

Broncodilatadores beta-adrenérgicos de longa duração

Segurança, eficácia e indicações

JOSÉ ÂNGELO RIZZO¹

A efedrina, o mais antigo estimulante adrenérgico, tem sido usada no tratamento da asma há mais de 5.000 anos pelos chineses. Na Grécia, era extraída da planta *Ephedra vulgaris* e há indicações do seu uso extensivo em doenças respiratórias há cerca de 2.000 anos⁽¹⁾. Apenas no início deste século começaram os grandes avanços no tratamento da asma, quando, paralelamente com os corticosteróides, foi extraída da supra-renal e logo depois sintetizada a adrenalina, que rapidamente se difundiu no tratamento da asma, a despeito de seus efeitos vasopressores e cardíacos. Na década de 40, na Alemanha, foi introduzida a isoprenalina, o primeiro simpaticomimético sem atividade alfa-adrenérgica significativa, inicialmente administrado sob a forma sublingual e depois por aerossol, tendo rapidamente recebido aceitação da classe médica.

Em 1948 Ahlquist postulou a presença de dois tipos de receptores adrenérgicos, os α e os β -adrenérgicos e, subsequentemente, Lands, em 1967, verificou que estes podiam ser subdivididos em β_1 – predominantes no músculo cardíaco – e β_2 – predominantes nos brônquios, chave para o desenvolvimento de broncodilatadores com maior seletividade e, portanto, também com menor capacidade de provocar efeitos cardiovasculares⁽²⁾.

A isoprenalina foi o ponto de origem para a produção do salbutamol, cuja estrutura básica, a saligenina, é comum também à adrenalina. Junto com os outros β_2 -adrenérgicos (fenoterol e terbutalina), tem recebido ampla aceitação por sua eficiente ação broncodilatadora e seletividade, sendo seu sucesso já parte da história da medicina.

Apesar de sua eficiência, essas substâncias possuem curta duração de efeito (4 a 6 horas), o que requer utilização a curtos intervalos de tempo e são inadequadas no controle dos sintomas noturnos e despertar precoce, bastante frequentes na população asmática. Com efeito, Turner-Warwick⁽³⁾ observou que, de 7.729 pacientes com asma (que faziam uso de broncodilatadores), 73% apresentavam sintomas noturnos pelo menos uma vez por semana e 39% des-

pertavam todas as noites. Em 48% destes indivíduos os sintomas noturnos ocorriam apesar do emprego concomitante de corticóides inalados. O uso de formulações de aminofilina, salbutamol ou terbutalina de liberação lenta tem sido preconizado para seu controle; entretanto, seus efeitos colaterais, como náusea, tremores e taquicardia, entre outros, tornam seu uso pouco atraente.

O salmeterol foi especificamente desenvolvido com o objetivo de ser um broncodilatador β_2 -adrenérgico de duração superior a 12 horas, para administração por inalação, com pouca atuação sistêmica⁽⁴⁾, tendo sido apresentado em 1987 e os primeiros estudos comparativos com o salbutamol relatados por Ullman⁽⁵⁾, em 1988. O formoterol foi inicialmente desenvolvido para administração oral; entretanto, por esta via, seus efeitos não eram mais duradouros que nenhuma das drogas já disponíveis, mas quando administrado por via intrabronquial suas características clínicas revelaram-se semelhantes às do salmeterol⁽⁶⁾.

O salmeterol já é comercializado em nosso país, sob a forma de nebulizador pressurizado (“bombinha”) e em pó para inalação. O formoterol deverá estar disponível no mercado ainda neste ano.

FARMACOLOGIA

A atuação dos β_2 -agonistas se dá através do acoplamento com receptores específicos de membrana, predominantes nas células da musculatura brônquica, resultando na ativação das proteínas G a eles associadas e subsequente ligação à enzima adenilato-ciclase, resultando em produção de 3'-5'-adenosina monofosfato cíclica (c-AMP). Esta enzima leva ao relaxamento na contração da musculatura lisa por ativação da proteína-quinase A e suas ações sobre as concentrações de Ca^{++} e K^+ intracelulares e inativação da miosina-quinase de cadeia leve⁽⁷⁾.

No caso de drogas hidrofílicas, como o salbutamol, após o acoplamento com o receptor há uma rápida remoção, por difusão, para a microcirculação, daí sua curta duração. No caso do salmeterol, que apresenta uma longa cadeia lateral acoplada à fração ativa de saligenina, acreditava-se que houvesse ligação estável desta cadeia lateral a um sítio próximo ao receptor e “reapresentações” sucessivas da fração ativa ao beta-receptor⁽⁸⁾. Mais recentemente, Anderson⁽⁹⁾ apresenta

1. Professor de Pneumologia da UFPE.

Endereço para correspondência – Rua do Sossego, 715 – 50100-150 – Recife, PE.

Recebido para publicação em 28/2/97. Reapresentado em 12/5/97. Aprovado, após revisão, em 3/6/97.

