

CONTROVÉRSIA

Agonistas Beta-2 de actuação prolongada, medicação controversa*

JOSÉ PINTO MENDES**

RESUMO

Passando-se em revista os dados científicos acerca dos agonistas beta de actuação prolongada, afirma-se que eles não cumprem o objectivo para que foram sintetizados — a utilização regular como terapêutica de manutenção.

O facto de não possuírem propriedades anti-inflamatórias é um grande *handicap* já que é esta a função que se pretende para uma terapêutica de fundo da asma.

Mais do que a broncodilatação, interessaria que fossem capazes de limitar as consequências das agressões agudas das vias aéreas. Contudo, verifica-se que têm o efeito de diminuir a protecção em relação a agressões inalatórias como as da metacolina, da histamina ou do alérgeno e o seu uso regular agrava a broncoconstrição do exercício. Para além disso, induz tolerância ao efeito broncodilatador do Salbutamol.

Por isso, parecem limitadas as indicações para o uso deste tipo de medicamentos, que não deve em circunstância alguma ser administrado como monoterapia.

Se nas asmas ligeiras e moderadas encontramos facilmente outras opções eficazes, fica de pé, para além da prevenção da asma nocturna, a sua utilização nas asmas de maior gravidade, como presumível potenciador do papel dos corticosteroides.

Palavras-chave: Betamiméticos; broncodilatação; asma.

* Adaptação escrita de Conferência proferida em Novembro de 1996 no XII Congresso de Pneumologia (Porto)

** Assistente Hospitalar Graduado de Imuno-Alergologia. Serviço de Pneumologia dos Hospitais da Universidade de Coimbra
Director-Professor Luis Oliveira.

Recebido para publicação: 97.1.8

ABSTRACT

On reviewing the scientific data on the long-acting beta-agonists, it is pointed out they do not meet the goals they were synthesized — the regular use as maintenance therapy.

The fact that they do not possess anti-inflammatory properties is a great handicap because that is exactly the aim of long-term asthma therapy.

More than bronchodilation, one would be interested that long-acting beta-agonists could prevent the excessive airway narrowing under inhalatory aggression. However, it has been observed that its regular administration decreases the protection against inhaled methacholine, histamine and allergen, and that it does not protect against exercise bronchoconstriction. Furthermore, they induce tolerance to Salbutamol bronchodilation.

The usefulness of this drugs seems, therefore, to be scarce. They should not, in any circumstance, be administered as monotherapy.

If for mild and moderate asthma we easily find other options, we remain, beside the nocturnal asthma prevention, with its use in more severe cases of asthma as presumable potentiator of corticosteroids.

Key-words: betamimetics; bronchodilation; asthma

Durante muitos anos cientistas e clínicos não se cansaram de interpelar a indústria farmacêutica com a necessidade premente de se sintetizarem agonistas beta-2 de actuação prolongada por via inalatória para o tratamento da asma brônquica.

É que, perante uma situação que se exprime por uma diminuição do calibre das vias aéreas, a eficácia na manutenção de uma adequada permeabilidade brônquica com duas inalações diárias de um broncodilatador dava garantias de uma boa relação dose-efeito e de uma conveniente colaboração do doente numa terapêutica de manutenção.

Perante tal argumentação, e a óbvia garantia da necessidade do seu consumo generalizado, muito trabalho e vultuosos investimentos se realizaram para se chegar à síntese do Salmeterol, do Formoterol e do Bambuterol, a resposta desejada.

Mas os alcatruzes da nora da ciência esvaziaram cedo demais as expectativas que outrora carregaram, de tal modo que o lançamento público dos tão desejados fármacos acabou por coincidir com o estalar da polémica sobre o uso clínico dos agonistas beta.

É uma questão de filosofia terapêutica, com inequív-

ocas consequências práticas, que é a do porquê de uma terapêutica de manutenção, e disso se trata com os betamiméticos de longa actuação já que a sua capacidade broncodilatadora máxima só se exerce 10-20 minutos após a sua introdução.

E uma terapêutica de fundo deverá ter como objectivo a substituição de uma carência estrutural, caso da insulina na diabetes, ou a interferência correctora sobre a fisiologia alterada, como será uma re-permeabilização coronária. Se não é possível actuar a estes níveis, admite-se uma terapêutica regular visando as consequências do vício patogénico, porque causam risco permanente ou originam má qualidade de vida.

