

Ação broncodilatadora do formoterol após 15 dias de tratamento em um paciente com Doença Pulmonar Obstrutiva Crônica

Bronchodilator effects of formoterol after 15 days of treatment in a patient with Chronic Obstructive Pulmonary Disease

Fernando Sergio S. Leitão Filho¹; Sérgio Roberto Nacif²; Julio César Mendes de Oliveira³; Luís Vicente Franco Oliveira⁴

¹ Médico, Professor da Disciplina de Sistema Respiratório do Curso de Medicina – Uninove. Pneumologista assistente do serviço de Doenças do Aparelho Respiratório – HSPE.

² Médico, Pneumologista assistente do serviço de Doenças do Aparelho Respiratório – HSPE.

³ Médico, pneumologista, Diretor Clínico do Instituto do Pulmão de Cascavel e Mestrando do Programa de Pós-Graduação Mestrado em Ciências da Reabilitação – Uninove.

⁴ Fisioterapeuta, Professor do programa de Pós-Graduação em Ciências da Reabilitação – Uninove.

Endereço para correspondência

Fernando Sergio S. Leitão Filho
R. Prof. Tranquilli, 212, apt. 102, Vila Mariana
04126-010 – São Paulo – SP [Brasil]
fernandosergio@uninove.br

Resumo

A Doença Pulmonar Obstrutiva Crônica (DPOC) provoca limitação do fluxo aéreo, levando não só ao aumento da resistência das vias aéreas, mas também à elevação dos volumes pulmonares estáticos, o que é conhecido como hiperinsuflação estática. Em vista disso, os sintomas de DPOC incluem dispneia, tipicamente agravada por esforços e, às vezes, associada a tosse e produção de escarro. O tratamento é realizado com a utilização de broncodilatadores, preferencialmente os inalatórios, de modo que alivie o tônus da musculatura lisa brônquica, reduzindo assim a resistência das vias aéreas e a hiperinsuflação. Um dos broncodilatadores mais utilizados no manejo da DPOC é o formoterol, considerado um β_2 -agonista de longa-duração. Neste relato de caso, mostra-se o impacto extremamente positivo desse medicamento em um paciente com DPOC, avaliado por testes de função pulmonar, apenas 15 dias após o início de seu uso.

Descritores: DPOC; Formoterol; Hiperinsuflação.

Abstract

Chronic Obstructive Pulmonary Disease (COPD) is characterized by airflow limitation, causing increasing of the airway resistance and of the static pulmonary volumes, what is known as static hyperinflation. Consequently, COPD symptoms include dyspnea, typically aggravated by exercise, and sometimes cough and sputum production. The treatment requires the use of bronchodilators, preferentially the inhalers, reducing the airway resistance and hyperinflation. Formoterol is one of the most used bronchodilators in COPD management, being considered a long-acting β_2 -adrenoceptor agonist. In this article, it is shown the extremely positive effect of this medication on pulmonary function in a COPD patient, just after 15 days of treatment.

Key words: COPD; Formoterol; Hyperinflation.

Introdução

A Doença Pulmonar Obstrutiva Crônica (DPOC), segundo a diretriz GOLD (*Global Initiative for Chronic Obstructive Lung Disease*), é caracterizada por limitação do fluxo aéreo não totalmente reversível, de caráter progressivo, e se encontra associada a uma resposta inflamatória anormal dos pulmões a partículas e gases nocivos¹. De modo semelhante, a Sociedade Brasileira de Pneumologia e Tisiologia considera a DPOC uma enfermidade respiratória prevenível e tratável, também caracterizada pela obstrução crônica do fluxo aéreo não totalmente reversível, sendo incluído, na definição, o tabagismo como principal fator etiológico².

Em decorrência da natureza obstrutiva da doença, os pacientes apresentam tipicamente dispneia relacionada aos esforços que, nos casos mais graves, ocorre, durante o repouso. Tosse e produção de expectoração também podem estar presentes, sobretudo nos pacientes que desenvolvem bronquite crônica^{1,2}.

