

Artigo Original

Original Article

Geraldo Andrade Capuchinho-Júnior¹
Ricardo Marques Dias²
Sônia Regina da Silva de Carvalho³

Efeitos do salbutamol e do formoterol sobre pressão arterial, frequência cardíaca e saturação de oxigênio em asmáticos, durante uma hora

One hour effects of salbutamol and formoterol on blood pressure, heart rate and oxygen saturation in asthmatics

Recebido para publicação/received for publication: 07.08.15
Aceite para publicação/accepted for publication: 08.01.07

Resumo

Objetivo: Analisar os possíveis efeitos do uso de β -2-agonistas, de curta e longa duração, nas pressões arteriais sistólica (PAS) e diastólica (PAD), na saturação parcial de oxigênio (SpO_2) e na frequência cardíaca (FC), durante o período de uma hora.

Material e métodos: Vinte e quatro doentes com asma persistente grave, em tratamento no ambulatório de Pneumologia do Hospital Universitário Gaffrée e Guinle, foram seleccionados para um ensaio clínico sequencial e cruzado. Os valores da PAS, PAD, SpO_2 e

Abstract

Aim: To analyse systolic (SBP) and diastolic blood pressure (DBP), partial oxygen saturation (SpO_2) and heart rate (HR) disorders for an hour after short and long acting β_2 -agonists.

Material and methods: Twenty-four severe persistent asthma Pulmonology outpatients at Hospital Universitário Gaffrée e Guinle were selected. SBP, DBP, SpO_2 and HR values were determined before and after 400 μ g of salbutamol and 12 μ g of formoterol, on different days, with a minimum interval of 24 hours.

¹ Acadêmico da Escola de Medicina e Cirurgia da Universidade Federal do Estado do Rio de Janeiro (UniRio), bolseiro do Programa de Iniciação Científica da UNIRIO (IC/UniRio) / *Scholarship holder, UNIRIO Scientific Initiation Programme (IC/UniRio)*. E-mail: jrcauchinho@gmail.com

² Professor Titular de Pneumologia da UniRio, Doutor em Medicina (Pneumologia). Líder do Grupo de Pesquisa "Pneumologia-UNIRIO" / *Titular Professor, Pulmonology, UniRio, MD (Pulmonology)*. UniRio-Pulmonology research team leader. E-mail: dias.ricardomarques@gmail.com

³ Professora Adjunta da UniRio, Mestre em Medicina (Pneumologia) / *Assistant Professor, UniRio, MSc Medicine (Pulmonology)*. E-mail: csvmarlin@ig.com.br

Local de realização / Work undertaken at:

Hospital Universitário Gaffrée e Guinle (HUGG) – Unidade Cardiopulmonar
Chefe do Serviço / Head: Prof. Dr. Ricardo Marques Dias

Correspondência / Corresponding author:

Ricardo Marques Dias
Rua Barão da Torre 388/104 – CEP 22411-000
Ipanema – Rio de Janeiro – RJ – Brasil
E-mail: dias.ricardomarques@gmail.com

Conflito de interesses / Conflict of interest: Não há / None declared

FC foram registados antes e após o uso de broncodilatadores, salbutamol 400 µg e formoterol 12 µg, em dias diferentes, com intervalo mínimo de 24 horas.

Resultados: Todos os doentes apresentaram distúrbio ventilatório obstrutivo, identificado pela redução da relação entre o volume expiratório forçado no primeiro segundo (VEMS) e a capacidade vital forçada (CVF). Após o uso de substância broncodilatadora, não houve variação significativa nas PAS e PAD, nem na FC; porém, a SpO₂ aumentou com o uso de salbutamol.

Conclusão: Não foram observadas alterações hemodinâmicas significativas após o uso de salbutamol e formoterol nas doses preconizadas.

Rev Port Pneumol 2008; XIV (3): 353-361

Palavras-chave: Asma, broncodilatadores/efeitos adversos, frequência cardíaca, pressão arterial sistémica, saturação de oxigénio.

