

# Artigo Original

## Resposta broncodilatadora imediata ao formoterol em doença pulmonar obstrutiva crônica com pouca reversibilidade\*

Immediate bronchodilator response to formoterol in poorly reversible chronic obstructive pulmonary disease

Adalberto Sperb Rubin<sup>1</sup>, Fábio José Fabrício de Barros Souza<sup>2</sup>,  
Jorge Lima Hetzel<sup>3</sup>, José da Silva Moreira<sup>4</sup>

### Resumo

**Objetivo:** Avaliar, por meio de provas de função pulmonar, a eficácia broncodilatadora do formoterol após 30 min de sua administração em portadores de doença pulmonar obstrutiva crônica (DPOC) com pouca reversibilidade. **Métodos:** Estudo prospectivo incluindo 40 pacientes portadores de DPOC com resposta negativa ao broncodilatador de curta duração utilizado no teste espirométrico—variação menor que 200 mL e 7% do previsto do volume expiratório forçado no primeiro segundo (VEF<sub>1</sub>). Os pacientes encontravam-se nos estágios II, III ou IV da DPOC (Sociedade Brasileira de Pneumologia e Tisiologia/Global Initiative for Chronic Obstructive Lung Disease) e apresentavam VEF<sub>1</sub> ≤ 70% do previsto. Foram randomizados em dois grupos de 20, com características clínicas semelhantes, e cada grupo recebeu formoterol ou placebo por meio de inalador de pó seco. As provas de função pulmonar (por pletismografia) foram repetidas após 30 min da administração de formoterol ou placebo. **Resultados:** Observaram-se aumento significativo de VEF<sub>1</sub> (p = 0,00065), capacidade inspiratória (p = 0,05) e capacidade vital forçada (p = 0,017) e redução significativa da resistência das vias aéreas (p = 0,010) no grupo formoterol, em comparação ao grupo placebo, assim como menor redução do volume residual e menor aumento da capacidade vital e da condutância específica das vias aéreas. **Conclusões:** Em portadores de DPOC com resposta negativa ao broncodilatador de curta duração utilizado no teste espirométrico, o formoterol levou a uma melhora significativa da função pulmonar após 30 min de sua administração. Estudos posteriores serão necessários para determinar se esse fármaco pode ser utilizado também como medicação de alívio imediato dos sintomas em DPOC.

**Descritores:** Doença pulmonar obstrutiva crônica; Testes de função respiratória, Broncodilatadores.

### Abstract

**Objective:** To evaluate, using pulmonary function tests, the effectiveness of formoterol as a bronchodilator at 30 min after its administration in patients with poorly reversible COPD. **Methods:** A prospective study including 40 COPD patients not responding to the short-acting bronchodilator used in the spirometric test—variation of less than 200 mL and less than 7% of predicted in forced expiratory volume in one second (FEV<sub>1</sub>). All patients were classified as having stage II, III, or IV COPD (Brazilian Thoracic Society/Global Initiative for Chronic Obstructive Lung Disease) and presented FEV<sub>1</sub> ≤ 70% of predicted value. The patients were randomized into two groups of 20, with similar clinical characteristics, receiving, via a dry powder inhaler, either formoterol or a placebo. The pulmonary function testing (plethysmography) was repeated at 30 min after formoterol or placebo administration. **Results:** In the formoterol group, the mean values obtained for FEV<sub>1</sub>, inspiratory capacity, and forced vital capacity were significantly greater than those obtained in the placebo group (p = 0.00065, p = 0.05, and p = 0.017, respectively), whereas that obtained for airway resistance was significantly lower (p = 0.010). Less pronounced differences were observed for residual volume, vital capacity and specific airway conductance, which were lower, higher and higher, respectively, in the formoterol group. **Conclusions:** In COPD patients not responding to the short-acting bronchodilator used in the spirometric test, formoterol promoted significant improvement in lung function at 30 min after of administration. Further studies are required to confirm whether formoterol can also be used as a medication for immediate relief of symptoms in COPD.

**Keywords:** Chronic obstructive pulmonary disease; Respiratory function tests; Bronchodilator agents.

\* Trabalho realizado no Pavilhão Pereira Filho da Santa Casa de Porto Alegre, Programa de pós-Graduação em Pneumologia da Universidade Federal do Rio Grande do Sul – UFRGS – Porto Alegre (RS) Brasil.

1. Coordenador do Programa de Residência em Pneumologia. Pavilhão Pereira Filho da Santa Casa de Porto Alegre, Porto Alegre (RS) Brasil.

2. Mestrando do Programa de Pós-Graduação em Pneumologia. Universidade Federal do Rio Grande do Sul – UFRGS – Porto Alegre (RS) Brasil.

3. Professor do Departamento de Pneumologia. Fundação Faculdade Federal de Ciências Médicas de Porto Alegre – FFCMPA – Porto Alegre (RS) Brasil.

