



ARTIGO ORIGINAL

Duração do efeito broncodilatador do Salmeterol inalado (pó seco e aerossol dosificador) em crianças com asma aguda

Duration of bronchodilator effect of inhaled Salmeterol (dry powder x metered dose inhaler) in children with acute asthma attack

Dirceu Solé¹, Maria Candida V. Rizzo², Isabel Moreira Porto³, Irma Douglas Gomez³, Flávio Sano², Maria Antônia L. Figueiredo³, Charles K. Naspitz⁴

Resumo

Estudamos a duração do efeito broncodilatador de diferentes esquemas de tratamento inalatório administrados a crianças em crise leve/moderada de asma (VEF1 entre 50 a 80% do previsto). Esses pacientes receberam salmeterol por aerossol dosificador (SMD; 50 mcg) ou por rotadisk (SMR; 50 mcg) ou Salbutamol (SB; 200 mcg) e foram monitorados a intervalos de tempo variáveis para medida do VEF1 (basal, 30,60, e a cada 60 minutos até 780 minutos) enquanto se mantivessem acima de 80% do previsto e/ou com incremento de VEF1 em 20% em relação ao basal. Observamos com os grupos SMD e SMR início significativo de broncodilatação aos 60 minutos e 9 horas após apenas metade deles se mantinham ainda broncodilatados. O mesmo não ocorreu com o SB, o pico foi observado já aos 30 minutos e a duração foi de até 6 horas para a metade deles. Não observamos diferenças significantes entre os esquemas SMD e SMR. Considerando o salmeterol, este permitiu efeito broncodilatador duradouro e constituiu medicação adequada, segundo o recomendado pelos vários consensos para manejo da asma, no tratamento da asma moderada/grave.

J. pediatr. (Rio J.). 1996; 72(1):14-19: asma aguda, b2 agonista, salmeterol, b2 agonista de longa duração.

Introdução

À semelhança do salbutamol, o salmeterol é um agente beta agonista, do grupo das saligeninas com seletividade pelos receptores b₂. Disponível sob a forma de xinafoato de salmeterol, promove broncodilatação, *in vivo* e *in vitro*, com até 12 horas de duração, o que o caracteriza como broncodilatador de longa duração¹.

Abstract

Patients during a mild to moderate acute attack of asthma (FEV1: 50 - 80% of predicted) were treated with Salmeterol MDI - 50mcg or Rotadisk - 50mcg or Salbutamol (MDI - 200mcg). The children were followed by Spirometry, measuring FEV1 (basal) and after treatment: at 30 minutes, 60 minutes and thereafter every 60 minutes until 780 minutes, if the patients maintained the FEV1 above 80% of the predicted value and/or an increment of 20% in the VEF1 basal value. The Salmeterol group showed a significant bronchodilation at 60 minutes which was maintained in half of the patients up to 9 hours. This was not observed in the Salbutamol group: the peak bronchodilatation was observed at 30 minutes and the bronchodilation effect was observed in half of the patients up to 6 hours. There were no significant differences between both presentations of Salmeterol. This drug allowed a prolonged bronchodilator effect and is, according to the several consensus on management of asthma, an adequate option in the treatment of moderate to severe asthma.

J. pediatr. (Rio J.). 1996; 72(1):14-19: acute asthma, b2 agonists, salmeterol, long acting b2 agonists.

Acredita-se que atue de modo semelhante aos outros agentes beta agonistas de curta duração, para promover broncodilatação. Assim, também questiona-se se o seu uso de forma regular poderia estar implicado em agravamento da hiperreatividade brônquica².

O salmeterol é recomendado para uso regular no tratamento de pacientes com asma, associado ou não aos corticóides inalados e deve ser administrado em esquema de 2 vezes ao dia. Embora não seja recomendado para o alívio de sintomas agudos, 50 mcg de salmeterol inalados têm se mostrado tão efetivos quanto 200 mcg de salbutamol ou 500 mcg de terbutalino administrados 4 vezes ao dia, assim como teofilina oral, para pacientes em crise leve/moderada de asma¹.

1. Professor Adjunto e Chefe

2. Pós-Graduandos

3. Estagiários

4. Professor Titular

Disciplina de Alergia, Imunologia Clínica e Reumatologia
Departamento de Pediatria - Escola Paulista de Medicina.

