

## Os broncodilatadores na asma: a arte de prescrever corretamente, aproveitando as qualidades e reduzindo os riscos

Bronchodilator use in asthma: the art of prescribing bronchodilators correctly, taking advantage of their differences and reducing risks

ANA LUISA GODOY FERNANDES

A história do desenvolvimento dos broncodilatadores do grupo  $\beta_2$ -agonistas, que ocorreu concomitante ao entendimento da fisiopatologia da asma, é um excelente exemplo de como o raciocínio científico caminha baseado em hipóteses, que contêm verdades parciais, que progressivamente são filtradas para se melhorar o entendimento daquilo que deveria ocorrer, mas às vezes não ocorre. Dessas observações contínuas descobrem-se as falhas e evolui-se para a nova geração de intervenção, na tentativa de se propiciar o tratamento ideal.

O formoterol, um  $\beta_2$ -agonista de longa ação ( $\beta_2$ -LA), é analisado nesta edição do Jornal Brasileiro de Pneumologia quanto à sua eficácia em reverter o broncoespasmo agudo induzido por metacolina. O estudo comparou a droga com um  $\beta_2$ -agonista de curta ação ( $\beta_2$ -CA), o fenoterol, demonstrando a equivalência de ação do formoterol com uma das drogas consideradas padrão ouro para a reversibilidade do broncoespasmo agudo, os broncodilatadores de curta ação. A população do estudo foi selecionada a partir de pacientes que buscavam o laboratório de função pulmonar para esclarecimento diagnóstico de sintomas respiratórios, sendo incluídos no estudo os casos em que o teste provocativo se mostrava positivo.<sup>(1)</sup>

O protocolo do estudo permite observar de maneira bastante clara a rapidez de início da ação do  $\beta_2$ -LA, equivalente à dos  $\beta_2$ -CA, demonstrando uma verdade que veio para ficar: o formoterol, além de ter sido idealizado para ter ação prolongada, também tem a propriedade que almejamos de aliviar prontamente um broncoespasmo agudo, levando vantagem em relação ao salmeterol, o que permite advogar seu uso no broncoespasmo agudo.

Esse trabalho remete a uma outra questão, bastante relevante, que vem sendo debatida na literatura e foi objeto do artigo sobre perspectivas do *New England Journal of Medicine* em dezembro de 2005, escrito pelo Prof. Dr. Fernando D. Martinez (convidado do próximo Congresso Brasileiro da SBPT - Fortaleza, 2006).<sup>(2)</sup> Neste artigo, é discutido o uso de broncodilatadores de longa ação, com a revisão dos principais

estudos clínicos que levaram o FDA a incluir, em julho de 2005, um alerta na bula para os pacientes usuários de salmeterol, anunciando um pequeno, mas significativo aumento de eventos adversos associados à asma, caracterizados como risco eminente de morte ou morte, presente em um estudo de segurança recentemente finalizado nos EUA. O Prof. Martinez questiona as conseqüências desse alerta para o tratamento da asma.

Esse estudo, o SMART (Salmeterol Multi-center Asthma Research Trial), iniciado pela GSK em julho de 1996, foi um estudo de segurança de 28 semanas para comparar salmeterol *versus* placebo no tratamento da asma, em adição à terapia de manutenção habitual. O desfecho primário foi o de observar as mortes e eventos adversos sérios relacionados à asma e que puseram em risco a vida dos pacientes (intubação e ventilação mecânica). O estudo tinha a intenção de incluir 60.000 pacientes, mas foi interrompido pelo patrocinador após a análise parcial planejada (*interim analysis*), que foi realizada com aproximadamente 26.000 pacientes incluídos, e demonstrou um risco relativo de morte 4,4 vezes maior relacionado ao grupo salmeterol em relação ao placebo. Outro estudo randomizado, realizado no Reino Unido e publicado em 1993, comparando o uso de salmeterol com o de salbutamol, com 25.000 pacientes, mostrou que houve menor retirada do estudo dos pacientes que receberam salmeterol do que os que receberam salbutamol (2,91% *versus* 3,79%;  $-2 = 13,6$ ,  $p = 0,0002$ ). A mortalidade foi um pouco, mas não significativamente, maior no grupo salmeterol. O uso de mais de duas unidades de broncodilatador de alívio (além da dose de manutenção) apresentou associação significativa com a ocorrência de eventos adversos sérios relacionados à asma.<sup>(3)</sup>

Infelizmente, nenhum dos dois estudos foi planejado para testar a hipótese de o salmeterol ser seguro ou não, quando associado ao uso do corticóide inalado, embora o  $\beta_2$ -LA tenha sido usado como adjuvante ao corticóide inalatório. Os pacientes fo-

ram randomizados sem controle do uso e dose do corticóide inalatório durante o ensaio clínico, portanto deixando em aberto esta questão.

