

## $\beta_2$ -agonista de longa duração na doença pulmonar obstrutiva crônica (DPOC)

LUIZ EDUARDO MENDES CAMPOS<sup>1</sup>

No paciente com DPOC, os  $\beta_2$ -agonistas de longa duração são capazes de produzir broncodilatação de intensidade semelhante à dos anticolinérgicos, mas, devido a sua propriedade lipofílica, a ação se prolonga por um período até 12 horas após a sua administração. Estudos comparativos entre salmeterol e formoterol sugerem equipotência entre 50mcg de salmeterol e 24 ou 12mcg de formoterol quando este é administrado respectivamente através do aerossol dosimetrado ou *turbuhaler*. É preciso considerar o tipo de inalador para se estabelecer a equipotência entre os dois agentes. Até mesmo pacientes com DPOC e cardiopatia associada podem fazer uso dos  $\beta_2$ -agonistas de longa duração com segurança. O salmeterol, por ser agonista parcial, é mais seguro nesses casos de maior risco. A terapia broncodilatadora escalonada na DPOC pode ser revista. Brometo de tiotrópio é um novo anticolinérgico cuja ação pode se prolongar por mais de 1-3 dias e talvez seja o novo broncodilatador mais promissor na DPOC. (*J Pneumol* 2000;26(3):129-136)

### *Long-acting $\beta_2$ -agonists in chronic obstructive pulmonary disease (COPD)*

*Long-acting  $\beta_2$ -agonists can produce the same level of bronchodilation as anticholinergic drugs in patients with COPD, but due to their lipophilicity, the action persists for 12 h after inhalation. Comparative studies between salmeterol and formoterol demonstrate an equivalent potency of salmeterol 50 mcg and formoterol 24 or 12 mcg when administered respectively by a metered dose inhaler or a turbuhaler. One must consider the inhaler in order to establish the equivalent potency between these two agents. Patients with COPD and associated cardiac diseases can use the long-acting  $\beta_2$ -agonists safely. In this particular high-risk group of patients, salmeterol, a partial agonist, is considered safer than formoterol. A reassessment of the bronchodilator therapy in COPD might be considered. Tiotropium bromide is a new anticholinergic drug, the action of which prolongs for more than 1-3 days. It is the most promising new bronchodilator for COPD patients.*

*Descritores* – DPOC, broncodilatadores,  $\beta_2$ -agonistas de longa duração

*Key words* – COPD, long-acting  $\beta_2$ -agonists, bronchodilators

*Sigla e abreviatura utilizada neste trabalho*

BTS – British Thoracic Society

### INTRODUÇÃO

Broncodilatadores constituem a base do tratamento sintomático da DPOC. A ação terapêutica visa reduzir o tônus broncomotor, diminuindo assim a resistência das vias aéreas e a hiperinsuflação pulmonar, e conseqüente alívio da dispnéia.

1. Chefe e Coordenador da Residência de Pneumologia do Hospital Júlia Kubitschek – Belo Horizonte, MG, FHEMIG.

*Endereço para correspondência* – Rua Campanha, 114, Ap. 301 – Bairro Carmo-Sion – 30310-770 – Belo Horizonte, MG. Tel. (31) 223-4442, (31) 222-4641; Fax: (31) 222-4641.

Recebido para publicação em 23/11/99. Aprovado em 16/12/99.

Em condições normais, a célula muscular lisa das vias aéreas é relativamente quiescente em decorrência da alta densidade de canais de K<sup>+</sup> levando a uma alta condutância de Ca<sup>++</sup> para fora da célula<sup>(1,2)</sup>. O tônus colinérgico broncomotor tem pouca influência nos indivíduos normais. Por outro lado, na DPOC, em que as vias aéreas já se encontram estreitadas, o tônus vagal exerce grande influência porque a resistência de vias aéreas é inversamente proporcional ao raio elevado à quarta potência (r<sup>4</sup>).

Assim, os anticolinérgicos têm sido considerados como broncodilatadores de primeira linha na terapia escalonada da DPOC, sempre que os sintomas se tornam persistentes<sup>(3-9)</sup>.

Os anticolinérgicos têm um início de ação mais lento, porém um efeito um pouco mais duradouro que os  $\beta_2$ -

agonistas que os torna mais adequados para regime de manutenção.

Entretanto, o uso regular de brometo de ipratrópio por um período de cinco anos não demonstrou reduzir a queda anual do  $VEF_1$  em pacientes com DPOC leve-moderada, confirmando que o tratamento broncodilatador é apenas sintomático, sem efeito protetor da função pulmonar a longo prazo<sup>(10)</sup>. Até o momento, a única medida de impacto sobre o declínio anual do  $VEF_1$  é a suspensão do tabagismo.

Um aumento da hiper-reatividade brônquica, piora dos sintomas e queda da função pulmonar têm sido demonstrados na asma com o uso regular de  $\beta_2$ -agonistas de curta duração<sup>(11,12)</sup>. Estudo prospectivo realizado na Holanda demonstrou, após dois anos, que o uso contínuo de ipratrópio ou salbutamol era acompanhado de uma maior queda anual do  $VEF_1$  em pacientes com asma e DPOC<sup>(13)</sup>. Entretanto, o seguimento dos pacientes até completar quatro anos não confirmou os resultados iniciais<sup>(14)</sup>. Portanto, ao contrário da asma, o uso regular de broncodilatador não parece trazer piora clínica ou funcional ao paciente com DPOC.