Neste último caso, tudo muito certo se não houver alternativa e se com o mascarar dos sintomas não se deixar de atender aos vícios originais ou se esta estratégia, só por si, não trazer ulteriores consequências insanáveis.

Nesta perspectiva, a primeira objecção que se pode colocar ao uso regular destes novos betamiméticos é a de que uma terapêutica de fundo na asma não deve ser talhada para manter os brônquios dilatados mas antes para prevenir a constrição exagerada perante a agres-

são exterior. E só se conhece hoje uma maneira – combatendo a inflamação que se julga ser a causa subjacente a todos os males.

No dia em que nos convencerem da eficácia dos betamiméticos no combate anti-inflamatório, estaremos do outro lado da barricada e passaremos a aceitá-los como mais uma alternativa no tratamento patogénico da asma brônquica.

E a segunda reserva, que obriga a uma actuação reflectida, resulta das muitas acusações que de todos os lados chegam contra o abuso dos simpaticomiméticos por via inalatória.

Tanto nos basta para que façamos convictamente o papel de acusador público, se bem que no final desta exposição tenhamos de colocar o necessário ponto de bom senso na aplicação no quotidiano de considerações científicas que algumas vezes poderão ser especulativas e passíveis de contestação – em ciência nada é definitivo!

E vamos partir do uso regular dos betamiméticos de acção curta, tentando demonstrar a sua inoportunidade na asma ligeira e moderada e colocando reticências à sua administração quotidiana na asma grave.

Se o leitor se convencer com a argumentação aduzida, só ficará com uma pergunta por responder, a de saber se os agonistas beta-2 de actuação longa poderão ser objecto das mesmas acusações ou se, pelo contrário, não poderão ter características farmacológicas ímpares que os tornem recomendáveis para uso regular.

BETA-2 DE CURTA ACÇÃO – desaconselhada a administração regular nas asma ligeiras e moderadas

Sobre os betamiméticos de curta duração não colocaremos a acento tónico nos seus efeitos cárdio-vasculares (1) na sua influência hipotética na promoção da inflamação, nomeadamente através de um aumento na síntese das IgE (2) e nem entraremos pelo complicado campo dos enantiómeros das moléculas do Salbutamol e do Salmeterol (3).

Vamos, outrossim, ao encontro das razões que

conduziram à moda do seu uso regular em altas doses na asma, nos anos 70 e 80: um efeito anti-inflamatório, que nunca foi considerado suficiente mas que poderia justificar, pela diminuição da libertação de mediadores químicos mastocitários, uma maior tolerância às agressões agudas da árvore brônquica (4).

Na realidade, uma única dose de Salbutamol ou de Terbutalina aumenta o limiar de reactividade brônquica à histamina (5), à metacolina (6,7), ao AMP (6), ao exercício (8) e, mesmo, ao alérgico (7,9,10).

O facto de esta protecção ser mais forte em relação ao AMP justificou a atribuição deste efeito a uma menor libertação de mediadores químicos, que ele consegue de forma mais selectiva a nível dos mastócitos das vias aéreas (6).

Daí a dizer-se que se conseguia com os betamiméticos um melhor controlo da hiperractividade brônquica foi um pequeno passo. Isto é uma verdadeira pescadinha de rabo na boca! À pergunta, como se demonstra a hiperreactividade brônquica, responde-se que é pela positividade de um teste de metacolina, histamina ou outro. E à questão o que significa a positividade do teste de metacolina a todos é evidente que não poderá deixar de ser uma hiperreactividade brônquica.

Fica por definir o objecto da procurada definição, reportado ao método e este objectivado pelo não definido. Parece um jogo de palavras mas tentarei demonstrar que esta ambiguidade transporta interpretações perversas, como é o caso do tema que aqui nos ocupa, quando, por falta de definição biológica do conceito de hiperreactividade, fica ele dependente de circunstâncias farmacológicas da substância estimulante das vias aéreas.

Vejam como a própria broncodilatação, só por si, altera a resposta ao broncoconstritor inalado na sequência lógica de uma simples alteração no transporte das partículas dentro das vias aéreas, sem que isso signifique necessariamente modificada sensibilidade brônquica aos agentes inalados.

