using inhaled corticosteroids. The Netherlands and Canadian Formoterol Study Investigators. *Thorax*. 1997;52(6):535-9.
3. Hetzel JL, Silva LCC, Rubin AS. Broncodilatadores. In: Corrêa da Silva LC, Hetzel JL, editores. *Asma brônquica: manejo clínico*. Porto Alegre: Artmed, 1998. p.98-106.
4. Wallin A, Sandstrom T, Rosenhall L, Melander B. Time course and duration of bronchodilatation with formoterol dry powder in patients with stable asthma. *Thorax*. 1993;48(6):611-4. Comment in: *Thorax*. 1994;49(1):95.
5. Grembale RD, Pelaia G, Naty S, Vatrella A, Tranfa CM, Marsico SA. Comparison of the bronchodilating effects of inhaled formoterol, salmeterol and salbutamol in asthmatic patients. *Pulm Pharmacol Ther*. 2002;15(5):463-6.
6. Levin DC, Della Cioppa G, Yegen U, Bensch G. The fast onset and long duration of action of formoterol powder is maintained over time in asthma patients [abstract]. *Am J Respir Crit Care Med*. 1997;155(4):A342.
7. Beach JR, Bromly CL, Avery AJ, Reid RW, Walters EH, Hendrick DJ. Speeds of action of single doses of formoterol and salbutamol compared with placebo in reversing methacholine-induced bronchoconstriction. *Pulm Pharmacol*. 1996;9(4):245-9.
8. Van Noord JA, Smeets JJ, Raaijmakers JA, Bommer AM, Maesen FP. Salmeterol versus formoterol in patients with moderately severe asthma: onset and duration of action. *Eur Respir J*. 1996;9(8):1684-8.
9. Ringdal N, Derom E, Wahlin-Boll E, Pauwels R. Onset and duration of action of single doses of formoterol inhaled via Turbuhaler. *Respir Med*. 1998;92(8):1017-21.
10. Rubin AS, Pereira CAC, Neder JA, Fiterman J, Pizzichini MMM. Hiperresponsividade brônquica. Sociedade Brasileira de Pneumologia e Tisiologia. In: Diretrizes para Testes de Função Pulmonar. *J Pneumol*. 2002;28:S101-S21.
11. Moore RH, Khan A, Dickey BF. Long-acting inhaled beta2-agonists in asthma therapy. *Chest*. 1998;113(4):1095-108.
12. Politiek MJ, Boorsma M, Aalbers R. Comparison of formoterol, salbutamol and salmeterol in methacholine-induced severe bronchoconstriction. *Eur Respir J*. 1999;13(5):988-92.
13. Rubin AS, Pelegrin LG, Perin C, Leite MR, Silva LCC. Efeito do salbutamol liberado através de inalador de pó seco sobre o broncoespasmo induzido por metacolina. *J Bras Pneumol* 2004;30(3):195-200.
14. Tattersfield AE, Lofdahl CG, Postma DS, Eivindson A, Schreurs AG, Rasidakis A, et al. Comparison of formoterol and terbutaline for as-needed treatment of asthma: a randomised trial. *Lancet*. 2001;357(9252):257-61. Comment in: *ACP J Club*. 2001;135(1):23. *Lancet*. 2001;357(9271):1882-3; author reply 1882-3.
15. Pauwels RA, Sears MR, Campbell M, Villasante C, Huang S, Lindh A, et al. RELIEF Study investigators. Formoterol as relief medication in asthma: a worldwide safety and effectiveness trial. *Eur Respir J*. 2003;22(5):787-94.
16. van der Palen J, Klein JJ, van Herwaarden CL, Zielhuis GA, Seydel ER. Multiple inhalers confuse asthma patients. *Eur Respir J*. 1999;14(5):1034-7.