Ao rever esses comentários do Prof. Martinez, remetemo-nos a fatos muito interessantes que ocorreram no final do século passado. No início dos anos 1990, um estudo de Sears *et al.*<sup>(4)</sup> provocou uma grande discussão na literatura quando, através de ensaio clínico randomizado, foi demonstrado que o uso regular de  $\beta_2$ -CA quatro vezes ao dia era pior para os asmáticos do que usar  $\beta_2$ -CA se necessário, em relação ao controle da doença, questionando se o uso regular desta droga não seria causa de descontrole da asma.<sup>(4)</sup> Um trabalho epidemiológico retrospectivo,<sup>(5)</sup> do tipo caso controle, aninhado em uma coorte de pacientes asmáticos, conduzido em 12.301 residentes de Saskatchewan, Canadá, conseguiu demonstrar que o risco de morte por asma não estava associado ao uso regular ou mesmo aumentado do  $\beta_2$ -CA, mas sim à ausência do uso de corticóide inalatório como tratamento de manutenção, e que, por ser mais descontrolada ou não tratada, usava excessivamente os  $\beta_2$ -CA.

Por esse motivo, quando começaram a ser apresentados os trabalhos que demonstravam a superioridade da associação dos  $\beta_2$ -LA em relação ao aumento da dose de corticóide inalatório para obtenção do controle da asma,<sup>(6)</sup> este conceito parecia conflitante. O estudo FACET,<sup>(7)</sup> que comparava a adição de  $\beta_2$ -LA, em doses baixa (200 mcg) ou alta (800 mcg), contra placebo, sugeriu que as doses altas de corticóide inalatório se associavam a menor frequência de exacerbações e que o uso de  $\beta_2$ -LA se associava a mais dias livres de sintomas. Outros ensaios clínicos seguiram-se, comprovando a eficácia da associação corticóide inalatório e  $\beta_2$ -LA na obtenção de controle da asma,<sup>(8)</sup> bem como discutindo estratégias para melhorar esse controle.<sup>(9)</sup>

Entretanto, o que nos preocupa são os pacientes que não conseguem atingir o bom controle da asma. São eles um grupo especial de pacientes resistentes aos corticóides? Responsivos a outros antiinflamatórios? Com baixa adesão ao tratamento de manutenção? Ou há qualquer outra condição que os fazem responder mal aos  $\beta$ -agonistas? O fato é que, para aqueles pacientes mais graves em que não se consegue controlar os sintomas, ainda nos resta a dúvida se eles apresentam aumento de risco de complicações ou mesmo de episódios fatais, quando em uso de terapêutica de manutenção. Uma coisa é certa, os corticóides inalatórios ainda são indiscutivel-

mente o melhor tratamento de manutenção para asma, e quando nesta edição do Jornal Brasileiro de Pneumologia é apresentada a efetividade de um  $\beta_2$ -agonista em reverter o broncoespasmo agudo, torna-se indispensável refletir-se sobre as vantagens e os riscos do uso dos broncodilatadores, e lembrar que sempre devem ser utilizados associados ao tratamento antiinflamatório da asma.

ANA LUISA GODOY FERNANDES

Professora Livre-docente de Pneumologia da Escola Paulista de Medicina da Universidade Federal de São Paulo - UNIFESP - São Paulo (SP) Brasil.

#### Potencial Conflito de Interesse.

A autora participou como investigadora nos estudos multicêntricos internacionais: OPTIMA (1998) e STAY (2000) da Astra-Zeneca e estudo GOAL (2000) - Glaxo Smith Kline.

#### REFERÊNCIAS

1. Rubin AS, Perin C, Pelegrin L, Fernandes JC, Silva LCC. Eficácia do formoterol na reversão imediata do broncoespasmo. *J Bras Pneumol.* 2006;32(3):2002-6.
2. Martinez FD. Safety of long-acting beta-agonists--an urgent need to clear the air. *N Engl J Med.* 2005;353(25):2637-9.
3. Castle W, Fuller R, Hall J, Palmer J. Serevent nationwide surveillance study: comparison of salmeterol with salbutamol in asthmatic patients who require regular bronchodilator treatment. *BMJ.* 1993;306(6884):1034-7.
4. Sears MR, Taylor DR, Print CG, Lake DC, Herbison GP, Flannery EM. Increased inhaled bronchodilator vs increased inhaled corticosteroid in the control of moderate asthma. *Chest.* 1992;102(6):1709-15.
5. Ernst P, Spitzer WO, Suissa S, Cockcroft D, Habbick B, Horwitz RI, et al. Risk of fatal and near-fatal asthma in relation to inhaled corticosteroid use. *JAMA.* 1992;268(24):3462-4.
6. Greening AP, Ind PW, Northfield M, Shaw G. Added salmeterol versus higher-dose corticosteroid in asthma patients with symptoms on existing inhaled corticosteroid. *Allen & Hanburys Limited UK Study Group. Lancet.* 1994. 344(8917):219-24.
7. Pauwels RA, Lofdahl CG, Postma DS, Tattersfield AE, O'Byrne P, Barnes PJ, et al. Effect of inhaled formoterol and budesonide on exacerbations of asthma. *Formoterol and Corticosteroids Establishing Therapy (FACET) International Study Group. N Engl J Med.* 1997;337(20):1405-11.
8. Bateman ED, Boushey HA, Bousquet J, Busse WW, Clark TJ, Pauwels RA, et al. Can guideline-defined asthma control be achieved? The Gaining Optimal Asthma Control study. *Am J Respir Crit Care Med.* 2004;170(8):836-44.
9. O'Byrne PM, Bisgaard H, Godard PP, Pistolesi M, Palmqvist M, Zhu Y, et al. Budesonide/formoterol combination therapy as both maintenance and reliever medication in asthma.