

ASSOCIAÇÃO DE SALMETEROL COM MONTELUCASTE É INFERIOR À COMBINAÇÃO DOS CORTICOSTERÓIDES COM SALMETEROL NA ASMA PERSISTENTE MODERADA

Deykin A, Wechsler ME, Boushey HA, Chinchilli VM, Kunselman SJ, Craig TJ, et al. Combination therapy with a long-acting beta-agonist and a leukotriene antagonist in moderate asthma. *Am J Respir Crit Care Med* 2007 Feb 1; 175 (3): 228-34. Disponível em: URL: <http://ajrccm.atsjournals.org/cgi/content/full/175/3/228> [acedido em 15/06/2007].

Pergunta Clínica

Nos pacientes com asma persistente moderada, a combinação de salmeterol com montelucaste é mais eficaz do que a associação de salmeterol com os corticosteróides inalados?

A eficácia dos corticosteróides inalados (CI) no tratamento da asma e a sua segurança estão bem documentados na literatura. Apesar das normas de orientação correntes recomendarem a sua utilização como terapêutica de primeira linha nos indivíduos com sintomas persistentes, é aconselhável, devido aos seus efeitos laterais sistêmicos, que sejam prescritos na dose eficaz mais baixa. As estratégias para diminuir a sua exposição incluem a introdução de outros fármacos de controlo, como agonistas beta de longa duração (LABA) ou os antagonistas dos receptores dos leucotrienos (LTRA).

Uma vez que os mecanismos de controlo da asma adquirido pelos LTRA (inibindo a inflamação e mantendo o controlo) e pelos LABA (melhoria da função respiratória) parecem ser complementares, Deykin A *et al* levantaram a hipótese de que a combinação destes fármacos pudesse ter efeito clínico sinérgico, e assim providenciasse uma estratégia terapêutica eficaz para a asma. Neste

sentido, realizaram um ensaio clínico aleatorizado, controlado e duplamente cego, para comparar a eficácia clínica da combinação dos LABA com os LTRA, com a combinação *standard* de CI com LABA, em indivíduos com asma persistente moderada.

Durante um período inicial de 4 semanas, 192 pacientes dos 12 aos 65 anos, com asma persistente moderada, receberam beclometasona inalada (80 mcg 2 vezes por dia) e montelucaste oral (10mg ao deitar). Para serem incluídos, os pacientes tinham que cumprir pelo menos um dos seguintes critérios: volume expiratório máximo no primeiro segundo (FEV1) de pelo menos 40% do previsto; hiperreactividade à metilcolina ou aumento de 12% do FEV1 após um beta agonista. Foram definidos como critérios de exclusão o tabagismo, a infecção respiratória ou a exacerbação da asma nos seis meses anteriores. Aqueles que passaram no período experimental (ou seja que adquiriram razoável controlo) foram aleatorizados para receberem durante 14 semanas beclometasona inalada (80 mcg 2 vezes por dia) mais salmeterol inalado (50 mcg 2 vezes por dia) mais um placebo oral ou placebo e salmeterol inalados mais montelucaste oral (10mg ao deitar). Após estas 14 semanas, os pacientes foram novamente submetidos a um tratamento durante 4 semanas (igual ao recebido no período inicial), para posteriormente cruzarem, durante mais 14 semanas, para o tratamento oposto ao recebido na aleatorização inicial.

O principal resultado (*outcome*) avaliado, numa análise de intenção para tratar, foi a falha da terapêutica, definida por uma variedade de medidas de espirometria, aumento da utilização da medicação de resgate ou sintomas que necessitassem

de tratamento urgente.

Um total de 98, de entre os 192 pacientes, não completaram o estudo, não se tendo verificado diferenças no número e nos motivos que levaram à desistência nos dois braços do estudo. Em 10 (9%) dos pacientes que receberam o regime terapêutico baseado na beclometasona, comparado com 29 (26%) dos pacientes que foram submetidos ao regime terapêutico baseado no montelucaste, o tratamento falhou (NNT 6; IC 95% 4-13). Significativamente, mais pacientes aleatorizados para os LTRA tiveram menor tempo até à falha terapêutica, relativamente aos que fizeram os CI (29 vs 8 pacientes; $p=0,0008$). De igual forma, foram os asmáticos submetidos ao LTRA, os que demoraram menos tempo até à exacerbação da asma ($p=0,041$). Também foram observadas diferenças significativas, mas menores, a favor da beclometadona e do salmeterol, relativamente ao FEV1 pré e pós-broncodilatador, à necessidade de utilização de beta agonistas de curta duração, à duração dos sintomas da asma, ao ACQ score e aos parâmetros da expectoração, incluindo contagem de eosinófilos, a proteína catiónica eosinofílica e a triptase. Este estudo foi parado precocemente devido à forte evidência de superioridade dos CI.

O facto deste estudo ter sido cruzado e uma vez que comparou directamente a combinação de LTRA e LABA com a associação de CI com LABA nos mesmos indivíduos, permitiu demonstrar que as propriedades sinérgicas da primeira combinação são inferiores à segunda, como se verificou relativamente à protecção contra a falha da terapêutica, à função pulmonar e aos marcadores associados à inflamação. Apesar de estudos futuros poderem identificar subgrupos de indivíduos

para os quais a associação LTRA/LABA possa ser eficaz, esta combinação não deve substituir a junção dos CI com os LABA, nos pacientes com asma persistente moderada. **(LOE=1b)**.

Filipa Almada Lobo
CS S. Mamede de Infesta