A técnica de espirometria forçada, em que o paciente é instruído a realizar uma manobra expiratória forçada após uma inspiração profunda, permite a mensuração da capacidade vital forçada (CVF), do volume expiratório forçado no primeiro segundo da manobra da CVF (VEF₁) e, conseqüentemente, da relação VEF₁/CVF^{3,4}. Quando essa relação pós-broncodilatador é inferior a 70% ou 0,70, pode ser confirmada a existência de limitação ao fluxo aéreo, condição *sine qua non* na DPOC^{1,2}.

Dependendo da gravidade da limitação ventilatória, muitos pacientes apresentam aumentos anormais dos volumes pulmonares, configurando a hiperinsuflação estática, por elevações da capacidade pulmonar total (CPT) e/ou do volume residual (VR)^{5,6}. Como a capacidade residual funcional (CRF) é calculada pela soma do VR com o volume de reserva expiratório (VRE), pode-se compreender que elevações do VR frequentemente se associem a aumentos proporcionais da CRF. Além disso, também é comum verificar reduções da capacidade ins-

piratória (CI), à medida que os valores de CRF se tornam progressivamente maiores, uma vez que a CPT é constituída pela soma da CRF com a CI^{5,6}. É importante ressaltar que já foi demonstrado que essas alterações patológicas nos volumes pulmonares estáticos podem ser observadas mesmo em casos leves a moderados de obstrução ao fluxo aéreo^{7,8}.

A utilização de broncodilatadores representa a base do tratamento sintomático da DPOC, pois aliviam a obstrução ao fluxo aéreo, contribuindo para redução do alçaponamento aéreo e hiperinsuflação, com conseqüente aumento da capacidade inspiratória^{1,2}.

O fumarato de formoterol, aqui descrito apenas como formoterol, é considerado β_2 -agonista de longa ação, também conhecido pela abreviatura LABA (*long-acting β_2 -adrenoceptor agonist*). Sua ação broncodilatadora se mantém por cerca de 12 horas, razão pela qual deve ser administrado novamente ao término desse período. Isso ocorre em razão da alta afinidade pelo receptor β_2 (aproximadamente 100 vezes superior a dos broncodilatadores de curta-duração, como salbutamol) e pela interação com a sua porção lipídica, que se encontra localizada no interior da membrana plasmática das células do músculo liso brônquico⁹⁻¹¹.

Relato de caso

Paciente de 70 anos, sexo masculino, tabagista 60 maços-ano, vem, há 5 anos, referindo intolerância progressiva a esforços, estando, no momento, a queixar-se de dispneia para caminhada no plano, equivalente ao estágio 2 da escala modificada do Medical Research Council¹². Ao ser submetido ao Índice de Dispneia Basal (IDB)¹³, o paciente pontuou 7 entre 12 pontos possíveis, confirmando a presença de dispneia considerável no seu dia a dia. Relatava também expectoração mucoide, principalmente pela manhã, ao longo do mesmo período.

O exame físico mostrou, na ausculta pulmonar, murmúrio vesicular difusamente dimi-

nuído, saturação de pulso de oxigênio de 94% em ar ambiente. O restante da propedêutica apresentou ausência de alterações.

A radiografia de tórax mostrou evidências de hiperinsuflação pulmonar (Figura 1). O paciente foi submetido a espirometria forçada que identificou CVF - 2,71L (65% do previsto), VEF₁ - 1,30L (41% do previsto), relação VEF₁/CVF 0,48, confirmando, dessa forma, a existência de limitação ao fluxo aéreo compatível com o diagnóstico de DPOC (Figura 2).