### **Anticolinérgicos versus beta 2-agonistas na DPOC**

Estudo controlado em 10 pacientes com DPOC grave demonstrou que após o metonitrato de atropina produzir broncodilatação máxima, nenhum acréscimo adicional era obtido com a administração de salbutamol logo após o anticolinérgico. Ao contrário, atropina foi capaz de produzir um acréscimo adicional do  $VEF_1$  em 9/10 pacientes após o uso prévio de salbutamol<sup>(15)</sup>.

Uma revisão de sete estudos, em que pacientes com DPOC chegaram a fazer uso regular de broncodilatador pelo menos por 90 dias, comparou os efeitos dos  $\beta_2$ -agonistas com o brometo de ipratrópio em um total de 1.445 pacientes<sup>(16)</sup>.

Após 90 dias, ipratrópio melhorou o  $VEF_1$  basal em 28ml, enquanto que os pacientes que usaram  $\beta_2$ -agonista permaneceram com o  $VEF_1$  inalterado (-1ml). A resposta broncodilatadora aguda com o ipratrópio foi mantida (+6ml) e reduzida com o  $\beta_2$ -agonista em -49ml após os 90 dias, indicando taquifilaxia com o uso regular do  $\beta_2$ -agonista e que não ocorreu com o anticolinérgico.

Taquifilaxia após uso regular de  $\beta_2$ -agonista é demonstrada em pacientes asmáticos<sup>(17)</sup> e talvez também ocorra no paciente com DPOC. Entretanto, estudo duplo-cego e cruzado demonstrou que a resposta broncodilatadora era mantida após uso regular de terbutalina durante quatro semanas nas doses de 500 e 2.000mcg 4x ao dia<sup>(18)</sup>. Portanto, não está definida a dessensibilização da resposta broncodilatadora com o uso regular de  $\beta_2$ -agonistas na DPOC.

Estudo duplo-cego e cruzado em 20 pacientes com DPOC grave comparou a resposta do  $VEF_1$  e reações adversas após doses cumulativas de três anticolinérgicos (ipratrópio, oxitrópio e flutrópio) e o fenoterol<sup>(19)</sup>. A maior resposta do  $VEF_1$  ocorreu com o fenoterol, mas o número de reações adversas obrigou a retirada dos testes em 12/20 pacientes após a dose cumulativa de 14 *puffs* com o  $\beta_2$ -agonista. Ipratrópio produziu broncodilatação máxima somente após a dose cumulativa de 14 *puffs* (280mcg), indicando que a dose usualmente recomendada (40mcg) estaria bem abaixo na curva dose-resposta para se atingir broncodilatação máxima. Ipratrópio, por sua vez, não provocou aumento da frequência cardíaca, alteração da pressão arterial ou tremores, nem mesmo com a dose máxima cumulativa de 30 *puffs*.

Em doses convencionais os anticolinérgicos parecem ser superiores aos  $\beta_2$ -agonistas, especialmente, quando se levam em conta os efeitos adversos no paciente com DPOC. Os anticolinérgicos agiriam diretamente sobre o tônus vagal, enquanto que os beta 2-agonistas atuam, de maneira indireta, como moduladores, através de receptores  $\beta_2$  pós-gangliônicos dos nervos colinérgicos que irão bloquear a liberação de acetilcolina<sup>(20,21)</sup>. Daí é que os betabloqueadores podem desencadear broncoespasmo ao deixarem de modular o tônus colinérgico e permitirem maior liberação de acetilcolina nas terminações nervosas. Em doses elevadas, não parece haver superioridade de um tipo de agente sobre o outro quanto à ação broncodilatadora, mas os efeitos adversos tornam-se mais frequentes quando se empregam altas doses de  $\beta_2$ -agonistas.

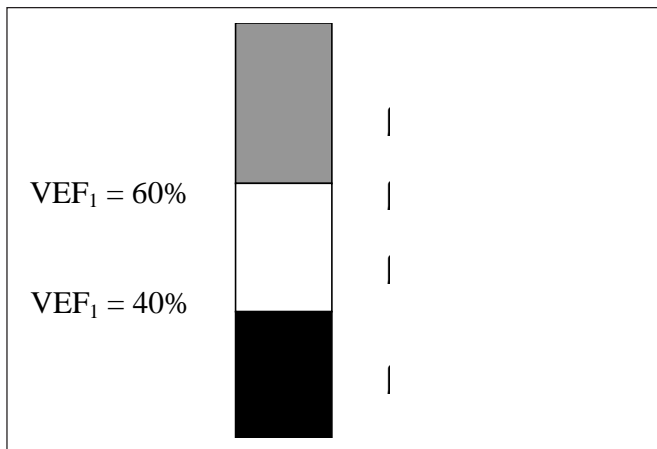
A associação de um anticolinérgico com  $\beta_2$ -agonista é capaz de produzir uma broncodilatação superior e de efeito mais prolongado quando comparada com qualquer um dos dois agentes isolados em doses convencionais<sup>(22,23)</sup>. Em doses convencionais, a associação de um anticolinérgico com um  $\beta_2$ -agonista tem efeito aditivo.

### **A terapia broncodilatadora escalonada da DPOC**

Os diversos consensos de DPOC sugerem uma terapia broncodilatadora escalonada de acordo com o estadiamento do paciente (Figura 1).