Estudos, já de 1978, de Ruffin (11), demonstram que a histamina depositada nos brônquios centrais provoca obstrução com doses 20 vezes menores em relação a uma deposição espalhada por toda a área

respiratória central e periférica.

Por outro lado, quanto maior a obstrução tanto maior a deposição central das partículas inaladas (12). Uma broncoconstrição provocada diminui a penetração periférica das partículas (13) e aumenta, por isso, a "hiperreactividade farmacológica" (PC20 metacolina, histamina, etc.). O inverso também será verdadeiro.

É este facto que interessa salientar— o diâmetro das vias aéreas influencia de modo drástico o resultado das provas que pretendem demonstrar a sua instabilidade funcional. Se uma alteração no calibre das vias aéreas do asmático pode ser influenciado pelo processo inflamatório subjacente, também pode ser condicionado por uma alteração pontual e dele desligada.

Este será o caso dos broncodilatadores administrados por via inalatória. Chung, em 1992 (14), demonstrou, na lógica do que atrás se escreveu, que a inalação de Salbutamol aumenta a deposição periférica das partículas inaladas. Leia-se ... aumenta o PC20 em provas de broncoconstrição!

A seu tempo retiraremos as ilações desta deposição mais periférica das partículas, mas por ora apenas queremos salientar que uma elevação do PC20, seja de que estimulante for, após uma inalação prévia de betamimético poderá não significar mais do que uma alteração na fisiologia da respiração e não, necessariamente, uma diminuição da resposta, clinicamente relevante, aos estímulos exteriores. Antes pelo contrário, também aí chegaremos!

Para além disso, é de longa data conhecido o antagonismo funcional dos agonistas beta-2 em relação à metacolina e à histamina, a nível do sinal de transdução intracelular (15). Este facto, só por si, pode também ajudar a explicar a aparente protecção das vias aéreas perante a estimulação aguda com aqueles mediadores.

Isto dá ainda maior relevância ao efeito de sinal oposto que os betamiméticos ocasionam em administração continuada, a perda progressiva da "protecção" para a inalação da metacolina (6,7), do alérgico (7,16) e para o exercício (17) à medida que se prolonga a administração. Repare-se que, em relação ao exercício, o uso regular de Salbutamol ocasiona, mesmo, uma maior severidade da broncoconstrição por ele provocada (17).

A administração simultânea de corticosteroides ao uso prolongado de agonistas beta-2 não consegue evitar esta perda progressiva da tolerância aos estímulos agudos (18).

Esta maior susceptibilidade das vias aéreas com a intervenção terapêutica betamimética também é sugerida por Bell, em 1991 (19), após ter verificado que, de um modo dependente de dose, a inalação de Salbutamol aumentava a inclinação da curva dose-resposta com a inalação de histamina, facto reconhecido como indicador da labilidade das vias aéreas perante agressões exteriores.

Nós próprios (16) estudamos a resposta do asmático ao alérgico, e verificamos, através de testes de provocação com *Dermatophagoides pteromyssinus*, que todos os asmáticos submetidos a 7 dias de administração de Salbutamol, na dose diária de 800 µg, faziam reacções brônquicas tardias, o que não havia sucedido em teste realizado antes daquela terapêutica. E sabemos o significado da reacção tardia como modelo de inflamação crónica das vias aéreas!

Este facto vem a ter agora grande repercussão na literatura internacional após Cockcroft, em 1995 (18), ter obtido os mesmos resultados com um protocolo não muito diferente do nosso.

Repetidamente temos sugerido, desde 1989, que este achado se poderá dever a uma maior penetração de alérgico no pulmão profundo, onde mais claramente tem lugar a reacção inflamatória do asmático. Na vertente clínica, a inalação repetida de pequenas doses de alérgicos e irritantes em indivíduos sob terapêutica broncodilatadora pode levar, por este mecanismo, a uma maior inflamação das vias aéreas.

Ainda recentemente Roquet (20) verificou que, mesmo sem aparente reacção clínica a inalação repetida de pequenas doses de alérgico pode aumentar a resposta à metacolina. Também nós demonstramos a eclosão de reacções tardias, sem imediatas prévias, com pequenas doses de alérgicos (21).

