

outros parâmetros de que já se conhecia relação com a mortalidade (dispneia, massa muscular, capacidade de exercício) mas que não estavam agrupados num índice multidimensional.

- A ponderação destes outros parâmetros em função do FEV1 (pontuações diferentes por maior gravidade da dispneia ou da limitação ao exercício, ou desnutridos, para doentes com FEV1 similar) permite discriminar melhor, em especial nos doentes com DPOC grave e muito grave, o risco de mortalidade e de sobrevida às 52 semanas (mortalidade de 80% se pontuação ≥ 7).

BIBLIOGRAFIA

Para além da bibliografia referenciada no próprio artigo (as referências fundamentais para definição, estratificação de gravidade e factores de risco de mortalidade) ler no mesmo número do NEJM (p. 965) o comentário de Rennard – “Looking at the Patient – Approaching the Problem of COPD”.

João Cardoso, 04.04.02

A associação salmeterol/ /fluticasona é mais eficaz do que a fluticasona e o montelukast oral na asma

The salmeterol/fluticasone combination is more effective than fluticasone plus oral montelukast in asthma

N. RINGDAL, A. ELIRAZ, P. PRUZINEC, H. H. WEBER,
P.G.H. MULDER, M. AKEVELD e E. D. BATEMAN
(INTERNATIONAL STUDY GROUP)

Respiratory Medicine 2003; 97: 234-241

RESUMO

Em todo o mundo, as taxas de morbilidade e mortalidade relacionadas com a asma têm vindo a aumentar. Segundo as normas intervencionais (*Guidelines*), os objectivos do manejo da asma brônquica devem ser o controlo de sintomas e a prevenção das exacerbações e consequente melhoria da qualidade de vida do doente asmático. É amplamente aceite que a terapêutica corticosteroide inalada é o tratamento preventivo disponível mais eficaz devido ao seu papel anti-inflamatório. No caso de doentes que permanecem sintomáticos sob corticoterapia por via inalatória, a associação de $\beta 2$ agonista de longa acção com o salmeterol traduz-se numa melhoria da função pulmonar e controlo dos sintomas mais significativa do que a observada com a duplicação da dose de corticosteróides. Está comprovada a eficácia da combinação de $\beta 2$ agonistas de longa acção e corticosteróides inalados no tratamento da inflamação e

disfunção do músculo liso – mecanismos fisiopatológicos envolvidos na asma.

Não é ainda perfeitamente clara a vantagem da adição de anti-leucotrienos embora existam diversos estudos que evidenciam uma modesta melhoria da função pulmonar e dos sintomas diários quando esta classe de fármacos é associada à corticoterapia inalada.

A análise actual compara a eficácia clínica de associação do salmeterol e do montelukast à corticoterapia por via inalatória (propionato de fluticasona) em adultos com asma que estão sintomáticas apesar da terapêutica referida.

Foi efectuado um estudo multicêntrico, randomizado, duplamente cego, com um grupo controlo, englobando indivíduos asmáticos com idade ≥ 15 anos medicados com corticóides inalados durante, pelo menos, as 4 semanas que antecederam o estudo. Apresentavam obstrução das vias aéreas reversível após inalação de um β_2 agonista de curta acção numa dose $\leq 800\mu\text{g}$ (\uparrow FEV1 $\geq 15\%$).

Foram excluídos os doentes com infecções respiratórias, exacerbações requerendo hospitalização nas últimas 4 semanas, submetidos a corticoterapia oral ou endovenosa nesse período ou mais de 2 vezes nas últimas 12 semanas, fumadores UMA > 10 , mulheres grávidas ou em período de amamentação e doentes cuja terapêutica de manutenção foi alterada nas últimas semanas.

Após um período de *run-in* de 4 semanas, os doentes foram submetidos durante 12 semanas à associação salmeterol/ propionato de fluticasona 50/100 μg duas vezes/dia ou propionato de fluticasona 100 μg duas vezes/dia e montelukast 10 mg uma vez/dia. Os doentes registaram diariamente os *scores* de sintomas, o PEF matinal e o uso de terapêutica de alívio.

Foram observados às 4, 8 e 12 semanas de tratamento, tendo a função pulmonar sido avaliada nessas datas. Foi feito o levantamento das exacerbações que foram classificadas em ligeira (terapêutica de alívio ≥ 3 inalações/ dia em relação ao basal em 2 dias consecutivos), moderada (re-

querendo CT oral e/ ou antibióticos) ou grave (necessitando de hospitalização).

Foi monitorizada a segurança e tolerabilidade do tratamento através do registo dos efeitos adversos em cada visita clínica. Nestas foi efectuada observação pela ORL.