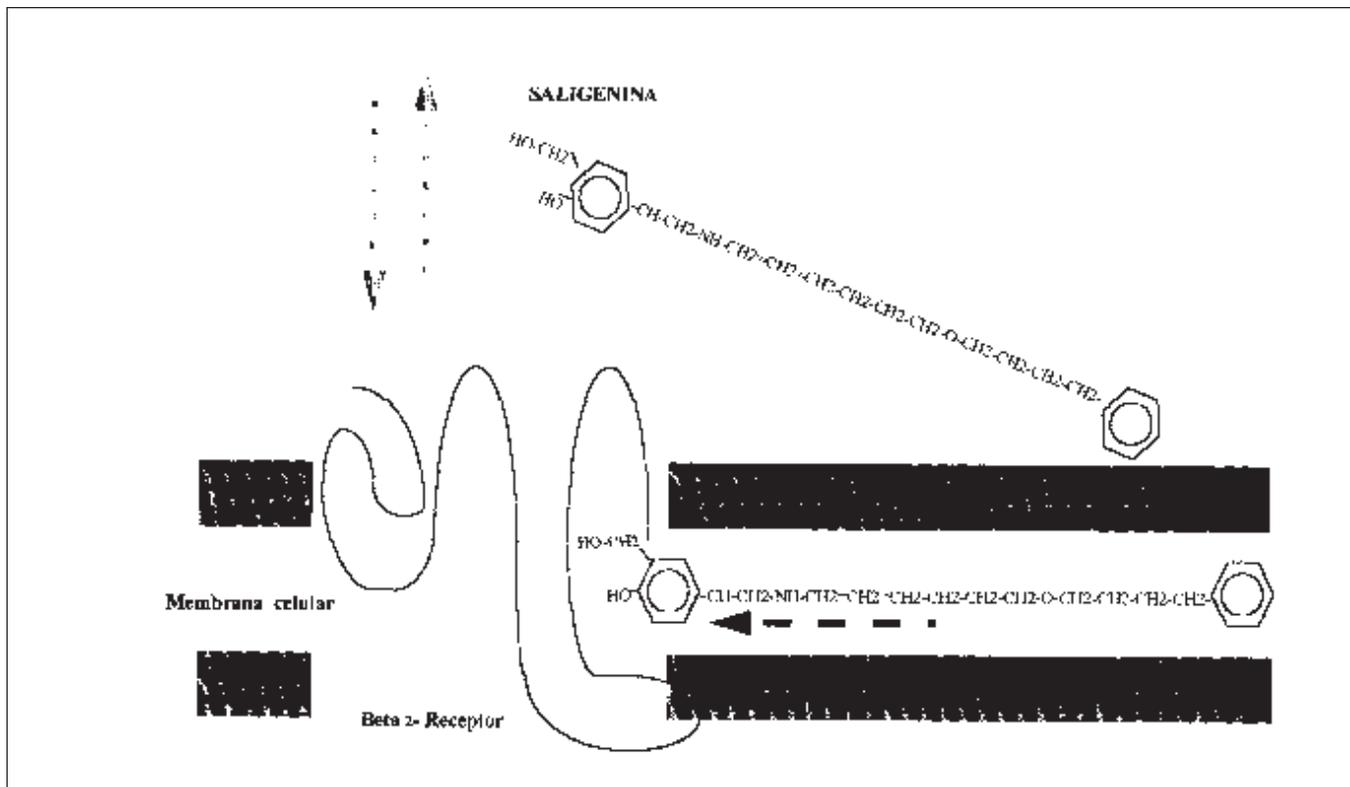


Figura 1 – Modelos de atuação do salmeterol. Ligação da cadeia lateral à membrana celular, com angulação da cabeça de saligenina, permitindo sucessivas reapresentações ao beta-receptor⁽⁹⁾ e de difusão lateral, dentro da membrana celular⁽⁹⁾. Este último é o mecanismo hoje aceito.

um modelo em que drogas lipofílicas, como o formoterol e o salmeterol, em contraste com o salbutamol, difundem-se para dentro da dupla camada lipídica da membrana celular e lentamente atingem os receptores, por difusão lateral, sendo este o mecanismo aceito atualmente para explicar sua longa duração (figura 1). O formoterol seria capaz de ativar os receptores também diretamente, o que explicaria sua ação mais rápida, mas de duração semelhante à do salmeterol.

Do ponto de vista de ação estimulante sobre os beta-receptores, o salmeterol é mais potente que a isoprenalina nos β_2 -receptores; entretanto, nos receptores β_1 -cardíacos apresenta potência cerca de 10.000 vezes menor⁽¹⁰⁾, o que confere um perfil bastante atraente para uso clínico. Semelhante relação é apresentada também pelo formoterol⁽¹¹⁾.

Além de sua ação broncodilatadora, foi inicialmente sugerida para o salmeterol também uma ação antiinflamatória⁽¹²⁾, com base na inibição da reação retardada à broncoprovação com antígeno e na inibição da liberação, *in vitro*, de histamina, leucotrienos e prostaglandinas D2. Entretanto, estudos mais recentes e com metodologia mais refinada^(13,14) não têm conseguido confirmar esta propriedade, seja *in vivo* seja *in vitro*. A inibição da reação retardada se daria apenas por antagonismo competitivo.

Quando comparados com 200 μ g de salbutamol, 24 μ g de formoterol e 50 μ g de salmeterol têm potência broncodilata-

dora semelhante, com início de ação após 1 a 3 minutos e máxima após 2 e 3 horas, respectivamente. Ambos apresentam efeito broncodilatador por 12 ou mais horas⁽¹⁵⁾.

SEGURANÇA

Até meados da década passada, os broncodilatadores beta-adrenérgicos eram considerados como sendo a pedra fundamental no tratamento da asma e os corticosteróides só estavam indicados quando o controle dos sintomas não era obtido com seu uso regular. A crescente compreensão e valorização do processo inflamatório como o evento básico na patogênese da asma levou os corticosteróides, especialmente aqueles administrados por inalação, a ser recomendados cada vez mais precocemente no seu tratamento⁽¹⁶⁾, associados ou não aos broncodilatadores (ver tabela 2).

