
ARTIGO ORIGINAL

Ação e duração do efeito broncodilatador do formoterol pó em solução para nebulização

Onset of action and duration of bronchodilator effect of nebulized formoterol solution

Elke C. F. Mascarenhas¹, Nelson A. Rosário Filho², Carlos Antonio Riedi³

Resumo

Objetivo: Avaliar a ação broncodilatadora do formoterol administrado sob a forma de pó, via aerolizer e como solução para nebulização em asmáticos.

Casística e métodos: Foram selecionados onze pacientes atópicos (8-17anos), capazes de realizar espirometria, com história de asma e rinite alérgica persistentes há pelo menos dois anos, com volume expiratório forçado em um segundo (VEF1) menor que 80% do previsto e resposta broncodilatadora prévia (>12% e mais de 200 mL a 400 µg/dia de salbutamol). O delineamento do estudo experimental foi randomizado, duplo-cego, e controlado com placebo. Os pacientes realizaram em dias diferentes (intervalo de 48 horas) inalação com formoterol via Aerolizer, solução de formoterol via nebulização (3µg/mL) ou solução de placebo (solução salina isotônica) com nebulímetro Pari Jet LC plus, com bocal e fonte Proneb. Foram submetidos a espirometria pré-inalação, e nos tempos 5, 10, 15, 20, 30, 60 minutos, continuando a aferição por 2, 4, 6, 8 10 e 12 horas após tratamento. Nas primeiras três horas a espirometria foi realizada no Hospital de Clínicas com espirômetro eletrônico Fukuda e até a 12^a hora em domicílio com aparelho Air Watch.

Resultados: Houve broncodilatação significativa em relação ao valor basal e ao de placebo em cinco minutos, atingindo o máximo em 15 minutos, com 46% de aumento do VEF1 com o formoterol solução. Nas horas subseqüentes, a broncodilatação aumentou progressivamente com o pico de reposta (66% e 52%) na sexta hora respectivamente com a solução e o pó, mantendo-se por cerca de doze horas. Não houve diferença significativa no grau de broncodilatação entre as formas de administração do formoterol (solução e pó).

Abstract

Objective: The objective of this study was to assess the bronchodilator effect of formoterol solution (FS) via jet nebulizer in comparison with formoterol powder (FP) via aerolizer in asthmatics.

Subjects and Methods: We selected 11 atopic patients (ages 8-17 years), familiarized with lung function tests, with persistent rhinitis and asthma for more than two years, basal forced expiratory volume in one second (FEV1) < 80% predicted and previous bronchodilator response > 12% and more than 200 mL to 400 µg inhaled albuterol. The study was randomized, crossed-over, double-blind, and placebocontrolled. Patients came in to the laboratory in different days (48 h interval) for either formoterol inhalation through aerolizer 12 µg or jet nebulizer 3µg/ml or placebo (normal saline). A Pari Jet LC plus nebulizer and mouthpiece was used with 4 ml placebo or FS. Baseline FEV₁ and after inhalation were recorded at 5, 10, 15, 20, 30, 60 minutes by means of an electronic spirometer (Fukuda) and thereafter at 2, 4, 6, 8, 10 and 12 hours at home using a hand - held spirometer (Air Watch).

Results - Significant increase in FEV1 in relation to baseline and placebo was observed at 5 minutes reaching a peak at 15 minutes, representing 46% increase in FEV1 with FS. During the 12 hour period of observation, there was progressive bronchodilation and again a peak response (66% and 52%) at hour six respectively with FS and FP. Bronchodilation was sustained for approximately 12 hours with both FP and FS.

Conclusão: A solução de formoterol para nebulização tem ação broncodilatadora semelhante ao pó via Aerolizer, com início de ação rápido e efeito prolongado, podendo ser uma alternativa para o tratamento da asma em situações especiais.

Rev. bras. alerg. imunopatol. 2004; 27(3):103-109 formoterol; Asma, aerolizer, solução nebulização, broncodilatação.

