

# Terapêutica da asma - broncodilatadores de acção longa: As mesmas indicações dos da acção curta?

ESTELA RAMOS\*

Ao falar de tratamento da asma parece-me muito útil, começar por fazer uma referencia ao projecto GINA (Global Initiative for Asthma).

É um projecto de âmbito mundial concebido com a ideia de apresentar recomendações para o diagnóstico e tratamento da asma de uma forma simplificada.

Quem, na sua clínica do dia a dia, se vai familiarizando com doentes asmáticos, cedo começa a reparar que a expressão clínica desta doença é muito variável. Alguns doentes têm longos períodos sem sintomas e inexplicavelmente surge dispneia tão intensa que os leva ao SU de um hospital, outros, têm diariamente sintomas que lhes perturbam o quotidiano. Há quem só tenha sintomas quando faz desporto. Para alguns é ao chegar a Primavera que surgem as complicações, tossindo e “chiando” nos dias mais bonitos. Acordar durante a noite com falta de ar, que só alivia com uma “bombada” é outra queixa frequente. Esta enorme variedade de apresentações clínicas tem por denominador comum o mesmo fenómeno de hiperreactividade brônquica, mas as características próprias a cada variante clínica, levam logicamente a uma abordagem terapêutica adaptada.

Assim, para se desenhar um plano terapêutico para uma qualquer situação clínica, temos de começar por pôr em ordem as nossas ideias quanto aos parâmetros principais. O quadro que a seguir se transcreve representa uma forma simplificada muito útil.

Neste quadro, formam-se quatro grupos de situações clínicas possíveis e, para cada uma delas, são propostos dois tipos de tratamento: o tratamento de fundo, para

reverter tanto quanto possível a inflamação eosinofílica brônquica, e o tratamento sintomático para permitir uma boa qualidade de vida.

A persistência dos sintomas e a sua gravidade foram os dois parâmetros básicos na formação destes grupos. Com uma história clínica completa, um exame objectivo atento, e a utilização do PEF, medida fornecida pelos expirómetros portáteis (Mini Wrigh Peak Flow Metter), podemos colocar cada um dos nossos doentes num dos quatro grupos propostos.

**Quadro 1**  
**Projecto GINA**

	Clinical Features before Treatment	Medication Required to Maintain Control
<b>STEP 4</b> <b>Severe</b> <b>Persistent</b>	Continuous symptoms. Frequent exacerbations. Frequent nighttime asthma symptoms. Physical activities limited by asthma symptoms. PEF or FEV1 • $\leq 60\%$ predicted; • variability $> 30\%$	Multiple daily long-term preventive medications: high doses inhaled corticosteroid, long-acting bronchodilator, and oral corticosteroid long term.
<b>STEP 3</b> <b>Moderate</b> <b>Persistent</b>	Symptoms daily. Exacerbations affect activity and sleep. Nighttime asthma symptoms $> 1$ time a week. Daily use of inhaled short-acting $\beta_2$ -agonist. PEF or FEV1 • $60\% - < 80\%$ predicted; • variability $> 30\%$ .	Daily long-term preventive medications: inhaled corticosteroid and long-acting bronchodilator (especially for nighttime symptoms).
<b>STEP 2</b> <b>Mild</b> <b>Persistent</b>	Symptoms $\leq 1$ time a week but $< 1$ time per day. Exacerbations may affect activity and sleep. Nighttime asthma symptoms $> 2$ times a month. PEF or FEV1 • $\leq 80\%$ predicted; • variability $20-30\%$ .	One daily long-term preventive medication: possibly add a long-acting bronchodilator to anti-inflammatory medication (especially for nighttime symptoms).
<b>STEP 1</b> <b>Intermittent</b>	Intermittent symptoms $< 1$ time a week. Brief exacerbations (from a few hours to a few days). Nighttime asthma symptoms $\leq 2$ times a month. Asymptomatic and normal lung function between exacerbations. PEF or FEV1 • $\leq 80\%$ predicted; • variability $< 20\%$ .	• Intermittent quick-relief medication taken as needed only: inhaled short-acting $\beta_2$ -agonist • Intensity of treatment depends on severity of exacerbation: oral corticosteroids may be required.
The presence of one of the features of severity is sufficient to place a patient in that category.		

\* Departamento de Medicina. Hospital Pedro Hispano. Matosinhos

O papel dos  $\beta_2$  simpaticomiméticos de longa acção tem grande importância no quadro actual da terapêutica da asma.

Actuam estimulando os adrenoreceptores  $\beta_2$  que se distribuem largamente por toda a árvore respiratória, sobretudo no musculo liso. A activação destes receptores gera sinais intracelulares que através da activação do AMP cíclico levam ao relaxamento da musculatura das vias aéreas. Têm uma duração de acção que se prolonga por doze horas.

Deste grupo conhecemos dois fármacos: o salmeterol e o formoterol. Com tempos de acção muito semelhantes, a principal diferença reside no tempo de início de actuação.

Num estudo realizado para comparação do tempo de início de acção entre as duas drogas e entre estas e o salbutamol ( $\beta_2$  de acção rápida largamente conhecido), verificaram-se, após o desencadeamento de broncospasmo por prova de metacolina, os seguintes tempos de recuperação do FEV1 para 85% do valor basal: salbutamol 6.5 min, formoterol 7.2 min, salmeterol 14,1 min, placebo 34,7 min. Encontrou-se portanto uma diferença com significado estatístico entre o salmeterol e o formoterol. E não foi encontrada diferença entre o salbutamol e o formoterol, o que significa que o formoterol também reverte rapidamente o broncospasmo.

Daqui que não seja adequado classificar os  $\beta_2$  em de acção rápida versus acção lenta, mas sim em de acção curta versus de acção prolongada.