4. Professor do Departamento de Medicina Interna. Universidade Federal do Rio Grande do Sul – UFRGS – Porto Alegre (RS) Brasil.

Endereço para correspondência: Adalberto Sperb Rubin. Rua Anita Garibaldi, 1226/1403, CEP 90450-000, Porto Alegre, RS, Brasil.

Tel 55 51 3330-1813. E-mail: arubin@terra.com.br

Recebido para publicação em 23/3/2007. Aprovado, após revisão, em 4/9/2007.

## Introdução

A doença pulmonar obstrutiva crônica (DPOC) caracteriza-se por obstrução progressiva ao fluxo aéreo não totalmente reversível.<sup>(1,2)</sup> As diretrizes atuais para DPOC recomendam a prescrição de broncodilatadores como uma medida farmacológica importante no tratamento dessa condição.<sup>(1,2)</sup>

O formoterol é um potente  $\beta_2$ -agonista de longa ação (12 h) com rápido início de ação, o que foi confirmado em uma série de estudos envolvendo portadores de asma. Em alguns casos, porém, quando o medicamento foi utilizado em portadores de DPOC, relataram-se ganhos funcionais de curta e longa duração.<sup>(3)</sup> O início da ação do efeito broncodilatador do formoterol em DPOC pode ser tão imediato quanto o observado em  $\beta_2$ -agonistas de curta duração, como o salbutamol.<sup>(4)</sup>

Na prática clínica, os pacientes relatam uma melhora subjetiva dos sintomas após o uso de formoterol,<sup>(5)</sup> embora tais melhoras não sejam sempre confirmadas pela prova de reversibilidade broncodilatadora comumente utilizada.<sup>(6)</sup> Essa falha em se demonstrar um efeito, medido pelo volume expiratório forçado no primeiro segundo (VEF<sub>1</sub>), pode ser resultante do colapso precoce das vias aéreas, o qual pode levar à subestimação do efeito broncodilatador nas vias aéreas mais periféricas, onde a resistência é mais acentuada em pacientes com DPOC.<sup>(7)</sup> Estudos recentes enfocando outras variáveis que não o VEF<sub>1</sub> para investigar o efeito imediato do formoterol como broncodilatador em DPOC, incluindo análise do volume, mostraram uma boa correlação entre a administração de formoterol e o alívio dos sintomas, especialmente a dispnéia.<sup>(8)</sup>

O presente estudo foi delineado para investigar o efeito imediato da administração de formoterol em portadores de DPOC com pouca reversibilidade.

## Métodos

Trata-se de um estudo randomizado, duplo-cego e placebo-controlado envolvendo portadores de DPOC tratados ambulatorialmente entre janeiro e junho de 2006 em um serviço especializado em doenças pulmonares. O diagnóstico de DPOC foi feito de acordo com os critérios estabelecidos pela Sociedade Brasileira de Pneumologia e Tisiologia (SBPT), e todos os testes espirométricos foram realizados segundo as diretrizes da SBPT.<sup>(1,9)</sup> Os critérios de inclusão foram os seguintes: diagnós-

tico de estágio II, III ou IV da doença (SBPT), VEF<sub>1</sub> igual ou inferior a 70% do previsto e ausência de resposta ao broncodilatador de curta ação utilizado no teste espirométrico, sendo a ausência de resposta definida como uma variação do VEF<sub>1</sub> menor que 200 mL, ou menor que 7% do previsto, 15 min após a administração de formoterol. Foram excluídos os pacientes com exacerbação dos sintomas, os que apresentaram infecção respiratória nas últimas quatro semanas, os com asma atual ou pregressa ou qualquer outra doença pulmonar crônica, e também os que não suportaram realizar a pletismografia ou o teste de caminhada de seis minutos.

Os pacientes que participaram do estudo preencheram o questionário modificado do *Medical Research Council*,<sup>(10)</sup> desenvolvido como uma forma de quantificar a dispnéia, a qual também foi avaliada utilizando-se a escala de Borg.<sup>(11)</sup> Todos os pacientes foram submetidos à pletismografia, após a qual foram randomizados, de forma duplo-cega, para receber, por via inalatória, 12  $\mu$ g de formoterol (grupo formoterol) ou placebo (grupo placebo). As substâncias foram apresentadas em cápsulas e administradas utilizando-se um inalador de pó seco (Aerolizer™; Boehringer Ingelheim, Ingelheim am Rhein, Alemanha).