O efeito broncodilatador prolongado faz com que o salmeterol seja particularmente indicado para pacientes com asma noturna; garantindo-lhes melhores controle clínico e qualidade de sono³⁻⁶.

No presente estudo avaliamos a intensidade e a duração do efeito broncodilatador do salmeterol administrado a crianças em crise aguda de asma de leve/moderada intensidade.

Casuística e Método

Vinte e quatro crianças (6 a 15 anos) portadoras de asma, atendidas por crise aguda (leve/moderada) participaram do presente estudo. Todos os pacientes eram acompanhados no serviço, sabiam utilizar os dispositivos para inalação assim como realizar medições espirométricas de modo adequado.

Além de sintomas característicos, todos os pacientes apresentavam-se à admissão com volume expiratório forçado no 1º segundo (VEF1) entre 50 e 80% do previsto para estatura e idade⁷. Após essa avaliação, foram distribuídos, de modo aleatório, em um dos três esquemas de tratamento inalatório: salmeterol por aerossol dosificador (2 jatos ou 50 mcg) (SMD); salmeterol por Rotadisk (1 bolha ou 50 mcg) (SMR) ou salbutamol por aerossol dosificador (2 jatos ou 200 mcg) (SB).

Após o tratamento inicial, medidas seriadas do VEF1 foram realizadas aos 30 e 60 minutos e, a seguir, a intervalos de 1 hora pelo prazo máximo de 13 horas ou até que o VEF1 caísse a valores inferiores a 80% do previsto ou o incremento abaixo de 20% em relação ao basal. As medições do VEF1 foram realizadas com o emprego de espirógrafo de fole Vitatrace VT - 130 (Pro-Médico-RJ), sendo anotado o melhor valor de três determinações.

A duração do efeito broncodilatador foi considerada enquanto os valores do VEF1 se mantiveram acima de 80% do previsto e/ou com incremento de 20% em relação aos valores basais.

A análise estatística foi realizada utilizando os seguintes testes estatísticos: análise de variância por postos de Friedman (comparar os valores do VEF1 no decorrer do estudo, em cada grupo de tratamento); Kruskal-Wallis (idades dos pacientes; comparar em cada tempo, até os 360 minutos, a resposta do VEF1 aos diferentes tratamentos); Mann Whitney (comparar os valores de VEF1 entre SMD e SMR nos tempos de 420 a 540 minutos) e Quiquadrado (distribuição segundo sexo) fixando-se em 5% o limite de rejeição da hipótese de nulidade. Os resultados significantes são apontados com um asterisco.

Resultados

Os três grupos foram semelhantes quanto à idade (SMD -10,6 anos, SMR-11,2 anos e SB- 10,1 anos) distribuição dos sexos (SMD - 4 F, SMR -5F e SB - 3F) e valores iniciais do VEF1 (Tabela 1).

A análise dos valores do VEF1 dos pacientes submetidos ao esquema de tratamento SMD revelou que, aos 30 minutos, apenas 3/8 haviam atingido valores superiores a 80% do previsto. Entretanto, a partir dos 60 minutos e até os 420, todos se mantinham broncodilatados. A seguir, a frequência de pacientes broncodilatados foi diminuindo de modo progressivo: 5/8 aos 480; 4/8 aos 540; 3/8 aos 600, 660 e 720 e 2/8 aos 780 minutos (Figura 1). Analisando os valores médios do VEF1, verificamos que o grupo como um todo manteve-se broncodilatado até os 420 minutos. (Tabela 1).

Com relação aos pacientes tratados com SMR, verificamos que aos 30 minutos apenas 4/8 já se apresentavam com broncodilatação. Aos 60 minutos, houve aumento significativo do VEF1 em relação ao inicial, e assim se manteve até os 360 minutos. Aos 420 minutos, 2/8 já não apresentavam broncodilatação, o que aumentou com o progredir do estudo: 3/8 aos 480; 5/8 aos 540 e 600; 6/8 aos 660, 720 e 780 minutos (Tabela 1 e Figura 1).