O uso eventual de broncodilatadores β_2 -adrenérgicos inalados é considerado atualmente o tratamento mais adequado para alívio das crises de broncospasmo. Seu uso regular, entretanto, tem suscitado considerável debate na literatura dos últimos sete anos, e tem sido relacionado ao aumento da mortalidade por asma observado em alguns países (notadamente na Nova Zelândia), à deterioração no controle dos sintomas da doença e à perda do efeito broncodilatador (taquifílixia), ao aumento da hiper-reatividade brônquica (tanto a alérgenos como a estímulos inespecíficos) e à deteriora-

ção da função pulmonar⁽¹⁷⁾. Embora haja uma interpretação alarmista dos dados de alguns trabalhos da literatura, a maioria das opiniões é favorável a considerar que o uso frequente dos β_2 -adrenérgicos reflete essencialmente uma gravidade maior da doença e, conseqüentemente, maior mortalidade neste grupo de pacientes⁽¹⁸⁾, particularmente quando o uso dos corticóides é negligenciado.

Por analogia, o uso de β_2 -adrenérgicos de longa duração, especialmente devido à recomendação de emprego de forma regular, tem levantado algumas dúvidas em relação à sua segurança.

Desde sua introdução, algumas publicações relataram crises graves de asma e mesmo de pacientes encontrados mortos segurando suas “bombinhas” de salmeterol⁽¹⁹⁾, inclusive na imprensa leiga americana (*Chicago Tribune* e *Philadelphia Inquirer*), em que foi relatada a possibilidade de cerca de 20 óbitos relacionados ao uso inadequado do salmeterol⁽²⁰⁾.

Dois estudos analisando a incidência de mortalidade em grande número de indivíduos que usaram esta medicação foram conduzidos na Inglaterra. No primeiro⁽²¹⁾, 15.407 pacientes a quem havia sido prescrito salmeterol no último ano foram avaliados. Dos 73 óbitos por asma observados neste grupo, 39 ocorreram em pacientes que ainda faziam uso de salmeterol nos quatro meses que precederam o óbito. Os autores consideraram que o moderado excesso de mortes, em relação ao esperado na população asmática em geral, foi decorrente da idade mais avançada dos pacientes, bem como da maior gravidade da asma, a julgar pelo número de hospitalizações e uso de corticosteróides. Em apenas quatro pacientes havia alguma evidência de deterioração da asma após a introdução do salmeterol e, mesmo assim, considerada apenas circunstancial.

O segundo⁽²²⁾, um estudo paralelo, randomizado e duplo-cego, comparando 100 μ g/dia de salmeterol com 400 μ g/dia de salbutamol, por período de 16 semanas, analisou 25.000 pacientes seguidos em ambulatórios de atendimento primário. Foi observada uma taxa de mortalidade de 0,07% (12 indivíduos) no grupo que recebeu salmeterol, contra 0,02% (2 indivíduos) no grupo sob salbutamol, com diferenças estatisticamente não significativas ($p = 0,1$). Apesar de algumas críticas^(23,24), o número de óbitos esperados na Inglaterra em população semelhante seria de 10, o que obviamente não difere dos 12 observados, afora o fato de que 10 destes pacientes usavam duas ou mais bombinhas de β_2 -adrenérgicos por mês antes do estudo, sugerindo doença mais grave que a média.

Estes estudos não permitem supor que haja aumento do risco de mortalidade nos pacientes em uso regular de salmeterol.

Em relação a alterações dos níveis de K^+ sérico, intervalo Q-T, ritmo e frequência cardíacos, estudo especificamente programado⁽²⁵⁾ com 12 semanas de observação, prospecti-

vo, randomizado e paralelo, comparando salmeterol com salbutamol e placebo em 556 pacientes com asma, não verificou diferenças nestes parâmetros entre os grupos. Um outro fato bastante significativo foi a observação de que, no grupo sob salmeterol, o uso extra de salbutamol de alívio não resultou em risco aumentado de eventos cardiovasculares.

EFICÁCIA

Controle dos sintomas e ação broncodilatadora

Alguns trabalhos sugerem que o uso contínuo de β_2 -adrenérgicos de curta duração resultaria em deterioração no controle da asma, bem como subsensibilidade ao seu efeito broncodilatador (taquifilaxia)⁽¹⁷⁾.

Vários trabalhos multicêntricos empregando salmeterol ou formoterol, em várias centenas de pacientes com asma persistente leve a moderada, não têm demonstrado deterioração nos sintomas diurnos ou noturnos, nem aumento na necessidade do uso adicional de medicação broncodilatadora. Ao contrário, todos demonstram melhora clínica significativa, com controle mais satisfatório dos sintomas, menor frequência e gravidade das exacerbações e aumento no número das noites livres de sintomas⁽²⁶⁻³¹⁾.

Com efeito, em dois estudos multicêntricos realizados na Europa, envolvendo 1.055 pacientes, com asma de leve a moderada, que foram acompanhados durante 12 meses^(27,30), a metade recebeu salmeterol e a outra metade usou salbutamol diariamente, em 65% dos casos associados aos corticosteróides já em uso. Nos parâmetros objetivos, houve melhora significativa no PFE diário no grupo em uso do salmeterol em relação ao período basal e ao grupo em uso de salbutamol, tanto no período da manhã, quanto no noturno, bem como na sua variação entre os dois períodos. O VEF_1 medido mensalmente apresentou também incremento significativo médio de 0,2 a 0,3L em relação ao basal no grupo com salmeterol, contra 0,1 a 0,2L para aquele em uso de salbutamol ($p < 0,05$), mantendo-se elevado durante todo o período de observação. Nos parâmetros subjetivos, os que talvez meçam melhor a qualidade de vida, os pacientes em uso do salmeterol apresentaram redução significativa das noites com sono perturbado, de uma média de 30 a 60% no período basal, para zero ao cabo das 12 semanas iniciais de tratamento. Para o grupo sob salbutamol, 20 a 40% das noites permaneciam perturbadas pela asma. Houve também redução bastante significativa na necessidade de broncodilatador extra para controle de episódios de broncospasmo – de quatro para zero e duas vezes por semana, respectivamente, nos grupos sob salmeterol e salbutamol. Em ambos, o número e a gravidade das crises de asma apresentaram declínio bastante significativo após o início do tratamento, mantido por todo o período de 12 meses de estudo.