Com uma acção que se estende ao longo de doze horas, devem ser administrados de forma continuada duas vezes por dia por via inalatória. Os efeitos laterais são pouco importantes, limitando-se quase sempre ao trémulo muscular que é transitório.

Embora nalguns artigos recentes se discuta se existe algum efeito antiinflamatório destes fármacos, no estado actual dos conhecimentos, não se pode confiar nesta hipótese e estes fármacos devem ser administrados em simultâneo com medicação antiinflamatória reconhecida como tal, habitualmente, os corticosteroides inalatórios.

Sendo fármacos que tem acção prolongada, logo ocorre pensar que serão muito uteis em todas as situações em que o doente é incomodado por sintomas diários, persistentes, sejam eles muito severos ou relativamente ligeiros. Também a asma noturna assim encontra alívio.

Voltando ás indicações internacionalmente aceites, os simpaticomiméticos de longa duração têm indicação nas situações de fase 4 e fase 3 como se refere na quadro seguinte.

**Treatment: adults & children over 5 years old**  
**Preferred treatments are in bold print.**  
**\*Patient education is essential at every step**

	Long-Term Preventive	Quick-Relief
<b>STEP 4</b> Severe Persistent	<b>Daily medications:</b> <ul style="list-style-type: none"> <li><b>Inhaled corticosteroid</b>, 800-2,000 mcg or more, and</li> <li>Long-acting bronchodilator: either <b>long-acting inhaled <math>\beta_2</math>-agonist</b>, and/or sustained-release theophylline, and/or long-acting <math>\beta_2</math>-agonist tablets or syrup, and</li> <li>Corticosteroid tablets or syrup long term</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>Short-acting bronchodilator: inhaled <b><math>\beta_2</math>-agonist</b> as needed for symptoms</li> </ul>
<b>STEP 3</b> Moderate Persistent	Daily medications: <ul style="list-style-type: none"> <li><b>Inhaled corticosteroid</b>, <math>\geq 500</math> mcg and, if needed</li> <li>Long-acting bronchodilator: either <b>long-acting inhaled <math>\beta_2</math>-agonist</b>, sustained-release theophylline, or long-acting <math>\beta_2</math>-agonist tablets or syrup. (Long-acting <math>\beta_2</math>-agonist may provide more effective symptom control when added to low-medium dose steroid compared to increasing the steroid dose).</li> <li>Consider adding anti-leukotriene, especially for aspirin-sensitive patients and for preventing exercise-induced bronchospasm.</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>Short-acting bronchodilator: inhaled <b><math>\beta_2</math>-agonist</b> as needed for symptoms, not to exceed 3-4 times in one day.</li> </ul>

Por outro lado, os agonistas  $\beta_2$  de curta acção têm indicação em todos os doentes asmáticos. Utilizam-se para alívio rápido de sintomas e sobrepoem-se à medicação “de base” nos doentes com uma asma persistente severa ou moderada. Nas asma menos severas (de graus 2 e 1 dos quadros apresentados) são o único tipo de broncodilatadores  $\beta_2$  recomendados.

<b>STEP 2</b> Mild Persistent	Daily medication: <ul style="list-style-type: none"> <li>Either <b>Inhaled corticosteroid</b>, 200-500 mcg, cromoglycate, nedocromil, or sustained-release theophylline. Antileukotrienes may be considered, but their position in therapy has not been fully established</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>Short-acting bronchodilator: <b>inhaled <math>\beta_2</math>-agonist</b> as needed for symptoms, not to exceed 3-4 times in one day</li> </ul>
-------------------------------------	--	---

<b>STEP 1</b> Intermittent	<ul style="list-style-type: none"> <li>None needed</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>Short-acting bronchodilator: <b>inhaled <math>\beta_2</math>-agonist</b> as needed for symptoms, but less than once a week</li> <li>Intensity of treatment will depend on severity of attack (see figures on management of asthma attacks)</li> <li>Inhaled <math>\beta_2</math>-agonist or cromoglycate before exercise or exposure to allergen</li> </ul>
-------------------------------	---	--

<b>Stepdown</b>		<b>Stepup</b>
Review treatment every 3 to 6 months. If control is sustained for at least 3 months, a gradual stepwise reduction in treatment may be possible		If control is not achieved, consider stepup. But first: review patient medication technique, compliance, and environmental control (avoidance of allergens or other trigger factors)
*Dosage note: Steroid doses are for Beclomethasone Dipropionate (on the WHO list of “Essential Drugs”). Other preparations have equal effect, but adjust the dose because inhaled steroids are not equivalent on a microgram or per puff basis.		

Na minha prática clínica diária, tenho seguido estas normas orientadoras e utilizo os dois tipos de agonistas  $\beta_2$  e venho a constatar a melhoria que a introdução destes trazem às situações de asma persistente. Permitem um maior período livre de sintomas sem o recurso às várias inalações diárias de agonistas  $\beta_2$  de acção curta e estabilizam melhor a asma. As noites passaram a ser melhores e a aderência à terapêutica tornou-se mais fácil.

**Correspondência:**

Estela Ramos  
Departamento de Medicina  
Hospital Pedro Hispano  
4454-509 MATOSINHOS

**BIBLIOGRAFIA**

---

- *Respir Med* 1998 Jun; 92 (6) : 863-42
- *Am J Respir Crit Care Med* 1998 Sep ; 158 (3) : 924-30
- *J Allergy Clin Immunol* 1998 Nov ; 102 (5) : S96-9
- *Chest* 1999 Mar ; 155 (3) : 666-73
- *Am J Respir Crit Care Med* 1999 Jul ; 160 (1) : 224-9