A duração do efeito broncodilatador para os pacientes que receberam SB foi 240 minutos (Tabela 1). Aos 30 minutos, apenas 2/8 dos pacientes não haviam atingido os valores de VEF1 acima de 80% do previsto. Aos 60 minutos o efeito broncodilatador foi significativamente superior ao basal. Aos 300 minutos, 7/8 pacientes mantinham-se broncodilatados, aos 360 minutos 3/8 pacientes, aos 420 e 480 minutos apenas 1 paciente mantinha-se com broncodilatação (Figura 1).

Não observamos, nos três grupos estudados, efeitos colaterais indesejáveis.

Discussão

Além de promoverem o relaxamento da musculatura lisa, os agentes β_2 agonistas são fármacos potentes na proteção das vias aéreas contra a inalação de estímulos constritores; reduzem o extravasamento do fluido pela microcirculação, inibem a liberação de mediadores pré-formados e recém sintetizados; todas ações essenciais e benéficas quando se pensa em fármaco para o tratamento da asma⁸.

Os agentes β_2 agonistas atuam ao se ligar à porção protéica do receptor β_2 presente na membrana celular, adjacente à proteína G, ativam a 3'5' monofosfato cíclico de adenosina e posteriormente à proteinoquinase A, que controla o fluxo celular de íons, passo fundamental para o binômio ativação - contração^{8,9}.

Com relação aos agentes β_2 agonistas de longa duração, experimentos *in vitro* têm apontado outros mecanismos de ligação além do acima citado. A habilidade de um antagonista do receptor β_2 adrenérgico em reverter o efeito miorrelaxante do salmeterol, e o retorno desse após a remoção do antagonista da preparação, sugerem que o salmeterol se ligue, com alta afinidade, a uma porção do receptor β_2 não diretamente relacionada à atividade trans-

Tabela 1 - Evolução do VEF1 médio (%) e o número de pacientes (n) segundo o esquema de tratamento nos diferentes tempos avaliados

Minutos	SMD		SMR		SB	
	VEF1(%)	n	VEF1(%)	n	VEF1(%)	n
0	68,6	8	68,1	8	69,5	8
30	79,2	8	80,5	8	79,9	8
60	83,5*	8	83,4*	8	84,6*	8
120	85,2*	8	85,9*	8	83,8*	8
180	83,0*	8	87,0*	8	81,9*	8
240	83,6*	8	85,8*	8	82,3*	8
300	84,0*	8	86,2*#	8	77,2	7
360	83,4*	8	82,7*	8	75,7	3
420	79,7*	8	81,5	6	82,0	1
480	79,8	5	85,7	5	68,0	1
540	83,8	4	91,0	3	-	-
600	85,1	4	84,5	3	-	-
660	83,3	3	83,0	2	-	-
720	80,0	3	80,0	2	-	-
780	78,0	2	74,5	2	-	-

Friedman - SMD (0 até 420) - 0 < 60 até 420 minutos * p < 0,05
 SMR (0 até 360) - 0 < 60 até 360 minutos
 SB (0 até 240) - 0 < 60 até 240 minutos

Kruskal Wallis - SMD x SMR x SB (0 a 360 minutos) # p < 0,05
 300 minutos - SMR > SB
 demais tempos SMD = SMR = SB

Mann Whitney (420 a 540 minutos)
 SMD = SMR todos os tempos

n = número total de pacientes até 240 minutos, a partir daí são apontados apenas os com broncodilatação.

membrana. Essa porção é denominada de “exo-site” e parece somente existir nos receptores β_2 ^{1,10}.

Acredita-se que a cadeia lateral N-polar do salmeterol se ligue ao “exo-site” (porção hidrofóbica do receptor β_2 adrenérgico) e o grupo feniletanolamina permaneça livre para estimular a porção ativa do receptor^{1,10}.

Além das ações observadas com os beta agonistas de curta duração, estudos clínicos apontam evidências indiretas de provável ação antiinflamatória do salmeterol, sobretudo em eventos dependentes de alérgenos. É potente inibidor da ativação de mastócitos, inibe a liberação de histamina, leucotrienos (LT) C4, LTD4 e prostaglandina D2 de fragmento de pulmão humano¹¹, diminui a liberação de LTB4 de neutrófilos humanos¹², de tromboxane B2 liberado de macrófagos alveolares¹³ e de histamina de basófilos humanos¹⁴. Além disso, é capaz de bloquear o aumento de permeabilidade da microcirculação induzida pelo fator ativador de plaquetas e pela histamina. Tem se

mostrado efetivo no bloqueio das fases imediata e tardia induzidas por provocação com alérgeno¹.