Em relação ao número de exacerbações com necessidade de atendimento hospitalar, os dados de vários trabalhos foram analisados em conjunto com Palmer⁽³²⁾, sendo observada freqüência de 1,2% de 4.658 pacientes que receberam salmeterol contra 2,0% de 3.466 pacientes do grupo-controle, que receberam placebo, aminofilina ou outros β_2 -agonistas. Neste mesmo trabalho, o autor agrupa a ocorrência de efeitos colaterais farmacologicamente previsíveis, observados em estudos de 12 meses de duração (tabela 1). Como se pode observar, a cefaléia e as câibras foram os mais comuns; entretanto, só raramente resultaram em suspensão do tratamento.

TABELA 1
Efeitos colaterais farmacologicamente previsíveis, expressos em % do total (adaptado de Palmer⁽³²⁾)

Efeitos colaterais (%)	Salmeterol (n = 1.462)	Salbutamol (n = 531)
Tremores	1,2	2,3
Taquicardia e palpitações	1,5	2,3
Cefaléia	3,7	9,2
Câibras	2,0	1,7

O controle dos sintomas noturnos da asma, que, como já vimos, são muito freqüentes, mesmo em pacientes em uso de corticosteróides, apresenta-se como um problema para o clínico devido à curta duração de efeito dos simpaticomiméticos e ao fato de que muitos pacientes não toleram as formulações de ação retardada de β_2 -adrenérgicos ou teofilina^(33,34). Em dois estudos^(35,36) especificamente programados para avaliar a ação do salmeterol no controle da asma noturna (um deles duplo-cego, randomizado e cruzado contra placebo, o outro, multicêntrico, duplo-cego em paralelo) em que foram estudados um total de 135 pacientes, não só o número de noites com sintomas foi significativamente reduzido com o salmeterol mas também houve melhora na qualidade do sono, a julgar pelo aumento do tempo em fase IV. O salmeterol também mostrou-se mais eficaz que uma combinação de teofilina de ação prolongada com cetotifeno no controle dos sintomas noturnos⁽³⁶⁾.

Em todos os trabalhos citados não houve redução do efeito broncodilatador, seja do salmeterol, do formoterol, ou do salbutamol, ao longo dos períodos de observação que, em muitos casos, foi de 12 meses.

Estudos de Ullman⁽³⁷⁾ revelam que não há evidência de redução na eficácia dos broncodilatadores de curta duração, usados nas exacerbações de asma, em pacientes em uso prolongado de salmeterol, embora Grove⁽³⁸⁾, em investigação mais recente, sugira o contrário. Este último comparou dois grupos distintos, sob salmeterol ou placebo, e verificou maior resposta ao salbutamol neste último. Entretanto, como os valores basais do VEF_1 do grupo em uso de salmeterol

eram mais elevados, o nível de broncodilatação possível neste grupo tornava-se comparativamente menor em relação ao do grupo-controle. Esta explicação para a diferença observada entre os dois autores é reforçada pelo fato de que os níveis de VEF_1 atingidos após o salbutamol foram semelhantes entre os dois grupos. Em outro trabalho⁽³⁹⁾, o uso do formoterol por um ano não alterou a resposta broncodilatadora do salbutamol.

Embora passíveis de severas críticas, os trabalhos de Sears⁽⁴⁰⁾ e Van Schayck⁽⁴¹⁾ sugerem haver declínio mais acelerado no VEF_1 de pacientes sob uso contínuo de β_2 -adrenérgicos de curta duração que naqueles que o fazem apenas sob demanda. Estes achados não foram confirmados pelo grupo finlandês encabeçado por Haahtela⁽⁴²⁾, que não observou alterações no VEF_1 em 53 pacientes que receberam terbutalina por dois anos. Em estudo realizado na Suécia⁽⁴³⁾, o VEF_1 foi medido 24 horas após a última dose de salmeterol, no fim de período de utilização de 12 meses, tendo permanecido maior que aquele medido no período basal, sem evidência de declínio do VEF_1 . O mesmo tem sido observado em relação ao formoterol⁽³¹⁾.

Podemos afirmar com segurança que a eficácia broncodilatadora do salmeterol e do formoterol é mantida com seu uso prolongado, resultando em melhor controle dos sintomas, tanto diurnos quanto noturnos, quando comparados a placebo ou aos β_2 de curta duração. Durante sua utilização não há perda da sensibilidade aos β_2 -adrenérgicos de curta duração nem maior freqüência de efeitos colaterais com utilização extra destes, para alívio das crises de broncospasmo. Não há, também, declínio da função pulmonar associado à utilização dos broncodilatadores β_2 -adrenérgicos de longa duração; pelo contrário, a melhora é duradoura.

Hiper-reatividade brônquica

Alguns estudos utilizando β_2 -adrenérgicos de curta duração relatam aumento da hiper-reatividade brônquica específica e inespecífica com seu uso prolongado⁽¹⁷⁾, embora haja sério questionamento a respeito⁽⁴⁴⁾. Por analogia, tem sido aventada a possibilidade de que o mesmo possa ocorrer com os β_2 -adrenérgicos de longa duração⁽⁴⁵⁾.