Results: All patients showed ventilatory obstruction, as seen by a reduced FEV1/FVC ratio. There was no statistical SBP/DBP/HR difference after bronchodilator agents, but SpO₂ increased with salbutamol.

Conclusion: A standard dose of salbutamol and formoterol does not cause haemodynamic disorder.

Rev Port Pneumol 2008; XIV (3): 353-361

Key-words: Asthma, bronchodilator agents/adverse effects, heart rate, blood pressure, oxygen saturation.

Introdução

Desde que foram descobertos, os β-2 agonistas adrenérgicos são amplamente usados no tratamento da asma, na crise e na intercrise, devido ao seu alto poder broncodilatador. Actualmente, fazem parte das diretrizes brasileiras e internacionais para o tratamento da asma, as quais preconizam a utilização de duas classes de agonistas β-2 adrenérgicos: os agentes de ação curta e os de ação prolongada. No mercado brasileiro, dispõe-se de salbutamol, terbutalina e fenoterol como representantes dos agentes de curta duração, além de salmeterol e formoterol, representando os de ação prolongada¹ (SBPT). Como a maioria dos fármacos, apresentam alguns efeitos colaterais. Apesar de raros, são descritos para-efeitos agudos, como taquicardia, hipotensão arterial e hipoxemia, decorrentes da

Introduction

The strong bronchodilatory properties of β-2-adrenergic receptor agonists have led to these drugs being used in asthma crisis management and asthma treatment since their discovery. They are part of current Brazilian and international asthma treatment guidelines, guidelines which provide for the use of two classes of β-2-adrenergic receptor agonists: short-acting and long-acting. Salbutamol, terbutaline and fenoterol are short-acting β-2 agonists available in Brazil and salmeterol and formoterol long acting ones¹. Like the majority of drugs, these have side effects, albeit rare ones, such as acute tachycardia, arterial hypotension and hypoxaemia, a result of their systemic absorption². There can also

sua absorção sistémica². A estimulação de receptores cardíacos pode ser directa ou reflexa, via vasodilatação periférica³. A associação de β -2 agonistas e hipoxemia, comum na crise de asma e em broncopatas, potencializa os problemas, inclusive por agravamento da hipoxemia por possível *shunt* pulmonar⁴.

Com o objectivo de revelar o comportamento da frequência cardíaca, da pressão arterial sistólica e diastólica e da saturação parcial de oxigénio em indivíduos com asma persistente acentuada, na intercrise estas variáveis foram examinadas em repouso e depois do uso de salbutamol e formoterol.

Material e métodos

Um ensaio clínico sequencial, cruzado, foi realizado, no período de Março a Outubro de 2003, com vinte e quatro doentes asmáticos, classificados como asma persistente acentuada, em tratamento no ambulatório de Pneumologia do Hospital Universitário Gaffrée e Guinle (HUGG). Para inclusão neste estudo, os doentes deveriam ter idade superior a 18 anos e ausência de comorbidades. Todos leram e assinaram o Termo de Consentimento livre e esclarecido. O protocolo do estudo foi aprovado pelo Comitê de Ética e Pesquisa do HUGG e respeitou a resolução n.º 196/96 da CONEP para pesquisa em seres humanos.

O diagnóstico de asma foi feito segundo as diretrizes do III Consenso Brasileiro de Asma¹, similar ao GINA⁵, que classifica a partir dos sintomas clínicos e dos testes de função pulmonar. Na asma persistente, acentuada ou grave, a sintomatologia diurna é contínua, com limitação das actividades diárias, a nocturna é frequente e o VEMS ou o pico de fluxo expiratório (PFE) são inferiores a 60% do previsto.

be stimulation of the cardiac receptors, whether directly or as a reflex, via peripheral vasodilation³. The β -2-adrenergic receptor agonists-hypoxaemia association, common in asthma crises and bronchopathies, intensifies the problems, including via worsened hypoxaemia by pulmonary shunt⁴.