Apesar dos estudos experimentais *in vitro* demonstrarem potencial ação antiinflamatória, os *in vivo* às vezes são conflitantes. Dahl et al.¹⁵ acompanharam 12 adultos com asma submetidos a estudo duplo cego cruzado de salmeterol e placebo por período de 4 semanas cada. Verificaram, ao final do estudo, durante o período com salmeterol, redução dos níveis da proteína catiônica eosinofilia do lavado broncoalveolar, além de redução da inflamação no nível da mucosa brônquica. Clinicamente houve redução da hiperreatividade brônquica inespecífica à histamina. O mesmo não foi observado por Roberts et al¹⁶. Taylor et al.¹⁷ não documentaram a redução da excreção urinária do LTE4 após provocação com alérgenos, em asmáticos, induzida pelo salmeterol, sugerindo ausência de atividade antiinflamatória.

O salmeterol tem sido recomendado para o tratamento

Figura 1 - Proporção de crianças (%) com broncodilação em cada grupo de tratamento nos diferentes tempos

regular de pacientes com asma leve a grave e não para o alívio imediato de sintomas agudos, pois o seu efeito broncodilatador máximo é mais lento quando comparado aos de curta duração¹¹. A duração do efeito broncodilatador tem sido apontada como de pelo menos 12 horas, e, à semelhança dos efeitos colaterais, são dose dependentes.

Machonochie & Foster¹⁸ submeteram pacientes asmáticos a diferentes esquemas de tratamento com salmeterol, salbutamol e placebo, inalados. Verificaram alta frequência de efeitos colaterais (tremor, taquicardia, cefaléia, etc...) com a dose de 200 mcg de salmeterol. Estudos posteriores, avaliando a relação entre dose ideal e efeitos colaterais concluíram por 50 mcg/dose para pacientes com asma leve/moderada^{6,19-21} e 100 mcg/dose para os com asma grave²².

No presente estudo utilizamos apenas a dose de 50 mcg tanto por aerosol dosificador (SMD) quanto por inalador de pó seco (SMR). Nosso intuito foi, além de verificar a duração e intensidade do efeito broncodilatador pelos três esquemas de drogas inalados, o de comparar as duas formas de apresentação do salmeterol. Entre nós, os agentes beta agonistas apresentados sob a forma de pó seco para inalação são recentes. Questiona-se se um paciente em crise aguda teria condições de gerar fluxo inspiratório suficiente para aspirar a droga, presente sob a forma de pó nesses dispositivos. Em estudo anterior, pudemos comparar a resposta broncodilatadora de um agente beta agonista administrado sob a forma de pó seco e de solução para inalação a crianças em crise aguda leve/moderada de asma. Observamos semelhança dos dois esquemas quanto a insucessos, efeitos colaterais e intensidade do efeito

broncodilatador²³. O mesmo verificamos no presente estudo.

Na dependência do critério utilizado para determinar a duração do efeito broncodilatador de um agente beta agonista, os resultados podem ser discordantes. Pearlman & Liddle²⁴, em estudo multicêntrico comparativo entre salmeterol, salbutamol e placebo, verificaram, para o salmeterol, pico de ação 60 minutos após a dose de 50 mcg e duração do efeito broncodilatador por 12 horas. Entretanto, se considerarmos a manutenção dos níveis de VEF1 iguais ou maiores que 80% do previsto, tal duração não superou 6 horas. A maioria dos estudos tem considerado broncodilação como 15% de elevação do VEF1 basal.

Em estudos que utilizam provocações específicas ou inespecíficas, os resultados têm sido mais duradouros. Efeito protetor por 12 horas ou mais foi observado em desencadeamentos com exercício²⁵, histamina^{19,26} e metacolina²⁷ ou alérgenos (Holgate, 1991).