1 – Especialista em Alergia, Universidade Federal do Paraná; 2 – Professor Titular de Pediatria, Coordenador do Curso de Especialização em Alergia Pediátrica, UFPR. Hospital de Clínicas – Universidade Federal do Paraná; 3 – Professor Substituto de Pediatria, Hospital de Clínicas – Universidade Federal do Paraná.

Introdução

A abordagem clínica do tratamento da asma mudou significativamente nos últimos anos, com reconhecimento da natureza inflamatória da doença. As diretrizes nacionais e internacionais atuais para o tratamento da asma enfatizam o uso precoce do tratamento antiinflamatório, notavelmente corticóides inalados¹. Os β 2-agonistas de longa duração, são usados principalmente associados com corticosteróides inalados para asma persistente moderada e grave².

Os broncodilatadores mais usados são os β 2-agonistas, de curta ação, cujo efeito broncodilatador dura aproximadamente quatro a seis horas, ou de longa ação, com efeito de doze horas³.

O formoterol aumenta o transporte mucociliar, reduz o número, mas não o tamanho dos espaços endoteliais e reduz o número de neutrófilos e eosinófilos que aderem ao endotélio vascular⁴. Estudos mais recentes *in vivo* e *in vitro* e com metodologia mais refinada, não têm conseguido confirmar esta propriedade antiinflamatória. A inibição da reação tardia se daria apenas por antagonismo competitivo^{2,3}.

Devido aos efeitos complementares entre os corticóides e os β 2-agonistas, a combinação desses compostos foi introduzida em um único inalador. Estas mostraram-se eficazes no controle da asma, com melhora da função pulmonar, aumentando o PFE e VEF1 e sem efeitos adversos relatados^{3, 5-7}. Em crianças, não foram relatados efeitos colaterais com altas doses de formoterol (48-78 μ g) e salbutamol, demonstrando segurança. Doses entre 6-24 μ g podem ser recomendadas para escolares^{3, 8}.

Conclusions: Nebulized FS (3 μ g/mL) is as effective as FP. Both have bronchodilator action that begins in 5 min and lasts 12 h. This could be an alternative for asthmatics not able to use other inhalation devices.

Rev. bras. alerg. imunopatol. 2004; 27(3):103-109 formoterol; Asthma, Aerolizer, Solution for nebulization, bronchodilation.

Os nebulizadores de jato ocasionam grande perda do agente a ser inalado por apresentarem débito variável, marcas ineficientes e serem independente do ciclo respiratório do paciente. Já os aerossóis dosimetrados dependem de coordenação mão-boca para serem adequadamente aproveitados. A sua associação com espaçador valvulado melhora e facilita a sua utilização^{1, 9-11}.

À semelhança dos outros dispositivos, os inaladores de pó permitem deposição pulmonar de 9 a 20% do agente inalado. Foram desenhados de modo a criarem fluxo fino de pó com a droga ativa ao serem aspirados. Desse modo, para serem ativados são dependentes da geração de fluxo inspiratório adequado, turbulento ou não. Com fluxos inspiratórios muito baixos, em torno de 60l/min., como acontece em boa parte das crises aguda de asma, a dose da droga respirável cai de modo acentuado, tornando o pó inadequado para uso durante crise aguda de asma¹⁻³.

O objetivo primário do presente estudo é avaliar e comparar a ação broncodilatadora do formoterol administrado sob a forma de pó via Aerolizer e sob a forma de solução para nebulização com 4 ml de solução isotônica e 12 μ g de formoterol, em crianças com asma, e verificar o tempo de início de ação e duração do formoterol nas diferentes vias de administração.

Pacientes e métodos

Neste estudo randomizado, duplo-cego, cruzado, foram incluídos pacientes com asma estável, de ambos os sexos e capazes de realizar espirometria. O projeto de pesquisa foi aprovado pelo Comitê de Ética em Pesquisa em Seres Humanos do Hospital de Clínicas - UFPR. Os pais e /ou responsáveis assinaram o termo de consentimento livre e esclarecido para a participação no estudo. Para serem elegíveis, os pacientes deveriam ter diagnóstico para asma, de acordo com a definição de World Health Organization, responsáveis pela

Global Initiative in Asthma (GINA) por pelo menos seis meses antes do início.