Foram avaliados 1168 doentes, tendo sido 725 submetidos a terapêutica (356 salmeterol/ propionato de fluticasona e 369 a propionato de fluticasona e montelukast). A *compliance* foi elevada em ambos os grupos: 96% e 97%, respectivamente.

Após 12 semanas de tratamento, o aumento do PEF matinal foi significativamente superior no grupo salmeterol/ fluticasona (36L/min) em comparação com o 2.º grupo (19L/min; $p < 0,001$). A melhoria do FEV foi também significativamente maior no grupo salmeterol/fluticasona ($p < 0,001$). A associação permite um melhor controlo dos sintomas diurnos e nocturnos, sendo as exacerbações mais raras e o uso da terapêutica de alívio menor. Ambos os tratamentos foram bem tolerados. A satisfação com os resultados obtidos com a terapêutica instituída foi superior no 1º grupo (92,9% *versus* 83,8%; $p < 0,005$). A melhoria da função pulmonar observada após a administração de associação salmeterol/ fluticasona foi significativamente superior em relação à verificada com a corticoterapia inalada e o montelukast.

COMENTÁRIO

Os resultados deste estudo revelaram que a associação salmeterol/ propionato de fluticasona (50 μg / 100 μg) em 2 tomas/dia durante 12 semanas era mais eficaz que propionato de fluticasona 100 μg duas vezes/dia e montelukast 10 μg uma vez/dia no tratamento de doentes com asma moderada ou grave. A associação traduz-se numa melhoria significativamente superior da função pulmonar, dos *scores* de sintomas e numa redução da frequência das exacerbações.

Este estudo foi efectuado para demonstrar os

benefícios da associação de β_2 agonistas de longa duração (salmeterol) ou anti-leucotrienos (montelukast) à corticoterapia por via inalatória em doentes sintomáticos.

Os critérios de inclusão implicaram que se tratasse de indivíduos asmáticos com sintomatologia e requerendo aumento da terapêutica de manutenção. A reversibilidade com a administração de salbutamol podia potencialmente favorecer o grupo salmeterol/ fluticasona. No entanto, este critério de selecção é fundamental para o correcto diagnóstico de asma e foi utilizado em numerosas análises retrospectivas. O período de 12 semanas é suficiente para demonstrar o máximo efeito do salmeterol e do montelukast, o que já tinha sido provado anteriormente.

A redução da frequência da exacerbação de asma é importante na diminuição da morbilidade e mortalidade dos doentes asmáticos, melhorando a sua qualidade de vida e reduzindo os custos associados à doença.

Numerosos estudos revelaram que a associação de salmeterol/corticóides inalados tem maiores benefícios clínicos do que a administração deste fármaco e anti-leucotrienos, traduzindo-se num menor número de visitas ao Serviço de Urgência e diminuição do uso de terapêutica de alívio.

No estudo actual, a diferente eficácia não pode ser atribuída à diferença na *compliance*, visto esta ter sido elevada em ambos os grupos. Está, também, provado que o uso da terapêutica múltipla em dispositivos diferentes e várias tomas diárias contribui para uma má *compliance*.

Em resumo, nos doentes sintomáticos sob doses baixas de corticóides inalados, ambas as terapêuticas são eficazes, embora no 1.º grupo os benefícios sejam significativamente superiores. Estes resultados

estão de acordo com estudos realizados anteriormente com montelukast e zafirlukast e confirma que a associação salmeterol/fluticasona é a opção preferencial para doentes não controlados com a corticoterapia inalada.

Palavras-chave: Salmeterol propionato de fluticasona, associação terapêutica, asma, montelukast

MENSAGEM

- A associação salmeterol/ propionato de fluticasona apresenta uma maior eficácia clínica do que a administração de corticosteróides inalados e montelukast oral.
- A utilização de β_2 agonistas de longa acção/ /corticosteróides inalados traduz-se numa melhoria significativamente superior da função pulmonar e dos *scores* de sintomas, bem como numa redução do número de exacerbações e do tratamento de alívio.

BIBLIOGRAFIA

- JOHNSON M. Combination therapy for asthma: complementary effects of long-acting beta-agonists and corticosteroids. *Curr Allergy Clin Immunol* 2002; 15: 16-22
- LAVIETTE M., MALMSTRÖM K., LU S. et al for the montelukast/ Beclometasone Additivity Group Montelukast added to inhaled beclometasone in treatment of asthma. *Am J Respir Crit Care Med* 1999 ; 160 : 1862-1868
- GLOBAL INITIATIVE FOR ASTHMA (GINA). Global strategy for asthma management and prevention. National Institutes of Health, National Heart, Lung and Blood Institute, 2002. Updated from : NHLBI/WHO Workshop Report Global Strategy for Asthma Management and Prevention Issued – January 1995. NIH Publication n.º 02-3659