

2. EDMONDS ML, CAMARGO CA, POLLACK CV, et al. The effectiveness of inhaled corticosteroids in the emergency department treatment of acute asthma: a meta-analysis. *Ann Emerg Med* 2002; 40: 145-154.
3. RODRIGO GJ, RODRIGO C, NANNINI LJ. Asma casi fatal: ¿entidad clínica o manejo inadecuado? *Arch Bronconeumol* 2004; 40: 24-33.
4. MAGADLE R, BERAR-YANAY N, WEINER P. The risk of hospitalization and near-fatal and fatal asthma in relation to the perception of dyspnea. *Chest* 2002; 121: 329-333.
5. Self-report asthma prevalence among adults – United States 2000. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep* 2001; 50: 682-686.
6. MENDES C. Asma potencialmente fatal. *Boletim do HPV* 2004, 1: 39-41.
7. LEATHERMAN J. Life-threatening asthma *in* *Clinics in Chest Medicine* 1994; 15 (3): 453-479.
8. RODRIGUES F. Efeitos adversos dos agonistas dos receptores  $\beta_2$  – Mitos e Realidades *in* *Pontes da Mata* (Ed). Curso Interactivo de Pneumologia: Agonistas dos receptores  $\beta_2$ . SPP, Permanyer Portugal 2002.

**Fátima Rodrigues**, 04.06.10

## **O formoterol e uma dose média/ elevada de corticosteróides inalados são mais eficazes do que uma dose elevada de corticosteróides na asma moderada e grave**

### **Formoterol and medium-high doses of inhaled corticosteroids are more effective than high doses of corticosteroids in moderate - to - severe asthma**

G. MITCHELL, C. JENKINS, R. SCICCHITANO R.,  
A. DUBINFELD, J. KOTTAKIS

*Pulmonary Pharmacology and Therapeutics* 2003; 16:  
299-306

#### **RESUMO**

As normas internacionais para o tratamento da asma brônquica recomendam que os doentes com sintomatologia mal controlada com doses baixas/intermédias de corticosteróides (CT) inalados sejam submetidos a doses mais elevadas de CT e, se necessário, deverá ser adicionado um  $\beta_2$  agonista de longa duração. No entanto, estudos mais recentes demonstraram que a adição deste fármaco a doses baixas/moderadas de CT inalados permite um melhor controlo da sintomatologia do que a duplicação da dose de CT. O formoterol constitui o  $\beta_2$  agonista de eleição devido ao seu início de acção rápida.

O objectivo do presente trabalho foi comparar a eficácia da associação do  $\beta_2$  agonista formoterol a doses médias/elevadas de CT inalados com a

duplicação da dose do CT em indivíduos com asma moderada/grave mal controlada.

Foram avaliados doentes com idade superior a 18 anos com asma moderada e grave que apresentavam um  $FEV_1 \geq 50\%$  do previsto e um aumento  $\geq 15\%$  do referido parâmetro após inalação de um broncodilatador de curta duração, tendo sido submetido a terapêutica com CT inalados diariamente (dipropionato de beclometasona 1000 $\mu$  - budesonida 800 $\mu$ g) no mês que precedeu o início do estudo em análise. A existência de, pelo menos, dois dos parâmetros seguintes, nos últimos 7 dias do período de *run-in*, foi imprescindível: sintomatologia interferindo com as actividades de vida diária; interrupção do sono por sintomas nocturnos, necessidade de terapêutica de alívio numa dose  $\geq 4$  *puffs* salbutamol/dia; variabilidade diária do PEF (Peak Expiratory Flow)  $\geq 15\%$ .

Foram critérios de exclusão: doentes cuja dose do CT inalado diária foi alterada no último mês; indivíduos submetidos a CT oral ou  $\beta_2$  agonista de longa duração no mês precedente; doentes com dificuldade de utilizar o *aerolizer* apesar da instrução adequada.

Tratou-se de um estudo randomizado, duplamente cego, envolvendo 203 indivíduos: 102 submetidos a formoterol 12 $\mu$ g e dipropionato de beclometasona 500 $\mu$ g duas vezes/dia; 101 sob este corticosteróide na dose de 1000 $\mu$ g duas vezes/dia e placebo. Ambos os grupos foram tratados com os referidos fármacos durante 12 semanas. Os doentes estudados apresentavam um  $FEV_1$  72% do previsto, uma reversibilidade desencadeada pelo ( $\beta_2$  agonista de curta duração de 27%, *scores* de sintomas moderados e necessidade de terapêutica de alívio na dose  $\geq 5$  *puffs* de salbutamol/dia.

A diferença do PEF entre os dois grupos foi de 27,78 l/minuto, sendo favorável à associação formoterol/beclometasona ( $p=0,0002$ ). Foi observada, também, uma diferença estatisticamente significativa na relação cortisol/ creatinina urinário

após o tratamento de 12 semanas ( $p=0,001$ ), indicando supressão do eixo hipotalâmico-hipofisário nos doentes sob 1000 $\mu$ g de dipropionato de beclometasona duas vezes/ dia. Os *scores* de sintomas foram significativamente mais baixos nos doentes sob terapêutica combinada, sendo a proporção de doentes livres de sintomas durante o dia duas vezes superior neste grupo e a utilização de terapêutica de alívio inferior.