Na visita 1, os pacientes deveriam ter o VEF1 menor que 80% do valor normal previsto, além de estarem em uso regular de tratamento antiinflamatório, em uma dose constante durante os 30 dias anteriores à visita. Os pacientes que preencheram os critérios de elegibilidade, entraram em um período de “run-in” de 10 a 14 dias. No início deste período, os pacientes foram solicitados a parar qualquer terapia broncodilatadora usual e receberam um β_2 -agonista de curta duração a ser utilizado como medicação de alívio. Algumas medicações foram descontinuadas com um período de “wash-out”: xantinas, anticolinérgicos e β_2 -agonistas de longa duração inalatórios e orais por mais de 48 horas; antagonistas dos receptores de leucotrienos, anti-histamínicos sistêmicos por mais de 72 horas e β_2 -agonistas de curta duração por mais de seis horas. Não foram permitidos durante o estudo o uso de medicação de resgate que não o tratamento do estudo, uso de qualquer medicação contendo efedrina, uso de beta bloqueadores, uso de anticolinérgicos, produtos combinados contendo beta agonistas de longa duração e glicocorticóides, xantinas e anti-histamínicos sistêmicos. Foram critérios de exclusão: pacientes com doenças cardiovasculares, infecção do trato respiratório em 30 dias anteriores à visita, uso de esteróides orais ou parenterais nos 30 dias anterior a visita 1; uso atual de beta-bloqueador incluindo colírio e de medicação não permitida.

Cada um destes pacientes foi submetido a inalação do formoterol pó ou com as soluções de formoterol ou placebo com intervalo de 48 horas entre as inalações. As soluções foram preparadas em condições assépticas pelo Serviço de Farmácia Hospitalar do Hospital de Clínicas e mantidas desconhecidas até o final do estudo. Ambas as soluções tinham a mesma aparência não permitindo sua identificação e eram formuladas no dia do uso, para evitar que se alterassem por oxidação ou decomposição espontânea. Os pacientes elegíveis foram randomizados para receber a solução A, que poderia ser o formoterol (o conteúdo da cápsula de 12 μ g em 4 mL de solução salina isotônica) ou placebo (solução salina isotônica), ficando designada B a outra solução, que seria inalada em outro dia. Observou-se que houve dissolução completa do pó de formoterol e obteve-se solução

clara, cristalina e sem precipitados, verificado ao microscópio. Foi medido o pH da solução de formoterol (12 μ g/4mL) em triplicata com pH médio de 5,2, assim como a osmolaridade, também em triplicata, com média de 136mOsm/L; ambos, pH e osmolaridade, foram compatíveis com uso inalatório, sem provocar broncoespasmo paradoxal. As soluções foram nebulizadas via nebulizador Proneb, com nebulímetro Pari Jet LC Plus. O peso do nebulímetro foi aferido em balança de precisão Mettler, antes e após cada nebulização para verificar-se a quantidade nebulizada. Os pacientes foram submetidos à espirometria, para medida do VEF1, imediatamente antes do uso do medicamento e nos tempos 5, 10, 15, 20, 30, 60 minutos continuando a medição por 2, 4, 6, 8, 10, 12 horas após a administração da inalação. As primeiras três horas foram aferidas no espirômetro Fukuda pelo investigador e nas horas subseqüentes, os próprios pacientes aferiram o VEF1 através do Air Watch, após orientação e treinamento junto ao investigador. Este se certificou da técnica correta para inalação e para as espirometrias.

A análise estatística foi mediante programa ESTADÍSTICA pela análise de variância para medidas repetidas (ANOVA), e foi adotado nível de significância α 5%.