Os seguintes parâmetros foram analisados no momento basal e 30 min após a administração do broncodilatador ou do placebo: capacidade vital forçada (CVF), capacidade vital (CV), capacidade inspiratória (CI), FEV<sub>1</sub>, relação FEV<sub>1</sub>/CVF, capacidade pulmonar total (CPT), volume residual (VR), *airway resistance* (Raw, resistência das vias aéreas) e *specific airway conductance* (sGAW, condutância específica das vias aéreas). Utilizamos os valores previstos para brasileiros (SBPT) para calcular os parâmetros espirométricos<sup>(13)</sup> e os volumes pulmonares.<sup>(14)</sup> Os valores previstos de Briscoe & Dubois<sup>(15)</sup> foram utilizados para a Raw e a sGaw. Os valores previstos para a capacidade de difusão do monóxido de carbono foram os estabelecidos por Crapo.<sup>(16)</sup>

As provas de função pulmonar foram realizadas segundo as diretrizes da SBPT e da *American Thoracic Society* (ATS).<sup>(12,13)</sup> A espirometria de triagem com prova de reversibilidade broncodilatadora foi realizada utilizando-se um espirômetro calibrado (Koko spirometer; PDS Instrumentation Inc., Louisville, CO, EUA), e a pletismografia foi realizada utilizando-se um sistema Vmax 22 (SensorMedics Inc., Yorba Linda, CA, EUA).

No dia seguinte à pletismografia, os pacientes realizaram o teste de caminhada de seis minutos segundo as diretrizes da ATS.<sup>(17)</sup> Todos os pacientes foram classificados de acordo com a gravidade da doença, seguindo os parâmetros do índice *Body mass index, airway Obstruction, Dyspnea, and Exercise capacity* (BODE, índice de massa corpórea, obstrução das vias aéreas, dispnéia e capacidade de exercício).<sup>(18)</sup>

A análise dos dados foi realizada utilizando-se uma planilha Microsoft Excel e o programa Epi Info, versão 6.04. Os valores pré- e pós-intervenção (formoterol ou placebo) encontrados para as variáveis numéricas foram expressos como média  $\pm$  desvio padrão, e os testes t foram utilizados para as comparações. O teste do qui-quadrado foi utilizado para analisar os dados expressos como proporção. O nível de significância adotado foi de 5%.

O estudo foi aprovado pelo Comitê de Ética em Pesquisa da Santa Casa de Porto Alegre, RS, Brasil. Todos os pacientes que participaram do

estudo assinaram o termo de consentimento livre e esclarecido.

## Resultados

Quarenta e dois pacientes adultos consecutivos foram inicialmente incluídos. Dois foram excluídos porque não se conseguiu obter uma medida pletismográfica acurada. Os 40 pacientes restantes foram distribuídos aleatoriamente em dois grupos de 20 indivíduos: os grupos formoterol e placebo.

As principais características da amostra antes da intervenção podem ser vistas na Tabela 1. Todos os pacientes apresentavam história de tabagismo de mais de 20 anos/maço, e 50% ainda fumavam na época do estudo. O exame pletismográfico revelou hiperinsuflação significativa em todos os pacientes (média do VR, 215% do previsto; média da CPT, 133% do previsto).

As comparações pós-broncodilatador entre os dois grupos são mostradas na Tabela 2. Os índices

**Tabela 1** – Características gerais dos pacientes antes da intervenção.

| Variável                 | Grupo placebo (n = 20) |       | Grupo formoterol (n = 20) |       | p     |
|--------------------------|------------------------|-------|---------------------------|-------|-------|
|                          | Média                  | DP    | Média                     | DP    |       |
| Idade (anos)             | 66,0                   | 8,1   | 66,0                      | 10,0  | 0,890 |
| IMC (kg/m <sup>2</sup> ) | 26,1                   | 4,2   | 24,0                      | 3,8   | 0,105 |
| VEF <sub>1</sub> (L)     | 1,1                    | 0,3   | 1,1                       | 0,6   | 0,578 |
| VEF <sub>1</sub> (%)     | 43,3                   | 14,3  | 45,8                      | 15,0  | 0,593 |
| CVF (L)                  | 2,2                    | 0,8   | 2,3                       | 0,9   | 0,885 |
| CVF (%)                  | 73,1                   | 19,1  | 71,2                      | 17,8  | 0,752 |
| VEF <sub>1</sub> /CVF    | 46,8                   | 8,3   | 51,0                      | 14,2  | 0,293 |
| CV (L)                   | 2,5                    | 0,8   | 2,6                       | 1,0   | 0,661 |
| CV (%)                   | 82,7                   | 19,3  | 78,3                      | 16,2  | 0,439 |
| CPT (L)                  | 7,1                    | 2,8   | 6,6                       | 1,8   | 0,504 |
| CPT (%)                  | 137,7                  | 27,8  | 128,2                     | 30,1  | 0,305 |
| VR (L)                   | 4,5                    | 1,7   | 4,2                       | 1,9   | 0,649 |
| VR (%)                   | 226,5                  | 84,8  | 204,8                     | 78,5  | 0,404 |
| CI (L)                   | 1,8                    | 0,8   | 1,7                       | 0,7   | 0,496 |
| CI (%)                   | 41,2                   | 27,4  | 42,0                      | 23,7  | 0,912 |
| Raw (kPa/L/s)            | 0,5                    | 0,5   | 0,6                       | 0,4   | 0,519 |
| Raw (%)                  | 373,4                  | 117,0 | 432,7                     | 194,1 | 0,287 |
| sGaw (kPa/L/s)           | 0,2                    | 0,1   | 0,3                       | 0,5   | 0,546 |
| sGaw (%)                 | 15,7                   | 8,1   | 17,8                      | 12,9  | 0,455 |
| IDB de Mahler            | 5,9                    | 3,4   | 6,5                       | 2,6   | 0,546 |
| MMRC                     | 2,2                    | 1,4   | 1,8                       | 1,0   | 0,320 |