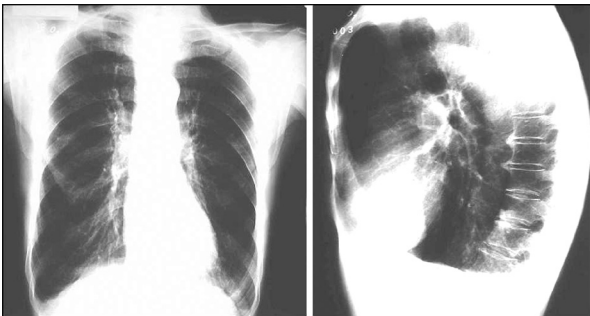


Figura 1: Radiografia de tórax mostrando achados compatíveis com hiperinsuflação pulmonar (hipertransparência difusa, aumento do número de arcos costais projetados sobre os campos pulmonares, aumento do espaço retroesternal e do diâmetro anteroposterior do tórax e retificação de cúpulas diafragmáticas)

O paciente foi também submetido a uma espirometria lenta e pletismografia de corpo inteiro para mensuração da capacidade vital lenta (CVL), da capacidade inspiratória (CI), do volume residual (VR), da capacidade residual funcional (CRF) e da capacidade pulmonar total (CPT). Os seguintes valores pré-broncodilatador foram identificados: CVL - 3,04L (73% do previsto), CI - 2,17L (62% do previsto), CRF - 6,23L (169%), VR - 5,37L (228% do previsto), CPT - 8,41L (113% do previsto), conforme Figura 3.

Diante do contexto clínico, o paciente foi aconselhado a parar de fumar, e medicado com formoterol 12mcg, a cada 12h, e salbutamol spray, para alívio dos sintomas quando necessário, tendo sido orientado a retornar após 15 dias para nova avaliação clínica e repetição dos

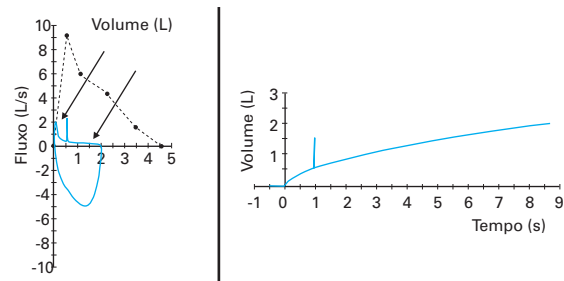


Figura 2: Curvas fluxo-volume (à esquerda) e de volume-tempo (à direita) obtidas durante manobra de espirometria forçada do paciente, confirmando o diagnóstico de DPOC. A porção positiva representa os fluxos expiratórios, e a negativa, os inspiratórios. Notar a marcante limitação ao fluxo aéreo desse paciente, visível pela característica concavidade da curva fluxo-volume (setas pretas); a curva tracejada em preto corresponde aos valores esperados de fluxo e volume para esse paciente. Na curva volume-tempo, observar o tempo expiratório prolongado, aproximando-se dos nove segundos

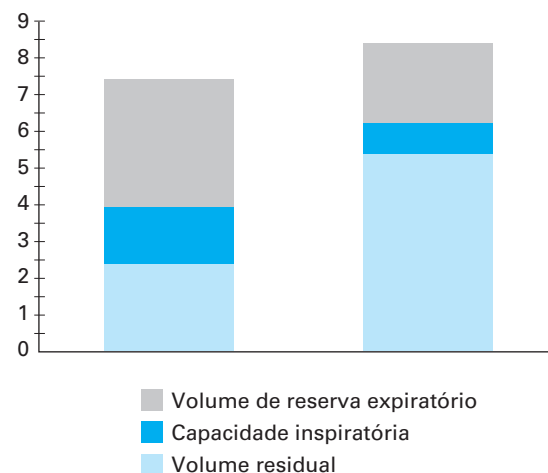


Figura 3: Distribuição do volume residual, do volume de reserva expiratório e da capacidade inspiratória do paciente. A coluna à esquerda (Previsto) mostra a distribuição esperada normal para esse paciente. A coluna à direita (Pré-Bd) identifica os valores e capacidades pulmonares pré-broncodilatador. O exame pletismográfico confirmou a existência de alçaonamento aéreo (VR > 140% do previsto) e redução da capacidade inspiratória (CI < 80% do previsto)

exames de função pulmonar que evidenciaram melhora importante dos volumes e capacidades pulmonares, como demonstrado na Tabela 1.