Resultados

Participaram onze crianças e adolescentes, com diagnóstico de asma e rinite alérgica persistente e com tempo médio de doença de 8,5 anos. A idade variou de 8 a 17 anos (média de 12,9 anos), seis crianças eram do sexo masculino e cinco do sexo feminino. A altura média foi de 150,7 cm e o peso médio foi de 33,4 kg. Todos os pacientes usavam corticóide inalatório regularmente há pelo menos 30 dias, dez crianças usavam beclometasona, com dose média de 710 μ g/dia e um paciente usava budesonida, na dose de 400 μ g/dia. Essas características clínicas podem ser observadas na tabela 1.

Na tabela 2 são apresentados os pesos das soluções inaladas com nebulímetro, antes e após cada inalação, e não se verificou diferença significativa entre os resíduos das soluções, formoterol ou placebo. O resíduo mostra que cerca de $\frac{3}{4}$ da solução foi inalada.

Foi observada diferença significativa entre os valores médios da variação do VEF1 entre place-

bo e solução de formoterol e entre placebo e Aerolizer; entretanto, entre a solução de formoterol e o Aerolizer não houve diferença estatisticamente significativa em nenhum momento em que o VEF1 foi medido.

O gráfico 1 mostra que nos primeiros cinco minutos houve broncodilatação de 35%, significativa em relação ao basal, para a inalação com solução de formoterol e de 27% com o aerolizer ($p=0,0001$), atingindo o máximo entre 15 e 30 minutos e depois mantendo um platô. Em 15 minutos houve 46% de melhora do VEF1 com a solução de formoterol em relação ao VEF1 basal.

Tabela 1 - Características clínicas dos participantes

Variáveis	Valores
Masculino/feminino	6/5
Idade (anos)	12,9 (8 - 17)
Altura (cm)	150,7 (127-174)
Peso (kg)	33,4 (21 - 47)
Tempo de doença	8,5 anos (3 - 13)
Dose de corticóide inalado diário*	400 -1000 μ g

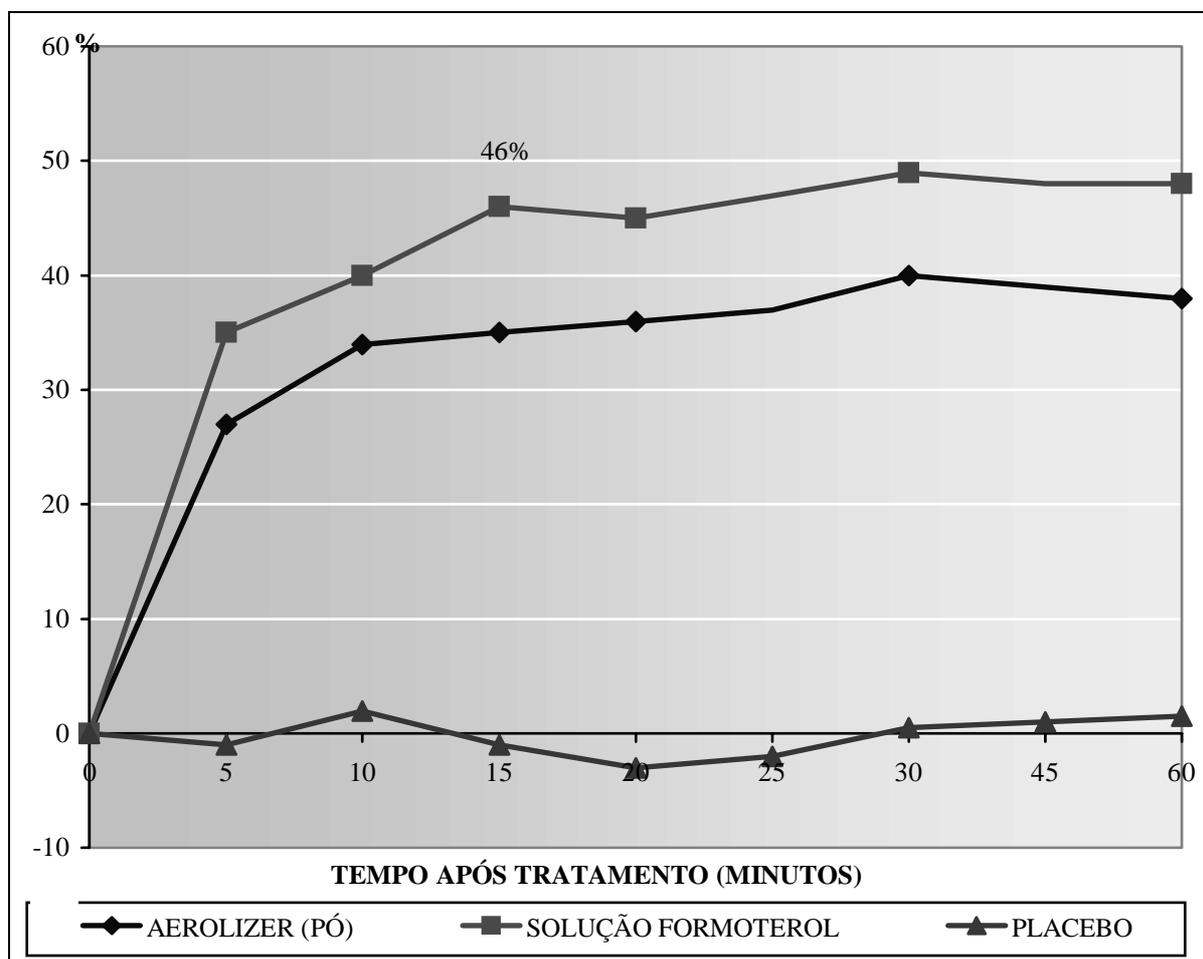
* um caso com budesonida 600 μ g, os demais com beclometasona