Em nosso estudo, verificamos, à semelhança do relatado por outros, pico de broncodilação aos 60 minutos para os grupos SMD e SMR e aos 30 minutos para o SB. Com relação à duração do efeito broncodilatador, considerando níveis iguais ou superiores a 80% do previsto e/ou manutenção de elevação de pelo menos 20% do VEF1 em relação ao basal, observamos que, aos 240 minutos, metade dos pacientes dos grupos SMD e SMR ainda permaneciam broncodilatados; às 12 horas do estudo apenas 3/8 no grupo SMD e 2/8 do SMR mantinham-se com broncodilação. Os esquemas SMD e SMR foram semelhantes quanto às variáveis avaliadas. Não observamos maior incidência de efeitos colaterais em todos os grupos avaliados.

A maioria dos estudos multicêntricos realizados envolvem pacientes adolescentes e adultos e todos são unânimes em apontar melhor controle da asma após a introdução do salmeterol em uso de modo regular^{1,4,5,29-31}. Revelados por decréscimo nos escores clínicos, melhora das provas de função pulmonar, maior estabilidade do pico do fluxo expiratório, menor consumo de β_2 agonistas de curta duração, menor frequência de distúrbios de sono, entre tantos outros.

Os efeitos cardiovasculares do salmeterol são similares aos do salbutamol, quando empregado em doses recomendadas. Estudos de curta e longa duração não têm demonstrado alterações significantes em nível de eletrocardiograma³², sobretudo em nível de espaço QTc³¹.

Até o presente momento, apesar dos vários estudos multicêntricos realizados, não foram observadas evidências da perda de proteção do salmeterol durante o uso prolongado, bem como agravo da hiperreatividade brônquica²⁷. Todavia, à semelhança do que ocorre com os beta 2 agonistas de curta duração durante uso prolongado, recomenda-se associar ao tratamento com salmeterol uma droga com atividade antiinflamatória e, em períodos de exacerbação aguda, os beta 2 agonistas de curta duração deverão ser empregados.

No nosso meio, o salmeterol tem sido recomendado para crianças com idade superior a 12 anos, portadores de asma moderada/grave sempre associado a corticóide inalado³³.