### **$\beta_2$ -agonista de longa duração na DPOC**

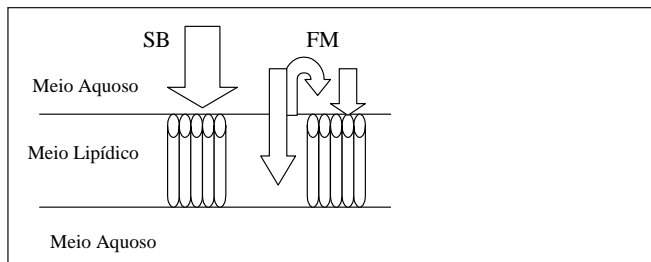
**Farmacologia** – Os agentes lipofílicos, como o salmeterol e formoterol, são capazes de interagir com a membrana celular lipídica, o que permite um tempo maior de residência acoplados ao receptor  $\beta$ -adrenérgico, o que os torna de longa duração<sup>(24,25)</sup>. Os  $\beta_2$ -agonistas de curta duração, como o salbutamol, são hidrofílicos e interagem rapidamente com a porção ativa do receptor, o que explica o início rápido de ação, mas a sua difusão rápida pelo tecido faz com que o agente seja logo retirado sem sofrer retenção. O tempo de ação é relativamente curto. Ao



**Figura 1** – A terapia broncodilatadora escalonada da DPOC. DPOC estágio I ( $VEF_1$  pós-bd  $\geq 60\%$ ) –  $\beta_2$ -agonista ou ipratrópio sempre que necessário. DPOC estágio II ( $VEF_1$  pós-bd = 41-59%) –  $\beta_2$ -agonista ou ipratrópio em uso regular e, se os sintomas persistirem, a associação de  $\beta_2$ -agonista + ipratrópio. DPOC estágio III e IV ( $VEF_1$  pós-bd  $\leq 40\%$ ) –  $\beta_2$ -agonista + ipratrópio. Se os sintomas persistirem, associar teofilina de longa duração.

contrário, o salmeterol tem um coeficiente de solubilidade em lípides em relação à água equivalente a 22.500:1<sup>(24,25)</sup>. O salmeterol não é capaz de reagir imediatamente com o sítio ativo do receptor, mas é atraído para a membrana celular, onde permanece retido como depósito, e por difusão lateral através da membrana consegue atingir o receptor. Portanto, o início de ação é lento, porém o efeito é prolongado com o salmeterol.

Formoterol é moderadamente lipofílico, mas preserva ainda uma certa solubilidade em água. Sua ativação ao sítio do receptor é rápida, mas também permanece como depósito na membrana. De maneira intermitente, o formoterol sai para o meio aquoso para atingir o receptor. Assim, o formoterol tem um início de ação rápido como os agentes hidrofílicos e de duração prolongada, em decorrência de sua propriedade lipofílica (Figura 2).



**Figura 2** – Mecanismo de ação dos  $\beta_2$ -agonistas de longa duração. O salbutamol (SB) é hidrofílico e interage rapidamente com a porção ativa do receptor, mas se difunde rapidamente pelo tecido. O salmeterol (SM) é atraído para a membrana celular, onde permanece retido como depósito, e por difusão lateral através da membrana consegue atingir o receptor. Formoterol (FM) é capaz de ativar o sítio ativo do receptor no meio aquoso, mas também permanece como depósito na membrana. De maneira intermitente, o formoterol sai para o meio aquoso para atingir o receptor.

**Potência intrínseca** – Estudo em brônquios humanos isolados de pacientes submetidos a toracotomia para tratamento de câncer de pulmão<sup>(26)</sup> comparou a atividade intrínseca em relação à isoprenalina de diversos  $\beta_2$ -agonistas, o início e o término de ação desses agentes, conforme é demonstrado na Tabela 1.

Formoterol e fenoterol são os agentes com a maior atividade intrínseca. Esses agentes são considerados como agonistas totais, enquanto que salmeterol e salbutamol seriam agonistas parciais. O início de ação do formoterol é equivalente ao dos agentes de curta duração, enquanto que salmeterol é o  $\beta_2$ -agonista com maior tempo de duração do efeito.

Do ponto de vista clínico, o fato de ser um agonista total poderia trazer vantagens apenas durante episódios de broncoconstrição intensa desencadeados por um estímulo antagonista broncoconstritor. Nessa situação, pode ocorrer uma dessensibilização dos receptores  $\beta_2$  em decorrência da ativação da proteína-quinase C que irá fosforilar a proteína G e não permitir o acoplamento do recep-

**TABELA 1**  
Atividade intrínseca, início e término de ação dos  $\beta_2$ -agonistas. Estudo em brônquios humanos isolados

$\beta_2$ -agonista	Grau de atividade (relativo à isoprenalina)	Início de ação (minutos)	Término de ação (minutos)
Formoterol	208	2,14	33,9
Fenoterol	5,1	3,52	7,21
Salmeterol	1,4	6,40	102,2
Salbutamol	0,64	1,90	7,59
Terbutalina	0,14	1,33	9,44

Retirado e adaptado de Naline *et al.* Eur Respir J 1994;7:914-920.

tor<sup>(25,26)</sup>. Em situações estáveis, entretanto, a ação broncodilatadora de um agonista parcial seria igual e não inferior. Também, a possibilidade de ativar receptores  $\beta_2$  fora do tecido-alvo é menor com um agonista parcial. Esse fato torna os agonistas parciais, como salbutamol e salmeterol, menos propícios a desencadear efeitos sistêmicos após a dose inalada, como taquicardia, hipocalemia ou tremores.

Uma preocupação com os  $\beta_2$ -agonistas de longa duração é a ocupação do receptor por tempo prolongado sem deixar espaço para os broncodilatadores de curta duração, caso sejam requisitados para uso como resgate. Para averiguar tal possibilidade, pacientes com DPOC foram submetidos a uma curva dose-resposta do salbutamol após o uso prévio de salmeterol e formoterol duas horas antes e comparados com placebo<sup>(27)</sup>. Nenhuma diferença em relação a placebo foi demonstrada, indicando que o uso prévio de um  $\beta_2$ -agonista de longa duração não anula o benefício posterior de um broncodilatador de curta duração usado como resgate.