De modo semelhante, ocorreu melhora considerável e clinicamente significativa na dispneia relatada pelo paciente, após o mesmo período, conforme demonstrado pela aplicação do Índice de Dispneia Transicional (IDT)¹³, que evidenciou pontuação de +4.

Discussão

A terapia broncodilatadora, ao induzir relaxamento da musculatura lisa brônquica, promove diminuição da resistência das vias aéreas, resultando, dessa forma, em elevação da CI e melhora do alçaponamento aéreo/hiperinsuflação pulmonar^{1,2}.

No tocante ao salbutamol, por exemplo, Newton e cols.¹⁴ observaram que o medicamento, na dose de 200mcg, em pacientes com DPOC aliviou a hiperinsuflação por redução da CRF em 440ml, com aumento simultâneo da CI de 220ml, no pico do efeito broncodilatador. Porto e cols.¹⁵ observaram resultados semelhantes em 16 pacientes com DPOC, de estágio moderado a grave, quanto ao comportamento da CI após a administração de salbutamol, porém na dose de 400mcg, elevando-se em 220ml ($p < 0,0012$).

Diversos trabalhos prévios já avaliaram a ação do formoterol tanto na CVF quanto no VEF₁, inclusive ao longo de várias horas após a sua inalação, confirmando a ação broncodilatadora de cerca de 12h¹⁶⁻²¹. Há, no entanto, carência de estudos que avaliem a ação do formoterol na CI e nos volumes pulmonares estáticos (CRF, VR) em pacientes com DPOC, o que já foi claramente demonstrado para o tiotrópio por Celli e cols. Esses autores observaram que o tiotrópio, em relação ao placebo no seu pico de ação, promoveu aumento médio da CI de 350 ml ($p < 0,01$), com queda concomitante da CRF em 600ml ($p < 0,01$)²².

No caso desse paciente, obteve-se em 15 dias melhora importante da CVF e do VEF₁, que se elevaram, respectivamente, em 600 e 440ml; a CI elevou-se em 260ml, o que foi acompanhado, simultaneamente, por uma redução considerável do alçaponamento aéreo, com a CRF diminuindo em 260ml e o VR reduzindo-se ainda mais (queda de 430ml). É importante ressaltar que os valores de função pulmonar mostrados na Tabela 1 são pré-broncodilatador, com o paciente orientado a não fazer uso de β 2-agonistas de curta duração pelo menos 6 horas antes; o formoterol também foi suspenso cerca de 12h antes da realização dos exames de função pulmonar na visita 2. Diante dessas considerações, pode-se sugerir que esses valores provavelmente seriam ainda maiores, caso os volumes e capacidades pulmonares tivessem sido avaliados

Tabela 1: Valores pré-broncodilatador dos parâmetros de função pulmonar nas visitas 1 e 2

Função pulmonar	Visita 1* Antes do início do formoterol	Visita 2* Após 15 dias de formoterol	Delta entre as duas visitas
CVF	2,71 (65%)	3,31 (80%)	+ 600 ml
VEF ₁	1,30 (41%)	1,74 (55%)	+ 440 ml
VEF ₁ /CVF	0,48	0,53	NA**
CVL	3,04 (73%)	3,48 (84%)	+ 440 ml
CI	2,17 (62%)	2,43 (70%)	+ 260 ml
CRF	6,23 (169%)	5,99 (163%)	- 240 ml
VR	5,37 (228%)	4,94 (210%)	- 430 ml
CPT	8,41 (113%)	8,42 (113%)	10 ml
VR/CPT	64 (177%)	59 (163%)	NA**

* Valores pré-broncodilatador expressos em litros e em porcentagem do previsto

** NA: Não se aplica

no pico do efeito broncodilatador do formoterol, o que ocorre cerca de 60 minutos após a inalação dessa medicação^{20, 23, 24}.