Tabela 2 - Comparação de peso das soluções inaladas com o nebulímetro

	Antes	Depois	Diferença
Sol de formoterol	25,15g \pm 0,46	22,23g \pm 0,29	2,92g \pm 0,32*
Placebo	24,82g \pm 0,38	22,25g \pm 0,49	2,57g \pm 0,45*

Valores expressos em média \pm DP; * $p>0,05$

Gráfico 1 - Percentual de variação do volume expiratório forçado em um segundo em relação ao basal na primeira hora

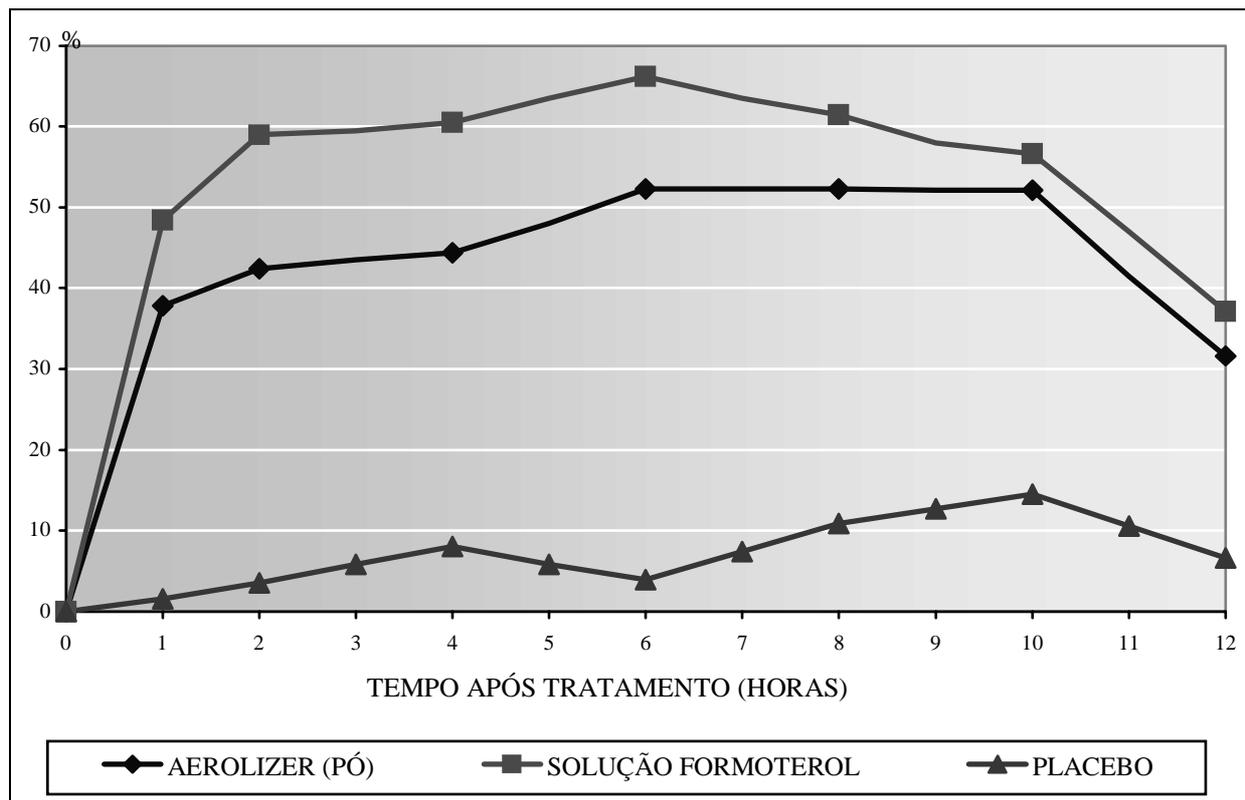


O VEF1 em litros na primeira hora aumentou 420 mL em relação ao VEF1 basal nos primeiros cinco minutos nas duas formas de administração, atingindo um acréscimo de 620 e 580 mL, respectivamente com o Aerolizer e a solução de formoterol, aos 30 minutos.

Nas horas subsequentes, o percentual de varia-

ção do VEF1 em relação ao basal alcançou o pico de resposta, 66% e 52%, respectivamente com solução e pó, na sexta hora, e a duração do efeito se manteve por doze horas (gráfico 2). Não houve diferença significativa no grau de broncodilatação entre as formas de administração do formoterol (solução e pó).

Gráfico 2 – Média do percentual de variação do volume expiratório forçado em um segundo em relação ao basal nas doze horas de avaliação (N = 11)



Discussão

Quando administrados por via inalatória, os agentes β_2 agonistas promovem efeito broncodilatador de intensidade e duração dependentes da dose efetiva de fármaco que atinge o pulmão¹⁰. Vários fatores atuam interferindo na deposição pulmonar do material aspirado: o diâmetro aerodinâmico das partículas inaladas assim como as suas características; o volume pulmonar ao início da inspiração; a duração da apnéia ao final da inspiração; o tipo de respiração do paciente: nasal ou oral; a respiração espontânea ou assistida, e o calibre das vias aéreas¹¹.

Os nebulizadores de jato continuam sendo os dispositivos mais usados para administração de

broncodilatadores em hospitais. Entretanto, o custo e o tempo gasto para a inalação são maiores com nebulizadores de jato, e o efeito broncodilatador não é superior ao obtido com o aerossol dosimetrado acoplado a espaçador valvulado de grande volume ou inaladores de pó seco¹⁰. A principal indicação do uso de nebulizadores de jato continua sendo para pacientes que não conseguem usar corretamente outros dispositivos, como crianças menores de três anos de idade ou idosos debilitados ou com dificuldades cognitivas¹¹.