A dessensibilização do efeito broncodilatador e broncoprotetor, como acontece com os  $\beta_2$ -agonistas de curta duração, é também demonstrada com os agentes de longa duração após o seu uso regular<sup>(28-32)</sup>. A dessensibilização é mais facilmente demonstrável na ação broncoprotetora do que broncodilatadora. Uma taquifilaxia no efeito broncoprotetor já foi demonstrada a partir da segunda dose de salmeterol através do teste da metacolina<sup>(30)</sup>. O  $PC_{20}$  da metacolina caiu para a metade a partir da terceira dose, após 24 horas de tratamento com o salmeterol. Tolerância também ocorre com os efeitos sistêmicos, como taquicardia, tremores e hipocalemia<sup>(32)</sup>. Por outro lado, apesar de ocorrer tolerância do efeito broncoprotetor, a ação broncodilatadora é geralmente mantida e persiste por 12 horas, mesmo após o uso regular do  $\beta_2$ -agonista de longa duração<sup>(31)</sup>. Em pacientes asmáticos, o desenvolvimento de tolerância ao efeito broncoprotetor com os  $\beta_2$ -agonistas de longa duração não é revertido com o uso de corticóide inalatório, mas sim com altas doses de corticóide sistêmico<sup>(29,32)</sup>.

**Início e duração do efeito** – Formoterol começa a agir em 2-3 minutos, enquanto que salmeterol demora cerca de 7-10 minutos para o início de ação<sup>(26,33-37)</sup>. O efeito máximo só é atingido 2-3 horas após com os dois agentes. Ao contrário do formoterol, o tempo de ação prolongado do salmeterol não depende da dose. O salmeterol, por ser o agente mais lipofílico de todos, tem uma formulação própria para ser de longa duração. Formoterol, por sua vez, tem a duração do efeito dependente da dose utilizada. Assim, a duração do efeito é superior com 24mcg em relação a 12 e 6mcg de formoterol. Estudo em pacientes asmáticos que comparou o salmeterol através do *diskhaler* e o formoterol através do *turbuhaler* demons-

trou equivalência na potência e duração do efeito entre 50mcg de salmeterol e 12mcg de formoterol<sup>(33)</sup>. Ambos tiveram ação por 12 horas. É preciso considerar que o *turbuhaler* é um inalador mais eficiente e capaz de depositar o dobro da droga liberada no pulmão em relação ao *diskhaler* e ao aerossol dosimetrado. A potência broncodilatadora do formoterol 6, 12 e 24mcg torna-se semelhante quando se emprega o *turbuhaler*, devido ao achatamento da curva dose-resposta broncodilatadora, embora alguns estudos demonstrem superioridade da dose de 24mcg<sup>(33,35,38-40)</sup>.

A maioria dos estudos comparativos entre salmeterol e formoterol sugere que, através do aerossol dosimetrado, haveria equipotência entre 50mcg de salmeterol e 24mcg de formoterol<sup>(37,41,42)</sup>. Esses dados confirmam a importância do tipo de inalador para estabelecer a equipotência entre os dois agentes.

### **$\beta_2$ -agonista de longa duração versus anticolinérgico na DPOC**

Estudos que compararam salmeterol com oxitrópio e ipratrópio mostraram um início de ação mais rápido com o anticolinérgico, detectado através da resposta do  $VEF_1$  15 minutos após a inalação. Houve uma equivalência de resposta quanto ao pico máximo 2-3h após, e superioridade do  $\beta_2$ -agonista de longa duração no período de 3-12h após a inalação<sup>(43-46)</sup>.

Em doses convencionais, o uso combinado de salmeterol e ipratrópio não teve efeito aditivo quando comparado com o salmeterol isoladamente<sup>(43)</sup>.

Estudo clínico multicêntrico comparando 42mcg *bid* de salmeterol com 36mcg *qid* de ipratrópio em 813 pacientes com DPOC, durante 12 semanas, demonstrou superioridade do salmeterol quanto ao pico de fluxo expiratório,  $VEF_1$  basal após 12 semanas, escore de sintomas noturnos e escore de dispnéia no teste de 6 minutos de caminhada<sup>(46-48)</sup>.

O tratamento com salmeterol foi considerado seguro e o número total de pacientes retirados do estudo devido a efeitos adversos foi respectivamente de 18, 16 e 11 para placebo, ipratrópio e salmeterol<sup>(49)</sup>.

### **Teste broncodilatador e a resposta aos $\beta_2$ -agonistas de longa duração na DPOC**

A BTS recomenda restringir o uso de  $\beta_2$ -agonista de longa duração apenas para o paciente com DPOC e resposta broncodilatadora positiva documentada no teste de broncodilatação<sup>(3)</sup>. No entanto, estudo randomizado, duplo-cego e cruzado, em 100 pacientes estáveis com DPOC moderada-grave, não conseguiu demonstrar valor preditivo do teste broncodilatador após 200mcg de salbutamol e a resposta ao salmeterol<sup>(50)</sup>. Cerca de um terço dos pacientes que tiveram testes com salbutamol negativos foram considerados responsivos ao salmeterol.