Após dose única, tanto o salmeterol quanto o formoterol mostram-se eficazes em inibir a broncoconstrição provocada por histamina, metacolina, ar frio ou antígeno por mais de 12 horas^(12,46-49). Com a utilização prolongada há, entretanto, redução na quantidade do agente broncoconstritor necessária para provocar a resposta, mas esta permanece sempre uma ou duas doses acima daquela do período basal⁽⁵⁰⁻⁵³⁾. O uso de corticóide inalado não previne esta redução no efeito broncoprotetor⁽⁵⁴⁾ e, embora seu significado clínico seja duvidoso, devemos estar atentos para a possibilidade de redução na proteção aos estímulos broncoconstritores.

Em relação à asma induzida por exercício (AIE), vários trabalhos têm demonstrado que uma dose de salbutamol ou

formoterol é suficiente para preveni-la por mais de 12 horas^(55,56). Entretanto, em um único trabalho publicado na literatura avaliando a proteção proporcionada pelo uso prolongado do salmeterol⁽⁵⁷⁾, apesar do pequeno número de pacientes avaliados (12), os autores observaram perda significativa de proteção após quatro semanas de utilização contínua, comparada àquela oferecida pela primeira dose. Este é um ponto que urgentemente necessita ser esclarecido, haja vista o grande número de crianças com AIE (60 a 90%, dependendo das publicações) que seriam beneficiadas com a proteção prolongada que estes medicamentos podem oferecer, se comparados aos β 2-adrenérgicos convencionais e ao cromoglicato.

INDICAÇÕES

Os β 2-adrenérgicos de longa duração são drogas que se mostram bastante úteis no tratamento farmacológico de

manutenção da asma, com pouquíssimos ou nenhum efeito colateral importante – palpitações, tremores, câibras e cefaléia são os mais relatados.

De acordo com o mais recente consenso, patrocinado pelo *Heart, Lung and Blood Institute* e pela Organização Mundial da Saúde⁽¹⁶⁾, seu uso está indicado como coadjuvante, associados aos corticosteróides inalados, quando estes isoladamente não são suficientes para o controle dos sintomas (tabela 2). Entretanto, há também sugestão de uso contínuo isolado, associado apenas a β 2-adrenérgicos de alívio, quando os sintomas são controlados satisfatoriamente e houver normalização da função pulmonar⁽⁵⁸⁾. A Academia Americana de Alergia, Asma e Imunologia, em recente publicação⁽⁵⁹⁾, não recomenda o uso do salmeterol em substituição aos agentes antiinflamatórios, nem sua introdução em casos de deterioração aguda da asma.

Em relação à asma persistente (leve ou moderada), dois importantes trabalhos^(60,61) demonstram que em muitos pa-

TABELA 2
Estratégia global no tratamento escalonado da asma, de acordo com o consenso do NHLBI/WHO⁽¹⁶⁾

Passo	Gravidade da asma	Características	Tratamento
1	Intermitente	Sintomas menos que uma vez por semana. Exacerbações breves (de horas a poucos dias). Sintomas noturnos menos que duas vezes ao mês. Assintomático e função pulmonar normal entre crises. PFE ou VEF ₁ > 80% do previsto e variabilidade < 20%.	β 2-adrenérgicos, se necessário. β 2-adrenérgicos, cromoglicato ou nedocromil antes de exercício. Cromoglicato ou nedocromil antes de exposição a alérgeno.
2	Persistente Leve	Sintomas ao menos uma vez por semana, mas não diariamente. As crises podem interferir com as atividades normais ou sono. Asma noturna mais que duas vezes ao mês. PFE ou VEF ₁ > 80% do previsto ou melhor obtido. Variabilidade < 20%.	CS inalados 200-500 μ g/dia. Cromoglicato ou nedocromil. β 2-adrenérgicos, se necessário. Se necessário, aumentar o CS para 800 μ g/dia ou acrescentar β2-adrenérgicos de longa duração a, pelo menos, 500 μ g/dia de CS inalado.
3	Persistente Moderada	Sintomas diários. As crises interferem com as atividades e sono. Asma noturna mais que uma vez por semana. Uso diário de β 2-adrenérgicos de alívio. PFE ou VEF ₁ < 80% mas > 60% do previsto ou do melhor obtido. Variabilidade > 30%.	CS inalados 800-2.000 μ g/dia. Eventualmente, associar broncodilatador de longa duração (β2-adrenérgicos de longa duração , teofilina, β 2-adrenérgicos de liberação lenta). β 2-adrenérgicos, se necessário.
4	Persistente Grave	Sintomas freqüentes, a despeito do tratamento. Sintomas contínuos. Asma noturna freqüente. Atividades físicas limitadas pela asma. PFE ou VEF ₁ < 60% do previsto. Variabilidade > 30%.	CS inalados 800-2.000 μ g/dia. Associar broncodilatador de longa duração (β2-adrenérgicos de longa duração , teofilina, β 2-adrenérgicos de liberação lenta). Associar CS oral. β 2-adrenérgicos, se necessário.

CS = corticosteróides

cientes, quando não há controle adequado dos sintomas com o corticóide inalado em doses baixas ou moderadas, é mais vantajoso associar um β_2 -adrenérgico de longa duração que aumentar sua dose. Na asma grave persistente, não controlada satisfatoriamente apesar do uso de altas doses de corticóide inalado, Faurouchou⁽⁶²⁾ observou que uma dose de 200 μ g/dia de salmeterol, superior à de 100 μ g/dia preconizada pelo fabricante, pode melhorar de forma importante a sintomatologia e a função pulmonar, com discreto e suportável aumento dos efeitos colaterais. Esta conduta, entretanto, ainda não é recomendada⁽⁶³⁾, necessitando mais pesquisas.