DP: desvio padrão; IMC: índice de massa corpórea; VEF<sub>1</sub>: volume expiratório forçado no primeiro segundo; CVF: capacidade vital forçada; VEF<sub>1</sub>/CVF: relação volume expiratório forçado no primeiro segundo/capacidade vital forçada; CV: capacidade vital; CPT: capacidade pulmonar total; VR: volume residual; CI: capacidade inspiratória; Raw: *airway resistance* (resistência das vias aéreas); e sGaw: *specific airway conductance* (condutância específica das vias aéreas); IDB: índice de dispnéia basal; e MMRC: *modified Medical Research Council* (escala-modificada do Conselho de Pesquisa em Medicina).

**Tabela 2** - Valores pós-broncodilatador obtidos para as variáveis respiratórias.<sup>a</sup>

| Variável             | Grupo placebo   | Grupo formoterol | p     |
|----------------------|-----------------|------------------|-------|
| VEF <sub>1</sub> (L) | 1,05 ± 0,15     | 1,27 ± 0,55      | 0,251 |
| VEF <sub>1</sub> (%) | 43,40 ± 15,13   | 50,55 ± 14,64    | 0,136 |
| CVF (L)              | 2,25 ± 0,62     | 2,60 ± 1,04      | 0,231 |
| CVF (%)              | 76,65 ± 20,64   | 80,30 ± 21,16    | 0,583 |
| CV (L)               | 2,50 ± 0,44     | 2,84 ± 1,07      | 0,284 |
| CV (%)               | 84,00 ± 20,70   | 85,65 ± 20,00    | 0,798 |
| CPT (L)              | 6,90 ± 1,20     | 6,65 ± 1,98      | 0,652 |
| CPT (%)              | 133,90 ± 14,93  | 122,89 ± 32,87   | 0,239 |
| VR (L)               | 4,20 ± 2,17     | 3,73 ± 2,07      | 0,414 |
| VR (%)               | 214,10 ± 72,81  | 197,75 ± 136,42  | 0,497 |
| CI (L)               | 1,80 ± 0,48     | 1,79 ± 0,72      | 0,552 |
| Raw (kPa/L/s)        | 0,59 ± 0,25     | 0,45 ± 0,51      | 0,384 |
| Raw (%)              | 374,60 ± 113,60 | 356,30 ± 157,78  | 0,675 |
| sGaw (kPa/L/s)       | 0,25 ± 0,19     | 0,44 ± 0,50      | 0,198 |
| sGaw (%)             | 15,65 ± 2,1     | 21,20 ± 13,77    | 0,216 |
| Índice BODE          | 3,82 ± 2,58     | 2,95 ± 1,61      | 0,264 |
| CI/CPT (%)           | 25,79 ± 10,82   | 28,88 ± 10,75    | 0,380 |
| DLCO (%)             | 4,10 ± 1,92     | 4,67 ± 1,82      | 0,340 |
| TC6 (m)              | 384,47 ± 107,52 | 420,21 ± 76,83   | 0,233 |

<sup>a</sup>Dados apresentados como média ± desvio padrão. VEF<sub>1</sub>: volume expiratório forçado no primeiro segundo; CVF: capacidade vital forçada; CV: capacidade vital; CPT: capacidade pulmonar total; VR: volume residual; CI: capacidade inspiratória; Raw: *airway resistance* (resistência das vias aéreas); sGaw: *specific airway conductance* (condutância específica das vias aéreas); BODE: *Body mass index, airway Obstruction, Dyspnea, and Exercise capacity* (índice de massa corpórea, obstrução das vias aéreas, dispnéia e capacidade de exercício); CI/CPT: relação capacidade inspiratória/capacidade pulmonar total; DLCO: *diffusing capacity of the lung for carbon monoxide* (capacidade de difusão do monóxido de carbono); e TC6: teste de caminhada de seis minutos.

funcionais e os marcadores de gravidade foram semelhantes nos dois grupos. A média do índice BODE foi de 2,94 no grupo formoterol e de 3,82 no grupo placebo. Não houve diferenças significativas entre os grupos quanto às medidas da função pulmonar e aos escores de dispnéia, embora tenha havido diferenças quanto ao grau de variação dos testes quando eles foram realizados 30 min após a administração de placebo ou formoterol (Tabela 3).