Dois estudos controlados em pacientes com DPOC e resposta negativa aos testes broncodilatador e corticóide demonstraram benefício do salmeterol em relação a placebo quanto ao pico de fluxo expiratório da manhã, escape de sintomas e uso de β<sub>2</sub>-agonista de resgate<sup>(51,52)</sup>. Salmeterol reduziu particularmente os sintomas noturnos quando comparado com placebo. A resposta do VEF<sub>1</sub> foi negativa nos dois estudos.

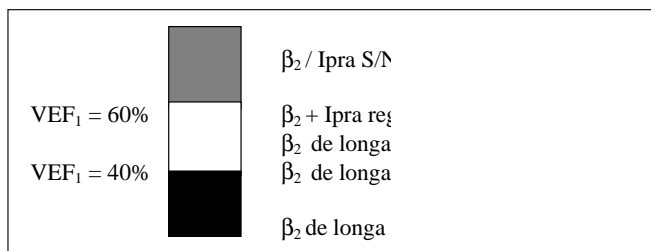
Também estudo de 12 semanas demonstrou que o benefício de salmeterol foi superior, mas não restrito ao grupo com resposta positiva ao teste de broncodilatação com salbutamol<sup>(46)</sup>.

Estudo multicêntrico com 16 semanas de duração em 674 pacientes com DPOC e resposta broncodilatadora mínima ou ausente ( $\Delta$  VEF<sub>1</sub> pós-bd  $\leq$ 15%) comparou 50 e 100mcg *bid* de salmeterol com placebo<sup>(53)</sup>. O escore de sintomas permaneceu inalterado no grupo placebo enquanto que reduziu para a metade nos dois grupos de salmeterol. A função pulmonar melhorou nos dois grupos de salmeterol, com acréscimo de 70-90ml em média no VEF<sub>1</sub>, enquanto que permaneceu inalterada no grupo placebo. Embora não tenham sido demonstradas diferenças quanto aos efeitos adversos entre os dois grupos de salmeterol e placebo, um questionário de qualidade de vida mostrou melhora no grupo de salmeterol 50mcg em relação a 100mcg *bid*. Redução dos sinais de hiperinsuflação pulmonar, como diminuição do volume residual levando a uma melhor mecânica pulmonar ventilatória, foi demonstrada em dois diferentes estudos com salmeterol e talvez explique a melhora na escala de dispnéia de pacientes com DPOC e pouca resposta detectada no VEF<sub>1</sub> e CVF<sup>(54,55)</sup>.

### ***Efeitos sistêmicos dos β<sub>2</sub>-agonistas de longa duração na DPOC***

Em voluntários sadios foi feito estudo comparativo de cinco doses repetidas a cada 30 minutos de fenoterol, salbutamol, formoterol e placebo<sup>(56)</sup>. Foram analisados os efeitos cardiogênicos e as dosagens de potássio e glicose. Fenoterol produziu maiores efeitos sobre o coração, como aumento da frequência cardíaca, diminuição do intervalo Q-S e aumento do intervalo QT-c, demonstrando assim uma maior atividade β<sub>1</sub>. Por outro lado, formoterol e salbutamol tiveram efeitos cardiogênicos semelhantes e praticamente a metade em relação ao fenoterol. Isto traduz uma seletividade β<sub>2</sub> equivalente entre salbutamol e formoterol. Os efeitos sobre o potássio foram mais intensos com fenoterol e formoterol, o que comprova uma maior atividade intrínseca β<sub>2</sub> dos dois agentes em relação ao salbutamol (agonista parcial).

Estudos clínicos com formoterol<sup>(57)</sup> e salmeterol<sup>(49,53)</sup> que analisaram o aspecto segurança no paciente com DPOC demonstraram que o uso a longo prazo de β<sub>2</sub>-agonista de longa duração é bastante seguro.



**Figura 3** – Nova terapia broncodilatadora escalonada da DPOC. O efeito aditivo da associação β<sub>2</sub> + ipratrópio torna uma opção mais adequada sempre que os sintomas passam a ser persistentes. Os β<sub>2</sub>-agonistas de longa duração são introduzidos caso os sintomas não sejam bem controlados com a associação de β<sub>2</sub> + ipratrópio.

Pacientes com DPOC e cardiopatia grave associada, especialmente com arritmias, constituem um grupo especial de risco que deve ser analisado. Nesse sentido foram estudados 12 pacientes com DPOC grave, hipoxêmicos e com arritmias importantes<sup>(58)</sup>. Foram administradas doses isoladas de formoterol (12 e 24mcg), salmeterol (50mcg) e placebo e analisados os efeitos cardíacos e sobre o potássio durante 24 horas de monitorização.

Arritmias ventriculares complexas foram detectadas em dois e quatro pacientes respectivamente após formoterol 12 e 24mcg, enquanto que nenhum paciente desenvolveu esse tipo de arritmia após salmeterol e placebo. Esses dados sugerem que, pelo menos no paciente com DPOC, e cardiopatia grave associada ao uso de salmeterol, por ser um agonista parcial, seja mais seguro que o formoterol.

### **CONCLUSÃO**

(NOVA TERAPIA BRONCODILATADORA DA DPOC)

Os β<sub>2</sub>-agonistas de longa duração são capazes de produzir broncodilatação de intensidade semelhante aos anti-colinérgicos, mas, devido a sua propriedade lipofílica, a ação se prolonga por um período até 12 horas após sua administração. Seu benefício não se restringe ao paciente com DPOC e reversibilidade ao teste de broncodilatação. Devido à alta seletividade β<sub>2</sub>, o uso a longo prazo desses agentes é bastante seguro. Até mesmo pacientes com DPOC e cardiopatia associada podem fazer o uso desses agentes com segurança. O salmeterol, por ser agonista parcial, é mais seguro nesses casos de maior risco.