Também é notória a melhora da dispneia basal relatada pelo paciente, que em apenas 15 dias, com somente um broncodilatador de longa duração, reduziu-se significativamente, como indicado pelas escalas IDB e IDT. É importante ressaltar que a reprodutibilidade interobservador da escala IDB foi descrita previamente em nosso meio¹³. Além disso, diversos estudos publicados, no Brasil e no exterior, fizeram uso de ambas as escalas citadas, confirmando sua utilização como instrumento para avaliação da dispneia basal e da dispneia pós-intervenções²⁵⁻²⁹.

Como conclusão, demonstrou-se uma ação considerável do formoterol tanto no alívio da dispneia basal quanto na melhora de diversos parâmetros de função pulmonar, avaliados por espirometria e pletismografia, após um intervalo de 15 dias de uso dessa medicação em um paciente com DPOC.

Referências

1. Global Initiative for Chronic Obstructive Lung Disease. Global strategy for the diagnosis, management and prevention of chronic obstructive pulmonary disease. Bethesda: NHLBI/WHO workshop report; 2008 [updated 2008; cited 2009 4/19/2009]; Disponível em: www.goldcopd.com
2. Jardim JR, Oliveira JA, Nascimento O. II Consenso Brasileiro sobre Doença Pulmonar Obstrutiva Crônica - DPOC. *J Bras Pneumol*. 2004;30(S.5):9-41.
3. Pereira CAC. Espirometria – Diretrizes para Testes de Função Pulmonar. *J Bras Pneumol*. 2002;28(3):1-82.
4. Miller MR, Hankinson J, Brusasco V, Burgos F, Casaburi R, Coates A, et al. Standardisation of spirometry. *Eur Respir J*. 2005 Aug;26(2):319-38.
5. Menna Barreto SS, Cavalazzi AC. Determinação dos Volumes Pulmonares – Diretrizes para Testes de Função Pulmonar. *J Bras Pneumol*. 2002;28(S.3):95-100.
6. Menna Barreto SS. Volumes pulmonares - Diretrizes para Testes de Função Pulmonar. *J Bras Pneumol*. 2002;28(S.3):83-94.
7. Babb TG, Viggiano R, Hurley B, Staats B, Rodarte JR. Effect of mild-to-moderate airflow limitation on exercise capacity. *J Appl Physiol*. 1991 Jan;70(1):223-30.
8. Cooper CB. Airflow obstruction and exercise. *Respir Med*. 2009 Mar;103(3):325-34.
9. Anderson GP, Linden A, Rabe KF. Why are long-acting beta-adrenoceptor agonists long-acting? *Eur Respir J*. 1994 Mar;7(3):569-78.
10. Lotvall J. Pharmacology of bronchodilators used in the treatment of COPD. *Respir Med*. 2000 Sep;94 Suppl E:S6-10.
11. Lotvall J. Pharmacological similarities and differences between beta2-agonists. *Respir Med*. 2001 Aug;95 Suppl B:S7-11.
12. Ferrer M, Alonso J, Morera J, Marrades RM, Khalaf A, Aguar MC, et al. Chronic obstructive pulmonary disease stage and health-related quality of life. The Quality of Life of Chronic Obstructive Pulmonary Disease Study Group. *Ann Intern Med*. 1997 Dec 15;127(12):1072-9.
13. Mahler DA, Weinberg DH, Wells CK, Feinstein AR. The measurement of dyspnea. Contents, interobserver agreement, and physiologic correlates of two new clinical indexes. *Chest*. 1984 Jun;85(6):751-8.
14. Newton MF, O'Donnell DE, Forkert L. Response of lung volumes to inhaled salbutamol in a large population of patients with severe hyperinflation. *Chest*. 2002 Apr;121(4):1042-50.
15. Porto EF, Castro AA, Nascimento O, Oliveira RC, Cardoso F, Jardim JR. Modulation of operational lung volumes with the use of salbutamol in COPD patients accomplishing upper limbs exercise tests. *Respir Med*. 2009 Feb;103(2):251-7.
16. Naline E, Zhang Y, Qian Y, Mairon N, Anderson GP, Grandordy B, et al. Relaxant effects and durations of action of formoterol and salmeterol on the isolated human bronchus. *Eur Respir J*. 1994 May;7(5):914-20.
17. Maesen BL, Westermann CJ, Duurkens VA, van den Bosch JM. Effects of formoterol in apparently poorly reversible chronic obstructive pulmonary disease. *Eur Respir J*. 1999 May;13(5):1103-8.
18. Benhamou D, Cuvelier A, Muir JF, Leclerc V, Le Gros V, Kottakis J, et al. Rapid onset of bronchodilation in COPD: a placebo-controlled study comparing formoterol (Foradil Aerolizer) with salbutamol (Ventodisk). *Respir Med*. 2001 Oct;95(10):817-21.