## COMENTÁRIO

Este estudo demonstra que, no tratamento de doentes com asma moderada/grave não controlada com dipropionato de beclometasona 1000 $\mu$ g/dia, a adição de formoterol 12 $\mu$ g duas vezes/dia é mais eficaz do que a duplicação da dose de beclometasona.

A terapêutica combinada melhora significativamente os parâmetros objectivos da obstrução das vias aéreas quando comparada com altas doses de corticosteróides inalados. O efeito benéfico de adição de formoterol na função pulmonar tornou-se evidente após quatro semanas de tratamento e permaneceu inalterada até ao fim do estudo. Este efeito pode dever-se ao antagonismo funcional do formoterol à contracção do músculo liso, à sua capacidade de estabilizar os mastócitos ou de reduzir o edema da parede brônquica.

As exacerbações ligeiras e moderadas ocorreram com maior frequência no grupo sob altas doses de CT inalados. Estes resultados foram sobreponíveis aos observados anteriormente em doentes com asma ligeira submetidos à associação formoterol/budesonido (dose baixa/intermédia) ou a doses elevadas deste último fármaco. Também neste estudo se verificou um maior número de exacerbações no segundo grupo.

Elevadas doses de CT inalados estão relacionadas com significativos efeitos suprarrenais. Assim, a associação de um  $\beta_2$  agonista de longa acção (formoterol) permite o controlo da doença sem

necessidade de doses altas de CT inalados. Neste estudo, o quociente cortisol/creatinina urinário foi significativamente menor no grupo sob corticoterapia em dose elevada do que nos indivíduos submetidos a terapêutica combinada, traduzindo uma maior supressão do risco hipotalâmico-hipofisário no primeiro caso. Estes achados vieram confirmar a observação de que o dipropionato de beclometasona na dose  $\geq 1500\mu\text{g}/\text{dia}$  exerce um efeito supressor significativo na libertação de cortisol endógeno.

A terapêutica combinada de CT inalados e  $\beta_2$  agonistas de longa acção permitiu um bom controlo da asma brônquica, comparativamente a baixas doses de CT, e conduziu à administração dos fármacos inalados em doses fixas através de um dispositivo único. Ringdal e colaboradores compararam a eficácia do salmeterol 50  $\mu\text{g}$ / fluticasona 250  $\mu\text{g}$  utilizando *Diskus* duas vezes/dia com o formoterol 12  $\mu\text{g}$ / budesonido 500  $\mu\text{g}$  administrados separadamente através do *Turbohaler* duas vezes/dia. A primeira associação foi significativamente superior na redução das exacerbações de asma e dos sintomas nocturnos, apesar da dose mais baixa de fluticasona comparada com a de budesonido. Estes resultados não são, no entanto, inesperados, visto a fluticasona ser mais potente do que o budesonido.

Apesar de a administração de fármacos em doses fixas num único dispositivo ter vantagens adicionais em termos de aderência ao tratamento e conveniência, não apresenta grande flexibilidade no ajuste da dose durante as exacerbações. São, assim, necessários novos estudos para avaliar os dispositivos mais apropriados, de forma a obter o maior sinergismo de acção entre  $\beta_2$  agonista de longa duração e os CT inalados.

**Palavras-chave:** Asma moderada/grave,  $\beta_2$  agonista de longa acção, formoterol, corticosteróides inalados, beclometasona.

## MENSAGEM

- A adição de formoterol é mais eficaz do que a duplicação da dose de corticosteróide inalado em doentes com asma moderada/ /grave mal controlada;
- A terapêutica combinada melhora significativamente os parâmetros objectivos da obstrução das vias aéreas;
- Os *scores* de sintomas e o recurso à terapêutica de alívio são manifestamente inferiores nos doentes medicados com formoterol/beclometasona.

## BIBLIOGRAFIA

1. Global Initiative for Asthma: Pocket Guide for Asthma Management and Prevention. National Institutes of Health, National Heart, Lung and Blood Institute, 2002. Updated from: NHLBI/WHO Workshop Report Global Strategy for Asthma Management and Prevention Issued - January 1995. NIH Publication n.º 02-3659.
2. PAUWELS RA, LÖFDAHL CG, POSTME DS, TATTERSFIELD AE, O'BYRNEP, BARNES PJ, ULLMAN A. Effect of inhaled formoterol and budesonide on exacerbations of Asthma. Formoterol and Corticosteroids Establishing Therapy (FACET) International Study Group. *N Eng J Med* 1997; 337: 1405-11.
3. RINGDAL N, CHUCHELIN A, CHOVAN L, TUDORIC N, MAGGIE E, WHITEHEAD PJ. EDICT Investigators. Evaluation of different inhaled combination therapies (EDICT): a randomised, double-blind comparison of Seretide (50/250mg bd *Diskus* vs formoterol (12mg bd) and de (800mg bd) given concurrently (both via *turbohaler* in patients with moderate - to - severe Asthma. *Respir Med* 2002; 96(96): 851-61.

Fátima Caeiro, 04.07.12