Portanto, a terapia broncodilatadora escalonada na DPOC pode ser revista<sup>(59)</sup> (Figura 3).

### ***Novas perspectivas***

Nervos colinérgicos constituem a principal via de broncoconstrição na DPOC ao liberarem acetilcolina para interagir com os receptores muscarínicos. Os receptores M1

são identificados nos gânglios e nervos e facilitam a transmissão nervosa. A estimulação de receptores M3 encontrados nos músculos leva à contração do músculo liso. Receptores M2 são encontrados em terminações nervosas pós-gangliônicas e são auto-reguladores da liberação de acetilcolina<sup>(60)</sup>. A estimulação M2 bloqueia a liberação de acetilcolina, enquanto que o bloqueio de receptores M2 estimula a sua liberação e a contração muscular. Até o

momento, os anticolinérgicos disponíveis, como ipratrópio, não são seletivos e são capazes de bloquear os receptores M1, M2, e M3.

Brometo de tiotrópio é um novo anticolinérgico capaz de se ligar demoradamente aos receptores M1 e M3, enquanto que a ligação aos receptores M2 é rapidamente desfeita<sup>(61-67)</sup>. Sua ação pode se prolongar por mais de 1-3 dias.

## REFERÊNCIAS

- Fryer AD, Jacoby DB. Muscarinic receptors and control of airway smooth muscle. *Am J Respir Crit Care Med* 1998;158:154s-160s.
- Barnes PJ. Pharmacology of airway smooth muscle. *Am J Respir Crit Care Med* 1998;158:123s-132s.
- The COPD Guidelines Group of the Standards of Care Committee of the BTS. BTS guidelines for the management of chronic obstructive pulmonary disease. *Thorax* 1997;52(Suppl 5):1s-28s.
- American Thoracic Society Statement. Standards for the diagnosis and care of patients with chronic obstructive pulmonary disease. *Am J Respir Crit Care Med* 1995;152:77s-120s.
- Siafakas NM, Vermeire P, Pride NB, Paoletti P, Gibson J, Howard P, Yernault JC, Decramer M, Higenbottam T, Postma DS, Rees J, on behalf of the Task Force. A consensus statement of the European Respiratory Society (ERS). Optimal assessment and management of chronic obstructive pulmonary disease. *Eur Respir J* 1995;8:1398-1420.
- The National Lung Health Education Program. Strategies in preserving lung health and preventing COPD and associated diseases. *Chest* 113(Suppl 2):123s-163s.
- Niedermaier MS. Mechanisms and management of COPD. *Chest* 113 (Suppl 4):233s-287s.
- Laitinen LA, Koskela K, The Expert Advisory Group Listed in Foreword. Chronic bronchitis and chronic obstructive pulmonary disease: finish national guidelines for prevention and treatment 1998-2007. *Respir Med* 1999;93:297-332.
- Friedman M. Changing practices in COPD: a new pharmacologic treatment algorithm. *Chest* 1995;107(Suppl):194s-197s.
- Anthonisen NR, Connett JE, Kiley JP, Altose MD, Bailey WC, Buist AS, Conway Jr, WA, Enright PL, Kanner RE, O'Hara P, Owens GR, Scanlon PD, Tashkin DP, Wise RA, for the Lung Health Study Research Group. Effects of smoking intervention and use of an inhaled anticholinergic bronchodilator on the rate of decline of VEF<sub>1</sub>: The Lung Health Study. *JAMA* 1994;272:1497-1505.
- Sears MR, Taylor DR, Print CG, Lake DC, Li Q, Flannery EM, Yates DM, Lucas MK, Herbison GP. Regular inhaled beta-agonist treatment in bronchial asthma. *Lancet* 1990;336:1391-1396.
- Haahela T, Jarvinen M, Kava T, Kiviranta K, Koskinen S, Lehtonen K, Nikander K, Persson T, Reinikainen K, Selroos O, Sovijarvi A, Steinius-Aarniala B, Svahn T, Tammivaara R, Laitinen LA. Comparison of a  $\beta_2$ -agonist, terbutaline, with an inhaled corticosteroid, budesonide, in newly detected asthma. *N Engl J Med* 1991;325:388-392.
- Van Schyack CP, Dompeling E, Van Herwaarden CLA, Folgering H, Verbeek ALM, Van der Hoogen JM, Van Weel C. Bronchodilator treatment in moderate asthma or chronic bronchitis: continuous or on-demand? A randomised controlled study. *BMJ* 1991;303:1426-1430.
- Van Schyack CP, Cloosterman SGM, Hofland ID, Van Herwaarden CLA, Van Weel C. How detrimental is chronic use of bronchodilators in asthma and chronic obstructive pulmonary disease? *Am J Respir Crit Care Med* 1995;151:1317-1319.
- Gross NJ, Skorodin MS. Role of the parasympathetic system in airways obstruction due to emphysema. *N Engl J Med* 1984;311:421-425.
- Rennard SI, Serby CW, Ghafouri M, Johnson PA, Friedman M. Extended therapy with ipratropium is associated with improved lung function in patients with COPD: a retrospective analysis of data from seven clinical trials. *Chest* 1996;110:62-70.
- Skorodin MS. Pharmacotherapy for asthma and chronic obstructive pulmonary disease. *Arch Intern Med* 1993;153:814-828.
- Lipworth BJ, Clark RA, Dhillon DP, Mc Devitt DG. Comparison of the effects of prolonged treatment with low and high doses of inhaled terbutaline on beta-adrenoceptor responsiveness in patients with chronic obstructive pulmonary diseases. *Am Rev Respir Dis* 1990;142:238-242.
- Ikeda A, Nishimura K, Koyama H, Izumi T. Comparative dose-response study of three anticholinergic agents and fenoterol using a metered dose inhaler in patients with chronic obstructive pulmonary disease. *Thorax* 1995;50:62-66.
- Barnes PJ. Beta-adrenergic receptors and their regulation. State of the art. *Am J Respir Crit Care Med* 1995;152:838-860.
- Aizawa H, Inoue H, Ikeda T, Hirose T, Yto Y. Effects of procaterol, a beta-2-adrenoceptor stimulant, on neuroeffector transmission in human bronchial tissue. *Respiration* 1991;58:163-166.
- The Combivent Inhalation Solution Study Group. Routine nebulized ipratropium and albuterol together are better than either alone in COPD. *Chest* 1997;112:1514-1521.
- Petty TL. The combination of ipratropium and albuterol is more effective than either agent alone. *Chest* 1995;107(Suppl):183s-186s.
- Anderson GP, Lindén A, Rabe KF. Why are long-acting beta-adrenoceptor agonists long-acting? *Eur Respir J* 1994;7:569-578.
- Moore RH, Khan A, Dickey BF. Long-acting inhaled  $\beta_2$ -agonists in asthma therapy. *Chest* 1998;113:1095-1108.
- Naline E, Zhang Y, Oian Y, Mairon N, Anderson GP, Grandorly B, Advenier C. Relaxant effects and duration of formoterol and salmeterol on the isolated human bronchus. *Eur Respir J* 1994;7:914-920.
- Cazzola M, Matera MT, Noschese P, Di Perna F, Vinciguerra A, Califano C, Liccardi G. Effects of a pre-treatment with conventional doses of formoterol (F), salmeterol (SM), or oxitropium bromide (OB) on the dose-response curves to salbutamol (SB) in patients suffering from partially reversible COPD. *Eur Respir J* 1997;10(Suppl):426s.
- Cockroft DW, Swystun VA. Functional antagonism: tolerance produced by inhaled  $\beta_2$ -agonists. *Thorax* 1996;51:1051-1056.