Referências bibliográficas

- Brogden RN, Faulds D. Salmeterol xinafoate. A review of its pharmacological properties and therapeutic potential in reversible obstructive airways disease. *Drugs* 1991; 42:895-912.
- Sears MR, Taylor DR, Print CG, Lake DC, Li Q. Regular inhaled beta-agonist treatment in bronchial asthma. *Lancet* 1990;336:1391-6.
- Fitzpatrick MF, Mackay T, Driver H, Douglas NJ. Salmeterol in nocturnal asthma a double blind, placebo controlled trial of a long acting inhaled β_2 agonist. *Br Med J* 1990;301:1365-8.
- Britton M. Salmeterol and salbutamol: large multicentre studies. *Eur Respir Rev* 1991;1:288-92.
- Douglas N, Fitzpatrick MF. Salmeterol: its effects on nocturnal asthma. *Eur Respir Rev* 1991; 1: 293-6.
- Faursov P. Chronic dose-ranging studies with salmeterol. *Eur Respir Rev* 1991;1: 282-7.
- Polgar G, Promadat V. Pulmonary function testing in children: techniques and standards, WB Saunders, Philadelphia, 1971: 152.
- Fraser CM, Nelson HS, Middleton Jr E. Adrenergic agents. In: Middleton Jr E, et al. *Allergy - principles and practice*, 4ª ed, Mosby, St. Louis, 1993:778-815.
- Sears MR. The short and long-term effects of β_2 agonists. In: Holgate S, et al. *Asthma: physiology, immunopharmacology and treatment*, Academic Press, London, 1993: 359-74.
- Holgate S. The future of β_2 agonists In the 48th Annual Meeting of the American Academy of Allergy and Immunology, Orlando - Flórida, 1992.
- Butchers PR, Vardey CJ, Johnson M. Salmeterol: a potent and long-acting inhibitor of inflammatory mediator release from human lung. *Brit J Pharmacol* 1991;104:672-6.
- Johnson M. The pharmacology of salmeterol. *Lung: suppl* 1990; 1: 15-9.
- Bader AJ, Fuller RW. Anti inflammatory effect of salmeterol on human alveolar macrophages. *Amer Rev Respir Dis* 1991;141:394.
- Kleine-Tebbe J, Frank G, Josties C, et al. Influence of salmeterol, a long acting β_2 adrenoceptor agonist, on IgE mediated histamine release from human basophils. *J Invest Allergy Clin Immunol* 1994; 4:12-17.
- Dahl R, Pedersen B, Venge P. Bronchoalveolar lavage studies *Eur Respir Rev* 1991;1:272-5.
- Roberts JA, Bradding P, Walls AF, et al. The influence of salmeterol xinafoate on mucosal inflammation in asthma. *Am Rev Respir Dis* 1992;145:418.
- Taylor IK, O'Shaghnessy KM, Coudry NB. A comparative study in atopic subjects with asthma of the effect of salmeterol and salbutamol on allergen - induced bronchoconstriction, increase in airway reactivity, and increase in urinary leukotriene E4 production. *J Allergy Clin Immunol* 1992; 89: 575-83.
- Maconochie JG, Forster JK. Dose response study with high dose inhaled salmeterol in healthy subjects. *Br J Clin Pharmacol* 1992; 33:342-5.
- Ullman A, Svedmyr N. Salmeterol, a new long-acting inhaled β_2 adrenoceptor agonist: a comparison with salbutamol in asthmatic patients. *Thorax* 1988; 43:674-8.
- Kemp JP, Bierman CW, Bronsky EA, et al. A one week evaluation of salmeterol, a new long-acting β_2 adrenergic aerosol for asthma therapy. *J Allergy Clin Immunol* 1991, 87:474 A.
- Kemp JP, Bierman CW, Cocchetto DM. Dose response study of inhaled salmeterol in asthmatic patients with 24 hour spirometry and Holter monitoring. *Ann Allergy* 1993;70: 316-22.
- Palmer JBD, Hyland ME. Salmeterol in clinical practice: comparator and safety studies, quality of life studies. *Eur Respir Rev* 1991;1:301-3.
- Solé D, Rizzo MCV, Pimentel AF, et al. Sulfato de terbutalino inalado, sob a forma de pó seco (Turbuhaler®) e solução para nebulização em crianças com asma. *J pediatr (Rio J.)* - in press, 1994.
- Pearlman DS, Liddle T. Controlling asthma symptoms: Salmeterol compared with salbutamol in large - scale multicentre studies. *Eur Respir Dis* 1994;4:301-5.
- Dhillon DP. Studies in exercise-induced asthma. *Eur Respir Rev* 1991; 1:265-67.
- Campos-Guerra H, Wisiewski A, Britton J, et al. Single dose comparisons of inhaled salmeterol and salbutamol on airway reactivity in asthmatic patients. *Eur Respir J* 1990; 3: 114, 273.
- Deron E, Pauwels R, van Der Staeten M. Duration of the protective effect of salmeterol on metacholine challenge in asthmatics. *Am Rev Respir Dis* 1991;141:A469.
- Holgate ST. Allergen challenge studies. *Eur Respir Rev* 1991; 1:268-71.

29. Palmer JBD, Stuart AM, Sheperd GL, et al. Inhaled salmeterol in the treatment of patients with moderate to severe reversible obstructive airways disease. *Respir Med* 1992; 86:409-17.
30. Bramaille C, Chastang C, Georges D, et al. Salmeterol compared with slow release terbutaline in nocturnal asthma. A multicentre, randomized, double blind, double dummy, sequential trial. *Allergy* 1991; 49:421-6.
31. Fuller R. Is salmeterol safe in long-term use? *International Respiratory Forum - Current perspectives in β_2 agonist therapy*, Colwood House Medical Publicat, Londres, 1994, 37-44.
32. Nathan RA, Liddle R, Alexander WJ, et al. Salmeterol safety and tolerability. *J Allergy Clin Immunol* 1994; 93:515A.
33. Sociedade Brasileira de Alergia e Imunologia, Sociedade Brasileira de Pediatria, Sociedade Brasileira de Pneumologia e Tisiologia **ICONSENSO BRASILEIRO NO MANEJO DA ASMA - BG Cultural**, São Paulo, 42 p, 1994.

Endereço para correspondência:

Dr. Dirceu Solé

Disciplina de Alergia, Imunologia Clínica e Reumatologia

Rua dos Otonis, 725 - VI. Clementino

CEP 04025-002 - São Paulo, SP.