No presente estudo, houve aumento significativo do VEF1 após inalação de formoterol pó e inalação com a solução de formoterol para nebuliza-

ção (12µg do conteúdo da cápsula em 4 mL de solução salina isotônica) nos primeiros cinco minutos ($p < 0,0001$). Foram medidos o pH e a osmolaridade das soluções de formoterol em solução isotônica e em água destilada (12µg/4mL), para verificar as condições de inalação das soluções, visto o formoterol ser levemente solúvel em água e soluções aquosas com pH entre 3 e 8. Os participantes inalaram $\frac{3}{4}$ da solução para nebulização.

Weber *et al*¹² analisaram os parâmetros químicos e físicos das formulações para nebulização, como pH, osmolaridade, condutividade, viscosidade e tensão superficial para determinar os efeitos das composições das formulações e como estas variáveis podem afetar a eficácia da nebulização, e os limites toleráveis para os pacientes. Soluções alcalinas com $\text{pH} > 9,0$ são tóxicas para tecidos de mamíferos¹³. No presente estudo, o pH médio, da solução de formoterol em salina hipertônica, foi 5,2 e a osmolaridade 136 mOsm/L, portanto aceitáveis para a nebulização das soluções.

Graff-Lonnevig *et al*¹⁴, estudaram a duração do efeito do formoterol aerosol (12 microgramas) comparando com salbutamol aerosol (200 microgramas) em estudo aberto duplo-cego, em 13 crianças com asma persistente. O formoterol apresentou um efeito significativamente melhor oito e doze horas após a inalação da droga. O formoterol provou ser superior ao salbutamol como um broncodilatador de ação longa em crianças com asma brônquica. Em nosso estudo, a duração do efeito do formoterol também foi duração de doze horas, sem diferença entre as duas formas de administração, porém, a partir de dez horas ocorreu um decréscimo da curva semelhante para ambas.

Apesar do pequeno número de participantes de nosso estudo, ficou evidente o efeito broncodilatador rápido da solução de formoterol para nebulização e sua longa duração, se comparado ao placebo. Embora não existam dados quanto à farmacocinética e à ação broncodilatadora do formoterol em solução para nebulização, os resultados encontrados sugerem que a ação seja semelhante à da formulação original do medicamento, podendo inclusive, ser útil como alternativa para o tratamento de crises agudas de asma, visto o significativo efeito broncodilatador nos primeiros cinco minutos, e que foi comparável na formulação em pó e na solução para nebulização.

Observa-se uma inversão das curvas da solução do formoterol e Aerolizer nos gráficos 1 e 2, fato explicado pelo primeiro demonstrar o percentual de variação, ou seja, provavelmente os pacientes do grupo do formoterol, no dia do exame, estavam com grau de obstrução maior e por isso a variação percentual do efeito broncodilatador da droga foi também maior.

Cazzola *et al*¹⁵, realizou um estudo duplo cego, randomizado, placebo controlado com 16 pacientes com idade acima de 40 anos, fumantes (mais de dez maços por ano) com DPOC estável, para avaliar se o formoterol, poderia ser usado como droga de resgate. Foi comparado o início de broncodilatação obtido com formoterol via turbuhaler, e com salbutamol via aerossol. Um aumento de 15% do VEF1 foi verificado após a inalação com o formoterol 12 e 24 µg e com salbutamol 400 e 800µg em média 15 minutos seguidos à inalação. O formoterol turbuhaler 12 e 24 µg causava broncodilatação tão rápido e tão intensa quanto o salbutamol 400 µg via aerossol. Em nosso estudo, o início do efeito broncodilatador foi observado a partir dos cinco minutos.

Gronnerod *et al*¹⁹ compararam o efeito protetor do formoterol 4,5µg e 9µg, do terbutalino 0,5 mg e placebo, todos via turbuhaler, contra a broncoconstrição induzida por exercício. Foi realizado estudo duplo-cego, randomizado, com 27 crianças, com idade média de 12,6 anos e VEF1 médio de 90% do previsto, que apresentavam queda de 20% no VEF1 após teste de esforço combinado com inalação de ar frio (-10°C). As crianças que usaram o formoterol turbuhaler 4,5µg ou 9µg, apresentaram efeito broncoprotetor significativamente melhor contra broncoconstrição induzida por exercício que o terbutalino, quatro, oito e doze horas após a administração da droga.