29. Lipworth BJ, Tan KS, Devlin M, Bromly CI, Baker RM, Hendrick DJ. Effects of dosage level and regimen with regular formoterol on protection against methacholine. *Eur Respir J* 1997;10(Suppl):242s.
30. Kalra S, Swystun VA, Bhagat R, Cockcroft DW. Inhaled corticosteroids do not prevent the development of tolerance to the bronchoprotective effect of salmeterol. *Chest* 1996;109:953-956.
31. Nelson JA, Strauss L, Skowronski M, Ciuffo R, Novak R, McFadden ER Jr. Effect of long-term salmeterol treatment on exercise-induced asthma. *N Engl J Med* 1998;339:141-146.
32. Tan KS, McFarlane LC, Lipworth BJ. Concomitant administration of low-dose prednisolone protects against in vivo  $\beta_2$ -adrenoceptor subsensitivity induced by regular formoterol. *Chest* 1998;113:34-41.
33. 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;10:2484-2489.
34. Politiek MJ, Boersma M, Aalbers R. Comparison of formoterol, salbutamol and salmeterol in methacholine-induced severe bronchoconstriction. *Eur Respir J* 1999;13:988-992.
35. Ringdal N, Derom E, Wahlin-Boll E, Pauwels R. Onset and duration of action of single doses of formoterol inhaled via turbuhaler. *Respir Med* 1998;92:1017-1021.
36. Wegener T, Hedenstrom H, Melander B. Rapid onset of action of inhaled formoterol in asthmatic patients. *Chest* 1992;102:535-538.
37. Van Noord JA, Smeets JJ, Raijmakers JAM, Bommer AM, Maesen FPV. Salmeterol versus formoterol in patients with moderately severe asthma: onset and duration of action. *Eur Respir J* 1996;9:1684-1688.
38. Scheurs AJM, Damsté SHEJ, Graaff CS, Greefhorst PM. A dose-response study with formoterol turbuhaler as maintenance therapy in asthmatic patients. *Eur Respir J* 1996;9:1678-1683.
39. Maesen BLP, Westermann CJJ, Duurkens VAM, Van den Bosch JMM. Effects of formoterol in apparently poorly reversible chronic obstructive pulmonary disease. *Eur Respir J* 1999;13:1103-1108.
40. Maesen BLP, Westermann CJJ, Duurkens VAM, Van den Bosch JMM. Formoterol induced responses in non-reversible chronic obstructive pulmonary disease (COPD). *Am J Respir Crit Care Med* 1997;155(Suppl):A282.
41. Dal Negro R, Micheletto C, Pomari C, Turco P. Inhaled salmeterol 50mcg, formoterol 24mcg, but not 12mcg, produce a sustained protection against the methacholine (MCH)-induced bronchial hyper-responsiveness. *Eur Respir J* 1996;9(Suppl):271s.
42. 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;89:357-362.
43. Matera MG, Caputi M, Cazzola M. A combination with clinical recommended dosages of salmeterol and ipratropium is not more effective than salmeterol alone in patients with chronic obstructive pulmonary disease. *Respir Med* 1996;90:497-499.
44. Cazzola M, Matera MG, Di Perna F, Calderaro F, Califano C, Vinciguerra A. A comparison of bronchodilating effects of salmeterol and oxitropium bromide in stable chronic obstructive pulmonary disease. *Respir Med* 1998;92:354-357.
45. Anderson W, Wisniewski M, Barbee R, Rickard K for the COPD clinical investigators. A comparison of serevent and ipratropium on pulmonary function in COPD patients reversible to ipratropium. *Am J Respir Crit Care Med* 1997;155(Suppl):A278.
46. Anderson W, Wisniewski M, Rickard K for the COPD clinical investigators. Serevent increases pulmonary function in ventolin reversible and non-reversible COPD patients. *Am J Respir Crit Care Med* 1997;155(Suppl):A277.
47. Mahler D, ZuWallach R, Rickard K, Yancey S, Wisniewski M, Anderson W for the COPD clinical investigators. Effects of salmeterol and ipratropium on dyspnea as measured by the six minute walk and baseline dyspnea index/transitional dyspnea index (BDI/TDI). *Am J Respir Crit Care Med* 1997;155(Suppl):A278.
48. Bailey W, Yancey S, Rickard K, Wisniewski M, Anderson W. Peak flow and symptom monitoring in COPD: a 12 week comparison of placebo, atrovent and serevent. *Am J Respir Crit Care Med* 1997;155(Suppl):A278.
49. Rickard K, Wisniewski M, Anderson W for the COPD clinical investigators. Safety of salmeterol compared to ipratropium in the treatment of COPD. *Am J Respir Crit Care Med* 1997;155(Suppl):A277.
50. 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;92:1012-1016.
51. Ulrik CS. Efficacy of inhaled salmeterol in the management of smokers with chronic obstructive pulmonary disease: a single centre randomised, double blind, placebo controlled, crossover study. *Thorax* 1995;50:750-754.
52. Newman AM, Wiggins J, Smith M, Tank NK, Barnes P. Salmeterol xinafoate (100mcg) in the treatment of chronic obstructive pulmonary airways disease (COPD). *Eur Respir J* 1996;9(Suppl):183s.
53. Boyd G, Morice AH, Pounsford JC, Siebert M, Plesis N, Crawford C, on behalf of an international study group. An evaluation of salmeterol in the treatment of chronic obstructive pulmonary disease (COPD). *Eur Respir J* 1997;10:815-821.
54. Ramirez-Venegas A, Ward J, Lentine T, Mahler DA. Salmeterol reduces dyspnea and improves lung function in patients with COPD. *Chest* 1997;112:336-340.
55. Grove A, Lipworth BJ, Reid P, Smith RP, Ramage L, Ingram CG, Jenkins RJ, Winter JH, Dhillon DP. Effects of regular salmeterol on lung function and exercise capacity in patients with chronic obstructive lung disease. *Thorax* 1996;51:689-693.
56. Bremner P, Woodman K, Burgess C, Crane J, Purdie G, Pearce N, Beasley R. A comparison of the cardiovascular and metabolic effects of formoterol, salbutamol and fenoterol. *Eur Respir J* 1993;6:204-210.
57. Schultze-Werninghaus G. Multicenter 1-year trial on formoterol, a new long-acting  $\beta_2$ -agonist, in chronic obstructive airway disease. *Lung* 1990(Suppl):83-89.
58. Cazzola M, Imperatore F, Salzillo A, Di Perna F, Calderaro F, Imperatore A, Matera MG. Cardiac effects of formoterol and salmeterol in patients suffering from COPD with pre-existing cardiac arrhythmia and hypoxemia. *Chest* 1998;114:411-415.
59. Cazzola M, Matera MG. Should long-acting  $\beta_2$ -agonists be considered an alternative first choice option for the treatment of stable COPD? *Respir Med* 1999;93:227-229.
60. Patel HJ, Barnes PJ, Takahashi T, Tadjkarimi S, Yacoub MH, Belvisi MG. Evidence for prejunctional muscarinic autoreceptors in human and guinea pig trachea. *Am J Respir Crit Care Med* 1995;152:872-878.