A Figura 1 mostra a variação funcional (VEF<sub>1</sub>, CVF, CI e Raw) 30 min após a administração de formoterol. O aumento do VEF<sub>1</sub> no grupo formoterol foi de 12,4%, em comparação a 0,1% no grupo placebo ( $p = 0,00065$ ). Da mesma forma, o aumento pós-broncodilatador da CVF foi de 12,8%, significativamente maior do que os 5,1% encontrados após a administração do placebo ( $p = 0,017$ ). A variação da CI foi de 7,4% no grupo formoterol e de -2,75% no grupo placebo ( $p < 0,01$ ). A considerável redução da Raw após a administração de formoterol (-14%) foi significativamente diferente do leve aumento (2,6%) observado após a administração do placebo ( $p = 0,010$ ). Embora tenha havido diferenças entre os dois grupos quanto a

outras variáveis, como a CV, o VR e a CPT, essas diferenças não foram significativas (Figura 2).

## Discussão

Os resultados deste estudo sugerem que os portadores de DPOC com pouca reversibilidade podem apresentar uma melhora significativa da função pulmonar após a administração de formoterol. Embora o formoterol seja um broncodilatador de longa ação, as mudanças foram observadas 30 min após a administração, o que demonstra o seu rápido início de ação em DPOC, semelhante ao relatado em portadores de asma.<sup>(19)</sup>

Em portadores de DPOC, a qual é uma doença heterogênea, a reversibilidade da obstrução ao fluxo aéreo pode ou não ocorrer após a administração do broncodilatador. Portanto, mesmo quando a história clínica é acurada, é difícil determinar se a extensão da reversibilidade se deve às características da DPOC ou à asma associada. Conseqüentemente, decidimos excluir os pacientes que inicialmente apresentaram significativa variabilidade na prova de reversibilidade broncodilatadora, excluindo assim

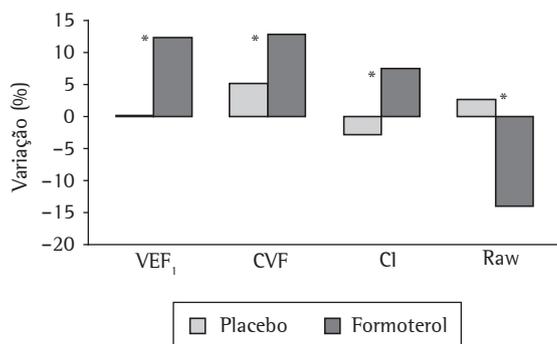
**Tabela 3** – Valores obtidos para as variáveis respiratórias 30 min após a intervenção.<sup>a</sup>

| Variável         | Grupo placebo | Grupo formoterol | p        |
|------------------|---------------|------------------|----------|
| VEF <sub>1</sub> | 0,10 ± 7,40   | 12,40 ± 9,50     | 0,000065 |
| CVF              | 5,10 ± 8,90   | 12,82 ± 10,80    | 0,01759  |
| CV               | 1,95 ± 6,53   | 9,02 ± 10,70     | 0,1093   |
| CI               | -2,75 ± 19,40 | 7,42 ± 13,10     | 0,0099   |
| CPT              | -2,20 ± 6,81  | -3,53 ± 9,90     | 0,8539   |
| VR               | -4,10 ± 10,32 | -12,81 ± 20,03   | 0,1985   |
| Raw              | 2,60 ± 17,31  | -14,03 ± 21,70   | 0,0104   |
| sGaw             | 3,32 ± 19,10  | 27,20 ± 43,81    | 0,1451   |

<sup>a</sup>Dados apresentados como média ± desvio padrão. VEF<sub>1</sub>: volume expiratório forçado no primeiro segundo; CVF: capacidade vital forçada; CV: capacidade vital; CI: capacidade inspiratória; CPT: capacidade pulmonar total; VR: volume residual; Raw: *airway resistance* (resistência das vias aéreas); e sGaw: *specific airway conductance* (condutância específica das vias aéreas).

possíveis casos de asma associada e tornando nossa amostra mais homogênea. Em um estudo envolvendo 133 portadores de asma e 116 portadores de DPOC,<sup>(20)</sup> a média de aumento do VEF<sub>1</sub> foi de 307 mL e de 120 mL, respectivamente, indicando que um aumento do VEF<sub>1</sub> de 200 mL é um bom ponto de corte para diferenciar uma doença da outra.