Ao lado do factor permeabilidade das vias aéreas, o desaparecimento com o broncodilatador dos sinais clínicos de obstrução dos brônquios centrais, os mais alarmantes para o doente e para os que o rodeiam, tem

um efeito excessivamente tranquilizador, agravado pelo facto conhecido de os betamiméticos diminuírem a capacidade de auto-percepção dos sintomas (22).

Dai o fácil esquecimento dos cuidados de evicção dos agressores das vias aéreas e do cumprimento das maçadoras, e aparentemente ineficazes, terapêuticas anti-inflamatórias de fundo.

A consequência é o atraso no recurso aos serviços de urgência, ao mesmo tempo que a inflamação se vai agravando sem por isso se dar.

Estas circunstâncias podem ajudar a justificar os achados de Sears, Taylor e colaboradores, em 1990 (23), de um agravamento da função ventilatória e do aumento do número de exacerbações em asmáticos que administravam regularmente betamiméticos, por comparação com os que só os inalavam esporadicamente.

Caiu sobre estes autores o Carmo e a Trindade! As críticas respondem com a repetição do estudo, em 1993 (24), com todas as exigências científicas: estudo duplamente cego, cruzado, com um elevado número de parâmetros de avaliação. Voltam a encontrar uma grande maioria de casos de agravamento da asma com o uso regular do betamimético.

Trabalho com as mesmas conclusões (25) valeu a Van Schayck uma não menos agressiva reacção aos métodos utilizados, contrapondo-se quase sempre resultados de sentido oposto.

Este autor, ao mesmo tempo que foi rebatendo os resultados dos seus opositores, empreendeu a re-análise dos seus próprios dados (26) para tentar encontrar factores condicionantes do comportamento dos asmáticos sob betamiméticos. Concluiu que o agravamento clínico tinha lugar num grupo particular de asmáticos-alérgicos, com capacidade broncodilatadora.

No fundo, também esta conclusão favorece a teoria por nós emitida – o agravamento (no nosso caso, o aparecimento da reacção tardia) é consequência do efeito broncodilatador do agonista beta.

Taylor exprime bem a falta de lógica patogénica do uso de betamiméticos como terapêutica de fundo:

“Os agonistas beta-2 são apropriados, mesmo essenciais, para o tratamento dos ataques agudos severos Contudo, o uso regular ou frequente de

agonistas beta inalados como tratamento de manutenção da asma crónica é medicina de ontem” (27).

É controverso o uso regular de betamiméticos na asma grave

O primeiro motivo de controvérsia sobre o uso regular de agonistas beta na asma grave é o aparente anacronismo de recorrer a broncodilatadores numa situação onde a constrição do músculo brônquico parece ter tão pouco significado.

Mas mais do que isso, o efeito hipocaliémizante dos agonistas beta não é nada recomendável numa situação onde se administram frequentemente outros fármacos com o mesmo efeito (corticoides, teofilina). Imagine-se a consequência sobre o automatismo cardíaco de uma hipocaliémia importante se a ela se adicionar uma hipoxémia, provavelmente agravada pelo efeito *shunt* que os simpaticomiméticos ocasionam!

Mas outro contratempo podemos estar a provocar. É que é hoje bem conhecido que doses elevadas de agonistas beta diminuem a actuação anti-inflamatória dos corticoides endógenos e exógenos por bloquearem a sua ligação aos receptores celulares (28). Alguns casos de corticorresistência clínica poderão ter esta origem.

Em conclusão, na asma ligeira e moderada o uso regular de agonistas beta de curta acção, não sendo necessário porque outros meios há, apresenta riscos não totalmente avaliados nem inequivocamente demonstrados mas que não vale a pena correr.

Nas asma graves, onde os males das terapêuticas são muitas vezes os menores, aconselha-se extremo cuidado com a vigilância dos doentes, se aquela opção for tomada.

SERÃO OS AGONISTAS BETA DE LONGA ACÇÃO UM CASO PARTICULAR?

Em princípio seria de pensar que medicamentos deste tipo teriam ampliados os efeitos colaterais, relativamente aos de actuação curta, devido ao seu efeito prolongado. Pelo menos em relação à taquicardia

e ao tremor, os mais comuns na clínica, tal não está demonstrado.