61. Barnes PJ. New therapies for chronic obstructive pulmonary disease. *Thorax* 1998;53:137-147.
62. Maesen FPV, Smeets JJ, Costongs MAL, Wald FDM, Cornelissen PJG. Ba 679 Br, a new long-acting antimuscarinic bronchodilator: a pilot dose-escalation study in COPD. *Eur Respir J* 1993;6:1031-1036.
63. Takahashi T, Belvisi MG, Patel H, Ward JK, Tadjakarimi S, Yacoub MH, Barnes PJ. Effect of Ba 679 BR, a novel long-acting anticholinergic agent, on cholinergic neurotransmission in guinea pig and human airways. *Am J Respir Crit Care Med* 1994;150:1640-1645.
64. Maesen FPV, Smeets JJ, Sledsens TJH, Wald FDM, Cornelisen PJG, on behalf of a Dutch study group. Tiotropium bromide, a new long-acting antimuscarinic bronchodilator: a pharmacodynamic study in patients with chronic obstructive pulmonary disease (COPD). *Eur Respir J* 1995;8:1506-1513.
65. O'Connor BJ, Towse LJ, Barnes PJ. Prolonged effect of tiotropium bromide on methacholine-induced bronchoconstriction in asthma. *Am J Respir Crit Care Med* 1996;154:876-880.
66. Littner M, Auerbach D, Campbell S, Dunn L, Friedman M, Illowite J, Tashkin D, Taylor J, Menjoge S, Serby C, Witek T1, Sepulveda CA, Hill C. The bronchodilator effects of tiotropium in stable COPD. *Am J Respir Crit Care Med* 1997;155(Suppl):A282.
67. Van Noord JÁ, Smeets JJ, Maesen FPV, Korducki L, Cornelisen PJG. The onset of spirometric response following once daily inhalation of tiotropium in patients with COPD. *Eur Respir J* 1998;12(Suppl):1s