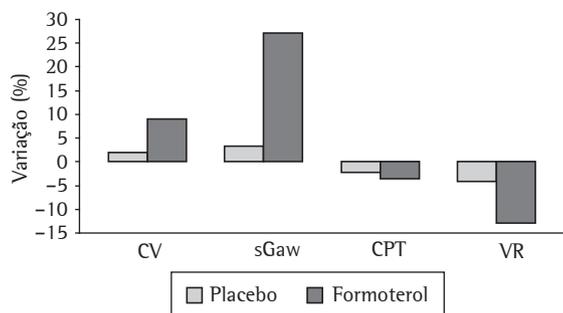
Os pacientes incluídos no presente estudo encontravam-se nos estágios II, III ou IV da DPOC e apresentavam VEF<sub>1</sub> menor que 70%—características que definem os pacientes sintomáticos com maior chance de se beneficiar com o uso de formoterol. Para se avaliar a gravidade da doença e a homogeneidade da população sob estudo, os pacientes foram classificados de acordo com os sistemas desenvolvidos pela Iniciativa Global para a Doença Pulmonar Obstrutiva Crônica e pela SBPT, e também por meio da aplicação do índice BODE.<sup>(18)</sup>



**Figura 1** – Variação do volume expiratório forçado no primeiro segundo (VEF<sub>1</sub>), da capacidade vital forçada (CVF), da capacidade inspiratória (CI) e da *airway resistance* (Raw, resistência das vias aéreas) 30 min após a administração de formoterol ou placebo em portadores de doença pulmonar obstrutiva crônica (\*p < 0,05).

Em estudos anteriores, encontrou-se uma significativa reversibilidade do VEF<sub>1</sub> após o uso do broncodilatador em aproximadamente um terço dos portadores de DPOC.<sup>(21)</sup> Entretanto, alguns pacientes com pouca reversibilidade após uma inalação inicial com β<sub>2</sub>-agonistas apresentam melhores respostas em testes subsequentes.<sup>(22)</sup> Apesar desses achados, a determinação da reversibilidade em DPOC, na prática médica, baseia-se unicamente no VEF<sub>1</sub>. Embora os pacientes incluídos no presente estudo tenham sido classificados como pouco responsivos aos broncodilatadores, 5 (25%) dos do grupo formoterol apresentaram reversibilidade (aumento do VEF<sub>1</sub>) maior que 7% do previsto e maior que 200 mL após a administração do medicamento. Resultados semelhantes foram obtidos em um estudo recente no qual se verificou que pouca ou nenhuma reversibilidade na prova broncodilatadora não são bons preditores de resposta ao formoterol em DPOC.<sup>(6)</sup> Portanto, os portadores de DPOC pouco responsivos aos β<sub>2</sub>-agonistas de curta ação podem apresentar uma significativa reversibilidade ao formoterol, com considerável melhora da função pulmonar e alívio dos sintomas.<sup>(4,6,24)</sup> Alterações funcionais podem ser vistas por semanas após o teste basal e podem estar associadas a várias variáveis envolvidas na eficácia terapêutica do medicamento.<sup>(23,24)</sup>

Em um estudo envolvendo 20 portadores de DPOC parcialmente reversível e cujo desenho é semelhante ao do presente estudo (formoterol e placebo foram comparados), observou-se uma resposta significativa mesmo 10 ou 20 min após a administração de formoterol.<sup>(25)</sup> Em nosso estudo, os portadores de DPOC estável apresentaram uma melhora substancial do VEF<sub>1</sub> 30 min após a administração de formoterol, indicando que o formoterol tem um efeito bronco-



**Figura 2** – Variação da capacidade vital (CV), da *specific airway conductance* (sGaw, condutância específica das vias aéreas), da capacidade pulmonar total (CPT) e do volume residual (VR) 30 min após a administração de formoterol ou placebo em portadores de doença pulmonar obstrutiva crônica.

dilatador imediato. Outros estudos indicam que a administração de formoterol é uma forma segura e efetiva de reverter a obstrução das vias aéreas em exacerbações agudas da DPOC.<sup>(26)</sup>

Embora o  $VEF_1$  continue sendo o parâmetro mais utilizado para avaliar a reversibilidade, os resultados de alguns estudos<sup>(7,22)</sup> indicam que o  $VEF_1$ , por si só, pode não determinar com precisão a paralela melhora clínica da obstrução. A hiperinsuflação dinâmica, encontrada na DPOC moderada a grave, está mais associada à tolerância ao exercício e à percepção da dispnéia. Estudos demonstram, com boa reprodutibilidade, que o aumento da CI após a prova de reversibilidade broncodilatadora está associado à desinsuflação pulmonar. Portanto, a CI pode ser utilizada como um critério alternativo para a detecção de melhora funcional em casos em que a variação do  $VEF_1$  não é evidente.<sup>(27)</sup> Alguns autores consideram que a CI é melhor que a CV para tal fim.<sup>(27,28)</sup> No presente estudo, encontrou-se uma diferença significativa entre o grupo formoterol e o grupo placebo quanto à variação da CI e à variação da CVF, sendo que ambas foram maiores após a administração de formoterol. Embora não seja significativa, a variação da CV também foi maior no grupo formoterol do que no grupo placebo.

Um grupo de autores usou o  $VEF_1$  como parâmetro para estudar 84 fumantes portadores de DPOC nos quais não se observou nenhuma variação na prova broncodilatadora.<sup>(29)</sup> Os autores observaram uma melhora de 61% no VR, de 40% na CVF e de 30% na capacidade vital lenta. Outro estudo que avaliou o efeito que os broncodilatadores têm na CI e na dispnéia em DPOC encontrou significa-

tiva broncodilatação e alívio dos sintomas 30 min após a administração de formoterol, o que não foi observado após a administração de salmeterol ou mesmo de salbutamol.<sup>(30)</sup> Encontrou-se uma correlação significativa entre o aumento da CI, indicando desinsuflação pulmonar, e o alívio da dispnéia.