Uma preocupação que poderia surgir com o uso do formoterol, como medicação de resgate, seria a maior susceptibilidade a eventos adversos, em função do maior tempo de ação do medicamento, o que necessita de mais estudos^{2,6}.

A solução de formoterol para nebulização tem ação broncodilatadora semelhante ao pó administrado via Aerolizer, com início de ação rápido e efeito prolongado, podendo ser uma alternativa para o tratamento da asma quando houver dificuldade no uso do pó e spray.

Referências bibliográficas

1. III Consenso Brasileiro no Manejo da Asma 2002 Sociedade Brasileira de Alergia, Sociedade Brasileira de Pediatria, Sociedade Brasileira de Pneumologia e Tisiologia. *J Pneumol* 2002; 28,supl. 1.
2. Kips JC, Pauwels RA. Long-acting inhaled beta (2)-agonist therapy in asthma. *Am J Respir Crit Care Med* 2001;164:923-32.
3. Bisgaard H. Long-Acting β_2 -Agonists in Management of Childhood Asthma: A Critical Review of the Literature. *Pediatr Pulmonol*, 2000; 29:221-234.
4. Tasaka K. Formoterol (Atock[®]). A new orally active and selective β_2 -receptor stimulant. *Drugs Today* 1986; 22: 505-519.
5. Bijl-Hofland D. Inhaled corticosteroids, combined with Long-acting β_2 -agonists, improve the perception of bronchoconstriction in asthma. *Am J Respir Crit Care Med* 2001; 164: 764-769.
6. Sears MR. The evolution of beta2-agonists. *Respir Med*. 2001;95 Suppl B:S2-6. Review.
7. Akpınarlı A, Tuncer A, Saraclar Y, Sekerel B, Kalayci O. Effect of formoterol on clinical parameters and lung functions in patients with bronchial asthma: a randomised controlled trial. *Arch Dis Child*. 1999;8:45-8.
8. Foucard T, Lönnerholm G. A study with cumulative doses of formoterol and salbutamol in children with asthma. *Eur Respir J*, 1991; 4:1174-1177.
9. Del Col G. Assessment of a new spacer device (jet) for use with inhaled beta2-agonists in children with exercise-induced asthma. *Pediatr Asthma Allergy Immunol* 1993; 7: 119-125.
10. Nelson HS. Beta- adrenergic agonists. In: Middleton Jr E. ed. *Allergy principles and practice*. 6^aed., St. Louis, C.V. Mosby; 2003. p. 803-821.
11. Pereira LFF. Como administrar drogas por via inalatória. *J Pneumol* 1998; 24: 133-143.
12. Weber A. Effect of nebulizer type and antibiotic concentration on device performance. *Pediatr Pulmonol* 1997; 23: 249-260.
13. Coates AL, Sharon LH. Drug administration by jet nebulization. *Pediatr Pulmonol* 1998; 26: 412-423.
14. Graff-Lonnevig V, Browaldh L. Twelve hours' bronchodilating effect of inhaled formoterol in children with asthma: a double-blind cross-over study versus salbutamol. *Clin Exp Allergy*. 1990; 20:429-32.
15. Cazzola M. Onset of action of single doses of formoterol administered via turbuhaler in patients with stable COPD. *Pulm Pharmacol Ther* 2001; 14: 41-45.
16. Grönneröd TA. Von Berg A, Schwabe G, Soliman S. Formoterol via Turbuhaler gave better protection than terbutaline against repeated exercise challenge for up to 12 hours in children and adolescents. *Respir Med*. 2000;94:661-7.

Endereço para correspondência

Dr Nelson A. Rosário Filho.

Hospital de Clínicas, UFPR

R. General Carneiro 181

80060-900 - Curitiba - PR

Tel: 0XX 41-360.1800 r-6216