We examined acute persistent asthma patients to analyse heart rate (HR), systolic (SBP) and diastolic (DBP) blood pressure and partial oxygen saturation (SpO₂) disorders before and after salbutamol and formoterol.

Material and methods

We performed a sequential cross-sectional study into twenty-four acute persistent asthma Pulmonology outpatients at the Hospital Universitário Gaffrée e Guinle (HUGG) March-October 2003. Inclusion criteria were age over 18 and no co-morbidities. All patients freely gave informed written consent. The study protocol was approved by the hospital Ethics and Research committee and adheres to CONEP resolution 196/96 on human research.

Asthma was diagnosed with reference to the III Brazilian Consensus Paper on Asthma¹, guidelines which are similar to GINA⁵, classifying the severity of the condition based on clinical symptoms and lung function tests. In persistent, acute or severe asthma, diurnal symptoms are constant, restricting daily activities, nocturnal symptoms are frequent and the forced expiratory volume in 1 second (FEV1) or the peak expiratory flow (PEF) are less than 60% of the norm.

A espirografia foi realizada em conformidade com as recomendações actuais da Sociedade Brasileira de Pneumologia e Tisiologia – SBPT⁶ e da *European Respiratory Society – American Thoracic Society* (ERS-ATS)^{7,8}, com espirógrafo de volume Spirom2, conversor analógico digital de 12 bits e programa Spiromatic 3.0. Os valores previstos e limites de normalidade para os parâmetros das curvas volume-tempo e fluxo-volume são os de Knudson e colaboradores, 1983⁹.

As medidas da pressão arterial sistémica foram obtidas com o aparelho automático oscilométrico de medida da pressão arterial DX 2710 (Dixtal, Manaus, BRA). A frequência cardíaca (FC) e a saturação parcial de oxigénio (SpO₂) foram obtidas por meio do oxímetro de pulso BCI 71000 A1 (BCI International, Wisconsin, USA).

O protocolo foi dividido em duas partes. Na primeira, os doentes foram examinados e obtiveram-se as primeiras medidas de pressão arterial sistólica (PAS), pressão arterial diastólica (PAD), frequência cardíaca (FC) e saturação de oxigénio (SpO₂). Em seguida, foram submetidos à espirografia e à broncodilatação com 400 µg de salbutamol (registos de entrada com números ímpares) ou 12µg de formoterol (números pares). Os parâmetros referidos, além dos obtidos pela espirografia, foram medidos, repetidamente, após 10, 20, 30 e 60 minutos. Na segunda parte, após um intervalo mínimo de 24 horas, foi repetida a mesma sequência com a troca do broncodilatador.

A análise estatística foi feita utilizando-se testes não paramétricos¹⁰ por meio do programa Graphpad InStat[®] versão 3.05. As alterações de cada parâmetro, antes e depois da prova broncodilatadora, com cada fármaco e nos diversos tempos, foram analisadas pela análise de variância por postos de Friedman. No caso do teste ser significativo, este foi seguido pelo teste de contraste de

Spirometry was performed in line with the current recommendations of the Brazilian Society of Pulmonology and Phthysiology (SBPT)⁶ and the European Respiratory Society – American Thoracic Society (ERS-ATS)^{7,8}, using a Spirom2 volume spirometer, 12 bits digital analogue-to-digital converter and Spiromatic 3.0 program. The Knudson *et al.* 1983⁹ norms and volume-time and flow-volume parameter curves were used.

Systemic arterial pressure measurements were taken with an automatic oscillometric device (Dixtal DX 2710, Manaus, Brazil). HR and SpO₂ were taken using a BCI 71000 A1 pulse oximeter (BCI International, Wisconsin, USA).