Em estudos comparativos com a teofilina de ação prolongada⁽⁶³⁾ e com o cromoglicato⁽⁶⁴⁾, foi observado que o uso do salmeterol resultava em melhor controle dos sintomas (diurnos e noturnos), com menos efeitos colaterais, no caso da teofilina, e com melhor adesão ao tratamento, no caso do cromoglicato.

No tratamento da DPOC, existem indicações da eficiência dos β_2 -adrenérgicos de ação prolongada⁽⁶⁵⁾ e, embora a experiência não seja tão extensa como no caso da asma, seu uso, mesmo naqueles pacientes que não apresentam resposta broncodilatadora imediata, pode resultar em benefícios a longo prazo⁽⁶⁶⁾.

ADVERTÊNCIAS

Os β_2 -adrenérgicos de longa duração não devem ser usados nas crises agudas de asma ou como medicação de alívio dos sintomas. Para isso devem ser empregados os β_2 -adrenérgicos de curta duração. Esta advertência deve ser clara e incisivamente explicada aos pacientes, haja vista não ser incomum que usem até corticosteróides inalados como medicação de alívio.

A deterioração da asma que não cede aos β_2 -adrenérgicos de curta duração deve ser prontamente reavaliada e, muito provavelmente, tratada com a adição temporária de corticosteróides orais.

O paciente deverá ser advertido de que com a melhora não poderá suspender o corticóide inalado, o que é comum ocorrer na prática clínica, seja por medida de economia, pela crença de que uma farmacoterapia múltipla implique dano ao organismo, ou por receio de que “as bombinhas viciem”.

Como observado com todos os outros medicamentos administrados sob a forma de “bombinhas”, os pacientes devem, repetida e exaustivamente, ser orientados no seu uso correto. É bastante freqüente o uso inadequado destes equipamentos e a resultante falência do tratamento levar à troca por esquemas terapêuticos alternativos desnecessariamente.

Raramente pode ocorrer broncospasmo paradoxal, comum a todos os medicamentos utilizados por meio de nebulizadores pressurizados, decorrente da irritação provocada

pelo propelente ou outros componentes. A apresentação em pó (disponível para o salmeterol), em geral, vem a ser um substituto seguro e eficaz nestas raras eventualidades.

AGRADECIMENTO

Agradecemos ao amigo Dr. José de A. Queiroga pela revisão dos originais e valiosas sugestões que, certamente, contribuíram para enriquecer este trabalho.

REFERÊNCIAS

1. Lyons AS. Ancient China. In: Lyons AS, Petrucelli II RJ, eds. *Medicine. An illustrated history*. New York: Abradale Press, 1978;121-149.
2. Svedmyr N, Löfdahl C-G. Physiology and pharmacodynamics of beta-adrenergic agonists. In: Jenne JW, Murphy S, eds. *Drug therapy for asthma. Research and clinical practice*. New York - Basel: Marcell Dekker, 1987;177-211.
3. Turner-Warwick M. Nocturnal asthma: a study in general practice. *J R Coll Gen Pract* 1989;39:239-243.
4. Brittain RT. Salmeterol: a rationally designed drug. *Eur Respir Rev* 1991;1:251-252.
5. Ullman A, Svedmyr N. Salmeterol, a new long-acting inhaled beta 2-adrenoceptor agonist: a comparison with salbutamol in adult asthmatic patients. *Thorax* 1988;43:574-578.
6. Löfdahl CG, Svedmyr N. Formoterol fumarate, a new beta-2 adrenoceptor agonist. *Allergy* 1989;44:264-271.
7. Barnes PJ. Respiratory pharmacology. General pharmacologic principles. In: Murray JF, Nadel JA, eds. *Textbook of respiratory medicine*. 11 ed. Philadelphia-London: W.B. Saunders, 1994;251-284.
8. Johnson M. Salmeterol: a novel drug for treatment of asthma. In: Anderson GP, Morley J, eds. *New drugs for asthma*. Basel, Verlag, 1992;79-95.
9. Anderson GP, Lindén A, Rabe KF. Why are long-acting beta-adrenoceptor agonists long-acting? *Eur Respir J* 1994;7:569-578.
10. Johnson M. The preclinical pharmacology of salmeterol: bronchodilator effects. *Eur Respir Rev* 1991;1:253-256.
11. Mita H, Shida T. Antiallergic activity of formoterol, a new selective beta-adrenoceptor stimulant and salbutamol in human leukocytes and human lung tissue. *Allergy* 1983;38:547-552.
12. Twentyman OP, Finnerty JP, Harris A, Palmer J, Holgate ST. Protection against allergen-induced asthma by salmeterol. *Lancet* 1990;336:1338-1342.
13. Pizzichini MMM, Kidney JC, Wong BJO, Morris MM, Efthymiades A, Dolovich J, Hargreave FE. Effect of salmeterol compared with beclomethasone on allergen-induced asthmatic inflammatory responses. *Eur Respir Rev* 1996;9:449-455.
14. Toll ATJ, Mul FPJ, Knol EF, Verhoeven AJ, Roos D. The effect of salmeterol and nimesulide on chemotaxis and synthesis of PAF and LTC4 by human eosinophils. *Eur Respir Rev* 1996;9 (Suppl 22):141s-145s.
15. Van Noord JA, Smeets JJ, Raaijmakers JAM, Ommer AM, Maesens FPV. Salmeterol *versus* formoterol in patients with moderately severe asthma: onset and duration of action. *Eur Respir Rev* 1996;9:1684-1688.
16. Sheffer AL, ed. *Global strategy for asthma management and prevention*. NHLBI/WHO Workshop Report. National Institute of Health, Bethesda, MD, 1995; Publication N° 95-3659.
17. Taylor RD, Sears MR. Regular beta-adrenergic agonists. Evidence, not reassurance, is what is needed. *Chest* 1994;106:552-559.
18. Suissa S, Ernst P, Boivin J-F, Horwitz RI, Habbick B, Cockcroft D, Blais L, McNutt M, Buist S, Spitzer WO. A cohort analysis of excess mortality