Embora não seja significativa, a diferença entre o grupo formoterol e o grupo placebo quanto à redução pós-teste do VR foi substancial ( $-12,8$  vs.  $-4,1\%$ ). Esse achado está associado à desinsuflação pulmonar resultante do efeito broncodilatador do formoterol. No estudo com 84 portadores de DPOC mencionado anteriormente,<sup>(29)</sup> no qual a irreversibilidade baseou-se no  $VEF_1$ , os autores descobriram que o VR diminuiu em  $0,51 \pm 0,09$  L nos portadores de doença grave e em  $0,27 \pm 0,04$  L nos portadores de doença moderada. Nossos achados indicam que, mesmo em portadores de DPOC com pouca reversibilidade, pode haver redução do VR 30 min após a administração de formoterol.

Também houve redução da Raw após a administração de formoterol, sendo essa variação substancialmente maior no grupo placebo, confirmando assim o rápido início de ação do medicamento. Em outro estudo envolvendo portadores de DPOC com pouca reversibilidade,<sup>(3)</sup> encontrou-se uma significativa e imediata (em 10 min) variação da Raw, mesmo quando se usou uma dose baixa ( $6 \mu\text{g}$ ) de formoterol. Os autores sugeriram que a variação da Raw seja utilizada juntamente com o  $VEF_1$  para avaliar a reversibilidade broncodilatadora em DPOC.

No presente estudo, encontrou-se uma diferença entre os dois grupos quanto à sGaw, a qual apresentou um aumento maior no grupo formoterol, embora a diferença não seja significativa. Vários autores têm estudado a importância da sGaw na avaliação da resposta broncodilatadora.<sup>(3)</sup> Entretanto, o papel da sGaw na avaliação da reversibilidade broncodilatadora em DPOC ainda não está claro.

O formoterol tem sido recomendado como um dos broncodilatadores de escolha no tratamento de manutenção da DPOC moderada a avançada.<sup>(1,2)</sup> A eficácia de seu efeito broncodilatador, assim como seu rápido início de ação, têm levado alguns autores a sugerir que ele também deveria ser utilizado como medicação de alívio dos sintomas nas exacerbações agudas da DPOC.<sup>(8)</sup> A maioria dos estudos usa apenas o  $VEF_1$  na avaliação do efeito broncodilatador imediato do formoterol em portadores de DPOC com pouca reversibilidade, sendo que poucos também avaliam parâmetros associados à hiperinsuflação, à tolerância

ao exercício e à dispnéia. As medidas pletismográficas relatadas no presente estudo não são utilizadas rotineiramente na avaliação da resposta broncodilatadora em doença obstrutiva. Entretanto, é possível que tais medidas possam contribuir para a compreensão do mecanismo broncodilatador em DPOC.

Nosso estudo mostra que o formoterol tem um efeito broncodilatador rápido e eficiente em portadores de DPOC com pouca reversibilidade. Novos estudos com amostras maiores são necessários para determinar com precisão a extensão dos efeitos imediatos do medicamento em tais pacientes.