The protocol was two-staged. First, the patients were examined and their initial SBP, DBP, HR and SpO₂ taken. Next, the patients underwent spirometry and bronchodilation with 400 µg of salbutamol (initial records were odd numbers) or 12µg of formoterol (even numbers). These recorded values, plus the spirometry measurements, were repeated after 10, 20, 30 and 60 minutes. Secondly, the same sequence was repeated using a different bronchodilator after 24 hours.

Statistical analysis was made using non-parametric tests¹⁰, using the Graphpad InStat[®] program, version 3.05. Changes in each parameter seen pre-and post-bronchodilation with each drug and at the different times were analysed using Friedman variance ranks. The Dunn test was then used on any significant tests to identify the variance in the number of comparisons. The Wilcoxon test was also used to compare the response to the two bronchodilators on resting and after 20

Dunn para identificação da fase de alteração. Além disso, comparou-se a resposta aos dois broncodilatadores no repouso e após 20 minutos, utilizando-se o teste de Wilcoxon. Foi estabelecido um alfa de 0,05 como limiar para rejeição da hipótese de nulidade, em teste bilateral.

Resultados

As características da amostra estudada são mostradas no Quadro I. Participaram neste estudo 20 mulheres e 4 homens. Em relação aos parâmetros espirográficos, observou-se um decréscimo desproporcional do VEMS em relação a CVF, característico dos indivíduos com distúrbio ventilatório obstrutivo.

minutes. Statistical significance was a *p*-value of 0.05.

Results

Table I profiles the study sample of twenty females and four males. Spirography parameters show a disproportional decrease in the FEV1/FVC ratio, typical of individuals with ventilatory obstruction. All 24 patients studied had normal oxygen saturation, breathing environmental air and at resting.

Figure 1 shows the haemodynamic abnormalities seen with the administration of salbutamol and formoterol.

Quadro I – Características dos pacientes antes do teste de broncodilatação

Variável	20F - 4M	Percentil 25 – 75
Sexo		
	Mediana	
Idade (anos)	45	32 – 55
Frequência cardíaca (min ⁻¹)	72	67 – 80
PA sistólica (mmHg)	129	111 – 143
PA diastólica (mmHg)	82	73 – 88
SpO2	97	96 – 98
CVF (% previsto)	82	71 - 95
VEMS (% previsto)	55	42 – 78
VEMS/CVF (%)	62	46 - 71

Table I – Sample profile pre-bronchodilation

Variable	20F - 4M	25 – 75 percentile
Gender		
	Median	
Age (years)	45	32 – 55
Heart rate (min ⁻¹)	72	67 – 80
SBP (mmHg)	129	111– 143
DBP (mmHg)	82	73 – 88
SpO2	97	96 – 98
FVC (% norm)	82	71 - 95
FEV1 (% norm)	55	42 – 78
FEV1/FVC (%)	62	46 - 71

EFEITOS DO SALBUTAMOL E DO FORMOTEROL SOBRE PRESSÃO ARTERIAL, FREQUÊNCIA CARDÍACA E SATURAÇÃO DE OXIGÊNIO, EM ASMÁTICOS, DURANTE UMA HORA

Geraldo Andrade Capuchinho-Júnior, Ricardo Marques Dias, Sônia Regina da Silva de Carvalho