- in asthma and the use of inhaled β -agonists. *Am J Respir Crit Care Med* 1994;149:604-610.
19. Clark CE, Ferguson AD, Siddorn JA. Respiratory arrests in young asthmatics on salmeterol. *Respir Rev* 1993;87:227-228.
 20. Finkelstein FN. Risks of salmeterol? *N Engl J Med* 1994;331:1314.
 21. Mann RD. Results of prescription events monitoring study of salmeterol. *BMJ* 1994;309:1018.
 22. Castle W, Fuller R, Hall J, Palmer J. Serevent nationwide surveillance study: comparison of salmeterol with salbutamol in asthmatic patients who require regular bronchodilator treatment. *BMJ* 1993;306:1034-1037.
 23. Bunney R. Study too small to detect increase in deaths. *BMJ* 1993;306:1610-1611.
 24. Sears M, Taylor DR. Increase in deaths during salmeterol treatment unexplained. *BMJ* 1993;306:1610.
 25. Nathan RA, Seltzer JM, Kemp JP, Chervinsky P, Alexander JW, Liddle R, Mills R. Safety of salmeterol in the maintenance treatment of asthma. *Ann Allergy Asthma Immunol* 1995;75:243-248.
 26. Kesten S, Chapman KR, Broder I et al. Sustained improvement in asthma with long-term use of formoterol fumarate. *Ann Allergy* 1992;69:415-416.
 27. Lundback B, Rawlinson DW, Palmer JBD. Twelve month comparison of salmeterol and salbutamol as dry powder formulations in asthmatic patients. *Thorax* 1993;48:148-153.
 28. Faurschou P. Chronic dose-ranging studies with salmeterol. *Eur Respir Rev* 1991;4:282-287.
 29. Pearlman DS, Chervinsky P, La Force C, Seltzer JM, Southern DL, Kemp JP, Dockhorn RJ, Grossman J, Liddle RF, Yancey SW, Cocchetto DM, Alexander WJ, Van Aas A. A comparison of salmeterol with albuterol in the treatment of mild-to-moderate asthma. *N Engl J Med* 1992;327:1420-1425.
 30. Britton MG, Earnshaw J, Palmer JBD. A twelve month comparison of salmeterol with salbutamol in asthmatic patients. *Eur Respir Rev* 1992;5:1062-1067.
 31. Schreurs AJM, Damsté SHEJ, de Graaff CS, Greefhorst AP. A dose-response study with formoterol Turbuhaler® as maintenance therapy in asthmatic patients. *Eur Respir Rev* 1996;9:1678-1683.
 32. Palmer JBD. Salmeterol in clinical practice. *Eur Respir Rev* 1991;4:297-300.
 33. Laursen LC, Taudorf E, Grosspelius Y, Gymose E, Weeke B. Long-term oral therapy of asthma with terbutaline and theophylline, alone and combined. *Eur Respir Rev* 1985;66:82-90.
 34. Pierson WE, LaForce CF, Bell TD, MacCosbe PE, Sykes RS, Tinkelman D. Long-term, double-blind comparison of slow-release albuterol versus sustained-release theophylline in adolescents and adults with asthma. *J Allergy Clin Immunol* 1990;85:618-626.
 35. Douglas NJ, Fitzpatrick MF. Effects of salmeterol on nocturnal asthma. *Eur Respir Rev* 1991;4:293-296.
 36. Muir JF, Bertin L, Georges D. Salmeterol versus slow-release theophylline with ketotifen in nocturnal asthma: a multicentre trial. *Eur Respir Rev* 1992;5:1197-1200.
 37. Ullman A, Hedner JJ, Svedmyr N. Inhaled salmeterol and salbutamol in asthmatic patients: an evaluation of asthma symptoms and the possible development of tachyphylaxis. *Am Rev Respir Dis* 1990;142:571-575.
 38. Grove A, Lipworth BJ. Bronchodilator subsensitivity to salbutamol after twice daily salmeterol in asthmatic patients. *Lancet* 1995;346:201-206.
 39. Arvidsson PS, Larsson C-G, Lofdahl B, Melander N, Svedmyr N, Wahlander L. Inhaled formoterol during one year in asthma: a comparison with salbutamol. *Eur Respir Rev* 1991;4:1168-1173.
 40. Sears MR, Taylor DR, Print CG, Lake DC, Li Q, Flannery EM et al. Regular inhaled beta-agonist treatment in bronchial asthma. *Lancet* 1990;336:1391-1396.
 41. Van Schayk CO, Rutten-van Mölken MPMH, Van Doorslaer EKA, Folgering H, Van Weel C. Two-year bronchodilator treatment in patients with mild airflow obstruction. *Chest* 1992;102:1384-1391.
 42. Haahtela T, Järvinen M, Kava T, Kiviranta K, Koskinen S et al. Comparison of a β_2 -agonist, terbutaline, with an inhaled corticosteroid, budesonide, in newly detected asthma. *N Engl J Med* 1991;325:388-392.
 43. Lötvaal J, Lunde H, Törnqvist H, Svedmyr N. Twelve months treatment with inhaled salmeterol in asthmatic patients. Effects on β_2 -receptor function and inflammatory cells. *Allergy* 1992;47:477-483.
 44. Van Schayck CP, Van Herwaarden CLA. Do bronchodilators adversely affect the prognosis of bronchial hyperresponsiveness? *Thorax* 1993;48:470-473.
 45. Sears M. Long-acting β_2 -agonists, tachyphylaxis, and corticosteroids. *Chest* 1996;4:862-863.
 46. Ramsdale EH, Otis J, Kline PA et al. Prolonged protection against methacholine induced bronchoconstriction by the inhaled β_2 -agonist formoterol. *Am Rev Respir Dis* 1991;143:998-1001.
 47. Rabe KF, Jörres R, Nowak D et al. Comparison of the effects of salmeterol and formoterol on airway tone and responsiveness over 24 hours in bronchial asthma. *Am Rev Respir Dis* 1993;147:1436-1440.
 48. Nix A, Nichol GM, Robson A et al. Effect of formoterol, a long-lasting β_2 -adrenoceptor agonist against methacholine-induced bronchoconstriction. *Br J Pharmacol* 1990;29:321-324.
 49. Derom EV, Pawels RA, Van Der Straeten MEF. The effect if inhaled salmeterol on methacholine responsiveness in subjects with asthma up to 12 hours. *J Allergy Clin Immunol* 1992;89:811-815.
 50. Cheung D, Timmers MC, Aeilko H et al. Long-term effects of a long-acting β_2 -adrenoceptor agonist, salmeterol, on airway responsiveness in patients with mild asthma. *N Engl J Med* 1992;327:1198-1203.
 51. Booth H, Fishwick RH, Devereux G, Hendrick DJ, Walters HE. Changes in methacholine induced bronchoconstriction with the long acting β_2 -agonist salmeterol in mild to moderate asthmatic patients. *Thorax* 1993;48:1121-1124.
 52. Yates DH, Sussman HS, Shaw MJ, Barnes PJ, Chung KF. Regular formoterol treatment in mild asthma. Effect on bronchial responsiveness during and after treatment. *Am J Respir Crit Care Med* 1995;152:1170-1174.
 53. Verbene AAPH, Hop WCJ, Creyghton FBM, Van Rooij RWG, Van der Berg M, Jongste JC, Kerrebijn KF. Airway responsiveness after a single dose of salmeterol and during four months of treatment in children with asthma. *J Allergy Clin Immunol* 1996;97:938-946.
 54. Karla S, Swystun VA, Bhagat R, Cockroft DW. Inhaled corticosteroids do not prevent the development of tolerance to the bronchoprotective effect of salmeterol. *Chest* 1996;109:953-956.
 55. Schaanning J, Vilsvik J, Henriksen AH, Bratten G. Efficacy and duration of salmeterol powder inhalation in protecting against exercise-induced bronchoconstriction. *Ann Allergy Asthma Immunol* 1996;76:57-60.
 56. Boner AL, Spezia A, Piovesan P, Chioca E, Maiocchi G. Inhaled formoterol in the prevention of exercise-induced bronchoconstriction in asthmatic children. *Am J Respir Crit Care Med* 1994;149:935-939.
 57. Ramage L, Lipworth BJ, Ingram CG, Cree IA, Dhillon DP. Reduced protection against exercise induced bronchoconstriction after chronic dosing with salmeterol. *Respir Med* 1994;1:297-300.
 58. Kemp JP. Making best use of today's bronchodilators. *J Respir Dis* 1994;15 (Suppl)(4A):s21-27.
 59. AAAAI Committee on Drugs. Position statement. Safety and appropriate use of salmeterol in the treatment of asthma. *J Allergy Clin Immunol* 1996;98:475-480.