## Referências

1. Sociedade Brasileira de Pneumologia-SBPT. II Consenso Brasileiro sobre Doença Pulmonar Obstrutiva Crônica - DPOC - 2004. *J Bras Pneumol.* 2004;30(Supl 5):S1-S42.
2. GOLD - Global strategy for the diagnosis, management, and prevention of chronic obstructive pulmonary disease [homepage on the Internet]. Executive Summary, Global Strategy for the Diagnosis, Management, and Prevention of COPD. Updated 2005 [cited 2007 Mar 23]. Available from: <http://www.goldcopd.org/Guidelineitem.asp?1=2&l2=1&tintld=1662>
3. Maesen BL, Westermann CJ, Durkens VA, van den Bosch JM. Effects of formoterol in apparently poorly reversible chronic obstructive pulmonary disease. *Eur Respir J.* 1999;13(5):1103-8.
4. Cazzola M, Centanni S, Regorda C, di Marco F, di Perna F, Carlucci P, et al. Onset of action of single doses of formoterol administered via Turbuhaler in patients with stable COPD. *Pulm Pharmacol Ther.* 2001;14(1):41-5.
5. Donohue JF. Therapeutic responses in asthma and COPD. Bronchodilators. *Chest.* 2004;126(2 Suppl):125S-137S; discussion 159S-161S.
6. Muir JF, Benhamou D, Cuvelier A, Le Gros V, Overend T, Till D, et al. FEV1 reversibility does not adequately predict effect of formoterol via Aerolizer in chronic obstructive pulmonary disease. *Int J Clin Pract.* 2004;58(5):457-64.
7. Gimeno F, Postma DS, van Altena R. Plethysmographic parameters in the assessment of reversibility of airways obstruction in patients with clinical emphysema. *Chest.* 1993;104(2):467-70.
8. 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 FEV1 reversibility. *Curr Med Res Opin.* 2004;20(5):581-6.
9. Pereira CA. Espirometria. *J Pneumol.* 2002;28(3):S1-S82.
10. 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;127(12):1072-9.
11. Wilson RC, Jones PW. A comparison of the visual analogue scale and modified Borg scale for the measurement of dyspnoea during exercise. *Clin Sci (Lond).* 1989;76(3):277-82.
12. Standardization of Spirometry, 1994 Update. American Thoracic Society. *Am J Respir Crit Care Med.* 1995;152 (3):1107-36.
13. Pereira CA, Barreto SP, Simões JG, Pereira FW, Gerstler JG, Nakatani J. Valores de referência para espirometria em uma amostra da população brasileira adulta. *J Pneumol.* 1992;18(1):10-22.
14. Neder JA, Andreoni S, Castelo-Filho A, Nery LE. Reference values for lung function tests. I. Static volumes. *Braz J Med Biol Res.* 1999;32(6):703-17.
15. Briscoe WA, Dubois AB. The relationship between airway resistance, airway conductance and lung volume in subjects of different age and body size. *J Clin Invest.* 1958;37(9):1279-85.
16. Crapo RO. Carbon monoxide diffusing capacity (transfer factor). *Sem Respir Crit Care Med.* 1998;19:335-47.
17. ATS Committee on Proficiency Standards for Clinical Pulmonary Function Laboratories. ATS statement: guidelines for the six-minute walk test. *Am J Respir Crit Care Med.* 2002;166(1):111-7.
18. Celli BR, Cote CG, Marin JM, Casanova C, Montes de Oca M, Mendez RA, et al. The body-mass index, airflow obstruction, dyspnea, and exercise capacity index in chronic obstructive pulmonary disease. *N Engl J Med.* 2004;350(10):1005-12.
19. Rubin AS, Perin C, Pelegrin L, Fernandes JC, da Silva LC. Efficacy of inhaled formoterol in reversing bronchoconstriction. *J Bras Pneumol.* 2006;32(3):202-6.
20. Chhabra SK, Bhatnagar S. Comparison of bronchodilator responsiveness in asthma and chronic obstructive pulmonary disease. *Indian J Chest Dis Allied Sci.* 2002;44(2):91-7.
21. Tavares FM, Silva LC, Rubin AS. Measuring forced expiratory volume in one second alone is not an accurate method of assessing response to bronchodilators in chronic obstructive pulmonary disease. *J Bras Pneumol.* 2005;31(5):407-14.
22. Cazzola M, Vinciguerra A, Di Perna F, Matera MG. Early reversibility to salbutamol does not always predict bronchodilation after salmeterol in stable chronic obstructive pulmonary disease. *Respir Med.* 1998;92(8):1012-6.
23. Molimard M, Bourcereau J, Le Gros V, Bourdeix I. Total reversibility testing as indicator of the clinical efficacy of formoterol in COPD. *Respir Med.* 2005;99(6):695-702.
24. Cazzola M, Matera MG, Santangelo G, Vinciguerra A, Rossi F, D'Amato G. Salmeterol and formoterol in partially reversible severe chronic obstructive pulmonary disease: a dose-response study. *Respir Med.* 1995;89(5):357-62.
25. Celik G, Kayacan O, Beder S, Durmaz G. Formoterol and salmeterol in partially reversible chronic obstructive pulmonary disease: A crossover, placebo-controlled comparison of onset and duration of action. *Respiration.* 1999;66(5):434-9.
26. Cazzola M, Santus P, Matera MG, Carlucci P, Belloli E, Di Marco F, et al. A single high dose of formoterol is as effective as the same dose administered in a cumulative manner in patients with acute exacerbation of COPD. *Respir Med.* 2003;97(5):458-62.
27. Connellan SJ, Gough SE. The effects of nebulized salbutamol on lung function and exercise tolerance in patients with severe airflow obstruction. *Br J Dis Chest.* 1982;76(2):135-42.
28. Ramsdell JW, Tisi GM. Determination of bronchodilation in the clinical pulmonary function laboratory. Role of changes in static lung volumes. *Chest.* 1979;76(6):622-8.
29. O'Donnell DE, Lam M, Webb KA. Measurement of symptoms, lung hyperinflation, and endurance during exercise in chronic obstructive pulmonary disease. *Am J Respir Crit Care Med.* 1998;158(5 Pt 1):1557-65.
30. Di Marco F, Milic-Emili J, Boveri B, Carlucci P, Santus P, Casanova F, et al. Effect of inhaled bronchodilators on inspiratory capacity and dyspnoea at rest in COPD. *Eur Respir J.* 2003;21(1):86-94.