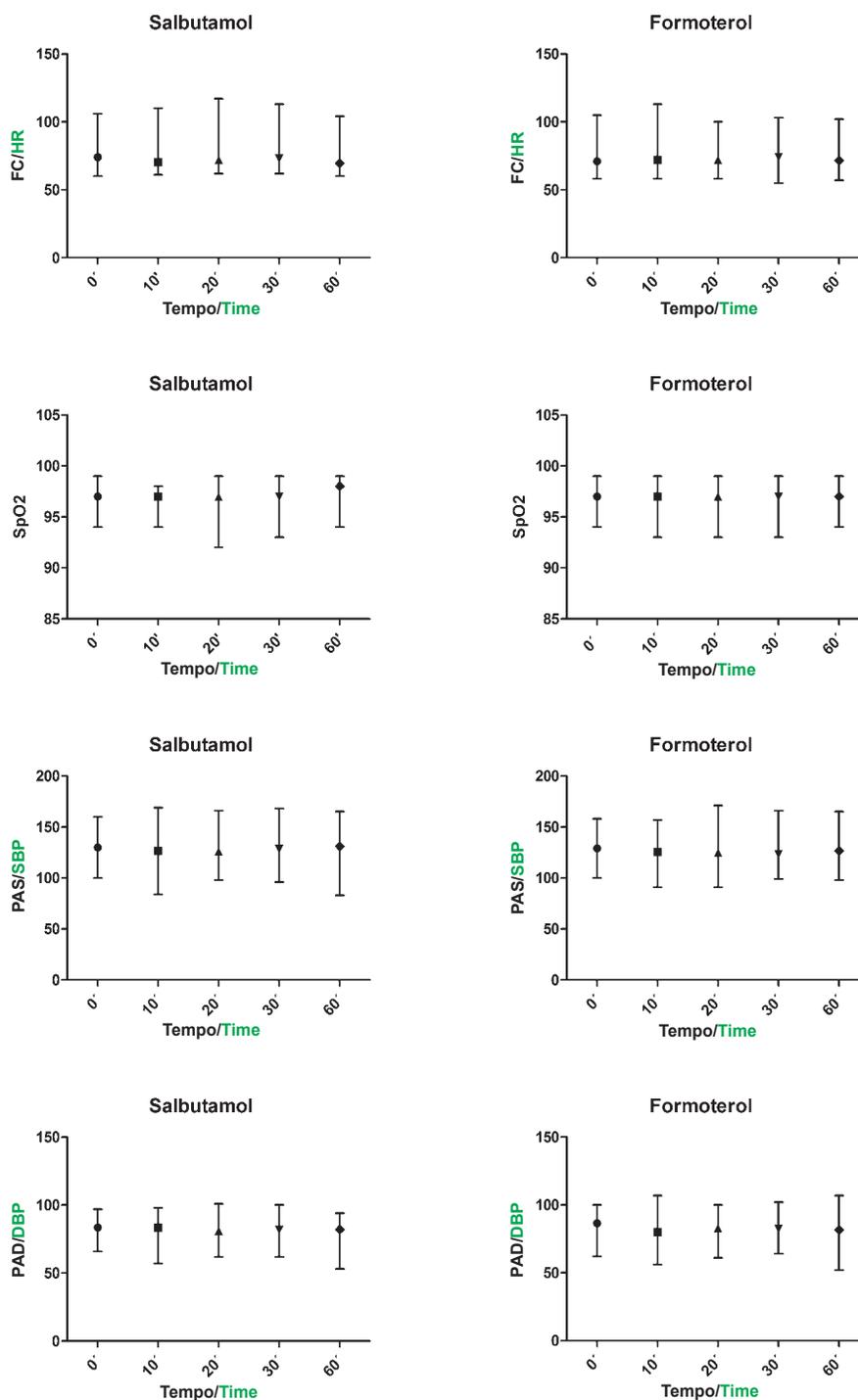


Fig. 1 – Mediana e 25º e 75º percentil das variáveis estudadas durante os intervalos 0, 10, 20, 30 e 60 minutos, após uso de salbutamol ou formoterol

Fig. 1 – Median and 25-75 percentile of the variables analysed at intervals of 0, 10, 20, 30 and 60 minutes after use of salbutamol or formoterol

Todos os 24 doentes estudados apresentaram saturação na faixa da normalidade, respirando ar ambiente e em repouso.

As alterações hemodinâmicas com a administração de salbutamol e formoterol podem ser visualizadas na Fig. 1.