60. Greening AP, Ind PW, Northfield M, Shaw G. Added salmeterol *versus* higher-dose corticosteroid in asthma patients with symptoms on existing inhaled corticosteroids. *Lancet* 1994;344:219-224.
61. Woolcock A, Lundback B, Ringdal OLN, Jacques LA. Comparison of the effect of addition of salmeterol with doubling the inhaled steroid dose in asthmatic patients. *Am J Respir Crit Care Med* 1994;149(4s): s280.
62. Faurschou P, Steffensen I, Jacques L. Effect of addition of inhaled salmeterol to the treatment of moderate-to-severe asthmatics uncontrolled on high-dose inhaled steroids. *Eur Respir J* 1996;9:1885-1890.
63. Paggiaro PL, Giannini D, Di Franco A, Testi R. Comparison of inhaled salmeterol and individually dose-tritated slow-released theophylline in patients with reversible airway obstruction. *Eur Respir J* 1996;9:1689-1695.
64. Bousquet J, Aubert B, Bons J. Comparison of salmeterol with disodium cromoglycate in the treatment of adult asthma. *Ann Allergy Asthma Immunol* 1996;76:189-194.
65. Schulze-Werninghaus G. Multicenter 1-year trial on formoterol, a new long-acting β_2 -agonist, in chronic obstructive airway disease. *Lung (Suppl)* 1990;83-89.
66. Snyder GL, Faling LJ, Rennard IS. Chronic bronchitis and emphysema. In: Murray JF, Nadel JA. *Textbook of respiratory medicine*. 2nd ed. Philadelphia: W.B. Saunders, 1994;1331-1397.