19. Beier J, Beeh KM, Troger K, Stenglein S, Brautigam M, Buhl R, et al. [Onset of action of formoterol in patients with moderate to severe, partially reversible airflow obstruction assessed by bodyplethysmography]. *Pneumologie*. 2002 Sep;56(9):535-41.
20. Rossi A, Kristufek P, Levine BE, Thomson MH, Till D, Kottakis J, et al. Comparison of the efficacy, tolerability, and safety of formoterol dry powder and oral, slow-release theophylline in the treatment of COPD. *Chest*. 2002 Apr;121(4):1058-69.
21. Bouros D, Kottakis J, Le Gros V, Overend T, Della Cioppa G, Siafakas N. Effects of formoterol and salmeterol on resting inspiratory capacity in COPD patients with poor FEV(1) reversibility. *Curr Med Res Opin*. 2004 May;20(5):581-6.
22. Celli B, ZuWallack R, Wang S, Kesten S. Improvement in resting inspiratory capacity and hyperinflation with tiotropium in COPD patients with increased static lung volumes. *Chest*. 2003 Nov;124(5):1743-8.
23. Palmqvist M, Persson G, Lazer L, Rosenborg J, Larsson P, Lotvall J. Inhaled dry-powder formoterol and salmeterol in asthmatic patients: onset of action, duration of effect and potency. *Eur Respir J*. 1997 Nov;10(11):2484-9.
24. Aalbers R, Ayres J, Backer V, Decramer M, Lier PA, Magyar P, et al. Formoterol in patients with chronic obstructive pulmonary disease: a randomized, controlled, 3-month trial. *Eur Respir J*. 2002 May;19(5):936-43.
25. Nápolis LM, Sette AA, Bagatin E, Terra Filho M, Rodrigues RT, Kavakama JJ, et al. Dispneia crônica e alterações funcionais respiratórias em ex-trabalhadores com asbestose avaliados para concessão de benefício. *J Bras Pneumol*. 2004;30:528-34.
26. Casaburi R, Mahler DA, Jones PW, Wanner A, San PG, ZuWallack RL, et al. A long-term evaluation of once-daily inhaled tiotropium in chronic obstructive pulmonary disease. *Eur Respir J*. 2002 Feb;19(2):217-24.
27. Brusasco V, Hodder R, Miravittles M, Korducki L, Towse L, Kesten S. Health outcomes following treatment for six months with once daily tiotropium compared with twice daily salmeterol in patients with COPD. *Thorax*. 2003 May;58(5):399-404.
28. Baddini Martinez JA, Martinez TY, Lovetro Galhardo FP, de Castro Pereira CA. Dyspnea scales as a measure of health-related quality of life in patients with idiopathic pulmonary fibrosis. *Med Sci Monit*. 2002 Jun;8(6):CR405-10.
29. Adams SG, Anzueto A, Briggs DD, Jr., Menjoge SS, Kesten S. Tiotropium in COPD patients not previously receiving maintenance respiratory medications. *Respir Med*. 2006 Sep;100(9):1495-503.