Após a broncodilatação, não houve uma variação significativa da frequência cardíaca com o uso do salbutamol ($p = 0,2570$) ou do formoterol ($p = 0,184$). Além disso, não houve alteração significativa nas pressões sistólica e diastólica, com o uso do salbutamol ($p=0,7115$ e $p=0,5799$, respectivamente) nem com o do formoterol ($p=0,9788$ e $p=0,0721$, respectivamente). Porém, em relação à SpO_2 , houve um aumento significativo com o salbutamol ($p=0,009$), apesar de não encontrarmos modificação significativa com o formoterol ($p=0,2047$).

Discussão

Os resultados deste ensaio clínico mostram que não há alterações hemodinâmicas (FC, PAS e PAD) significativas com o uso de salbutamol e formoterol nas doses de 400 μg e 12 μg , respectivamente, em asmáticos classificados como graves, na primeira hora de avaliação. Dois aspectos devem ser ressaltados: estes doentes faziam uso regular de β -2 adrenérgicos e corticóide inalatório e não apresentavam insaturação nas condições avaliadas, abstendo-se do uso dos medicamentos por, pelo menos, 12 horas antes do exame, seguindo as recomendações para espirografia com teste de broncodilatação. Desta forma, estes resultados foram obtidos em condições diferentes das de alguns autores que encontraram alterações hemodinâmicas significativas, como Burggraaf e colaboradores⁴, pela ausência de insaturação, de Guhan e colaboradores¹¹, que analisaram indivíduos saudáveis com dose variável do medicamento, de Kaller-

There was no significant variation seen in HR after bronchodilation with either salbutamol ($p=0.2570$) or formoterol ($p=0.184$). Further, there was no significant alteration in either SBP or DBP with either salbutamol ($p=0.7115$ and $p=0.5799$ in turn) or formoterol ($p=0.9788$ and $p=0.0721$ in turn). There was a significant increase in SpO_2 , however, with salbutamol ($p=0.009$), although no significant alteration was seen with formoterol ($p=0.2047$).

Discussion

The results of this study showed that no statistically significant haemodynamic alterations (HR, SBP and DBP) were seen during the first hour of evaluation following the administration of 400 μg and 12 μg doses of salbutamol and formoterol respectively to severe asthmatics. Two aspects merit highlighting: these patients regularly used β -2-adrenergic receptor agonists and inhaled corticoid and did not show unsaturation in the conditions evaluated. Patients had not used medication for at least 12 hours prior to the test, in line with the guidelines for spirometry with bronchodilation. As such, the results were gleaned under different conditions to those authors who have found significant haemodynamic alterations; Burggraaf *et al.*⁴, due to the lack of unsaturation, Guhan *et al.*¹¹, who analysed healthy individuals with varying doses of medication, Kallergis *et al.*¹³, in the parameters analysed and Salpeter *et al.*¹⁴, in meta-analysis. In real terms, the aims, sample and technique differ from those of other studies, even when results tally^{3,12}.

A surprise in our study was the increase in SpO_2 after inhaling salbutamol. This con-

Não há alterações hemodinâmicas significativas com o uso de salbutamol e formoterol nas doses de 400 μg e 12 μg , respectivamente, em asmáticos classificados como graves, na primeira hora de avaliação

O uso dos beta-agonistas nas doses recomendadas não produz alterações hemodinâmicas significativas em doentes asmáticos graves

gis e colaboradores¹³, pelos parâmetros analisados, e de Salpeter e colaboradores¹⁴, pela meta-análise. Na verdade, os objetivos, a amostra e a técnica não são subreponíveis às de outros trabalhos, mesmo quando os resultados são concordantes^{3,12}.

Surpreendentemente, no presente estudo, encontramos um aumento da SpO₂ após a inalação de salbutamol, o que contrasta com os resultados de Burggraaf e colaboradores⁴ e com as recomendações clássicas do uso de oxigênio, quando da broncodilatação. Entretanto, cabe lembrar que se tratava de doentes estáveis, que já faziam uso regular do medicamento e estavam em repouso.

Conclusões

O uso dos beta-agonistas nas doses recomendadas não produz alterações hemodinâmicas significativas em doentes asmáticos graves, tendo havido inclusive, após 20 minutos, aumento da SpO₂, com o uso do salbutamol. Entretanto, ainda são necessários estudos com um maior número de doentes para comprovação destes achados.

Bibliografia / Bibliography

1. SBPT. III Consenso Brasileiro de Asma. J Bras Pneumol 2002;28(1):S1-S28.
2. Hang HP, Dale MM, Ritter JM, Moore PK. Farmacologia. 5 ed. Rio de Janeiro: Elsevier, 2003.
3. Tranfa CME, Pelaia G, Gremiale RD, Naty S, Durante S, Borrello G. Short-term cardiovascular effects of salmeterol. Chest. 1998;113(5):1272-6.
4. Burggraaf J, Westendorp RG, in't Veen J, Schoemaker R, Sterk P, Cohen A, *et al.* Cardiovascular side effects of inhaled salbutamol in hypoxic asthmatic patients. Thorax 2001;56(7):567-9.
5. Global Initiative for Asthma. Workshop report, global strategy for asthma management and prevention. Update 2005. www.ginasthma.com/
6. Sociedade Brasileira de Pneumologia e Tisiologia. Diretrizes para testes de função pulmonar. J Bras Pneumol 2002;28(supl 3):S1-S238.
7. ATS/ERS Task Force: Standardization of lung function testing: Standardization of spirometry. Eur Respir J 2005; 26:319-38.
8. ATS/ERS Task Force: Standardization of lung function testing. Interpretative strategies for lung function tests. Eur Respir J 2005; 26:948-68.
9. Knudson R J, Lebowitz M D, Holberg C J, Burrows B. Changes in the normal maximal expiratory flow volume curve with growth and aging. Am Rev Respir Dis 1983; 127:725-34.

trasts with Burggraaf *et al.*'s⁴ results and classic recommendations on the use of oxygen in bronchodilation. It must be remembered that these patients were stable, regularly used medication and were at rest.

Conclusions

Using recommended doses of β -2-adrenergic receptor agonists did not lead to significant haemodynamic alterations in severe asthma patients, although there was an increase in SpO₂ after 20 minutes when salbutamol was used. Further studies with a greater sample of patients are necessary to confirm these findings.

EFEITOS DO SALBUTAMOL E DO FORMOTEROL SOBRE PRESSÃO ARTERIAL, FREQUÊNCIA CARDÍACA E SATURAÇÃO DE OXIGÊNIO, EM ASMÁTICOS, DURANTE UMA HORA

Geraldo Andrade Capuchinho-Júnior, Ricardo Marques Dias, Sônia Regina da Silva de Carvalho

10. Siegel S, Castellan Jr NJ. Nonparametric statistics for the behavioral sciences. 2 ed. New York: McGraw-Hill, 1998.
11. Guhan AR, Cooper S, Osborne J, Lewis S, Bennett J, Tattersfield AE. Systemic effects of formoterol and salmeterol: a dose-response comparison in healthy subjects. *Thorax* 2000;55(8):650-6.
12. Eryonucu B, Uzun K, Güler N, Tuncer M, Sezgi C. Comparison of the Short-term Effects of Salmeterol and Formoterol on Heart Rate Variability in Adult Asthmatic Patients. *Chest* 2005;128(3):1136-9.
13. Kallergis EM, Manios EG, Kanoupakis EM, Schiza SE, Mavrakis HE, Klapsinos NK, Vardas PE. Acute electrophysiologic of inhaled salbutamol in humans. *Chest* 2005; 127:2057-63.
14. Salpeter SR, Buckley NS, Ormiston TM, Salpeter EE. Meta-analyses. Effect of long-acting beta agonist on severe asthma exacerbations and asthma-related deaths. *Ann Intern Med* 2006;144:904-12.