A grande batalha inicial da promoção do Salmeterol foi a da sua capacidade anti-inflamatória, expressa, nomeadamente, por alteração na actividade de células inflamatórias e na secreção de mediadores químicos (29-33) que se traduziria numa melhoria do aspecto macroscópico da mucosa brônquica (34).

O dado mais consistente é, porém, o facto de ele ser capaz de inibir parcialmente a resposta tardia com alérgico e o aumento da hiperreactividade brônquica daí resultante (35).

Contudo, nenhum estudo da expectoração, lavado bronco-alveolar ou da biópsia de mucosa brônquica consegue demonstrar aquela capacidade anti-inflamatória (36-40). Twentyman, um grande fomentador daquela ilusão, também acaba por reconhecer que o efeito do Salmeterol sobre a reacção tardia não é mais do que o da broncodilatação prolongada por 12 horas (41).

Mas, como os de acção curta, os beta-2 de acção prolongada protegem, em dose única, contra a broncoconstrição provocada pela histamina (42), metacolina (43,44), exercício (45), hiperventilação de ar frio (46) e alérgico (47).

Só que tão depressa concede "protecção" como a faz perder com o continuar da administração— perda imediata para uns, a partir da 3ª dose ou do 3º mês para outros (48,49). Isto para a histamina e a metacolina, mas o mesmo acontece em relação ao exercício— o uso regular de Salmeterol torna maior a broncoconstrição após esforço (50).

Não menos importante é a verificação de que o uso regular de Salmeterol reduz a resposta ao Salbutamol (51-53), situação a salientar pelo facto de este último constituir uma medicação de urgência.

Este desenvolvimento de tolerância ao efeito broncoprotector do Salmeterol, particularmente em relação ao exercício, retira grande parte da razão de ser desta medicação na sua pretensa vocação para terapêutica de fundo. E o mesmo se passará, tudo o indica, com os outros agonistas de actuação prolongada, pior estudados.

Vozes críticas deste tipo de medicação são também

as de Grove e Lipworth (54), confirmando trabalhos realizados anteriormente no animal (55) — verificam no homem que o Salmeterol e o Formoterol são agonistas beta-2 incompletos. Em situações de tónus adrenérgico alto (como a do exercício), e nas de ocupação dos receptores beta-2 com Fenoterol, aqueles fármacos passam a ter um efeito bloqueante beta semelhante ao do Propranolol.

Não é possível ainda avaliar as repercussões clínicas deste estudo, mas seria importante conhecer as presumíveis consequências a nível muscular daquele agonismo incompleto. E que a reposição do potássio das células musculares durante o esforço depende da estimulação dos receptores beta-2 (56).

Um campo onde os agonistas beta de longa actuação são apontados como úteis é o do reforço da intervenção terapêutica dos corticoides em asma difíceis — em casos de actuação insuficiente de corticoide inalado a adição de Salmeterol seria mais eficaz do que o aumento da dose do esteroide (57).

Estudos *in vitro* parecem apoiar esta opção, quando demonstram a capacidade do Salmeterol de interferir negativamente na activação do linfócito T (58). São ainda poucos os estudos científicos, nomeadamente clínicos, mas esta é uma opção em aberto para estes novos simpaticomiméticos.

Contudo, também há aqui motivos para se ir avançando com cautela, já que os corticoides inalados não evitam a tolerância ao efeito broncoprotector do Salmeterol perante estímulos agudos (59).

E será que o uso a longo prazo do agonista beta de longa actuação conduz também à deterioração clínica da asma? É o que parece querer dizer um estudo, de 1994, da DRUG SAFETY RESEARCH UNIT, de Southampton (60): em 15.407 doentes, usando regularmente o Salmeterol há mais de 12 meses, 59% tiveram de ser hospitalizados e 84,6% passaram a consumir mais corticoides. Mas este estudo terá incluído uma elevada percentagem de doentes graves e idosos.

No polo oposto, vários trabalhos, desde 1991, tem tentado consagrar a segurança do uso contínuo e prolongado do Salmeterol (61-65). Contudo, são exames retrospectivos onde não há um critério de selecção

de asmáticos nem a preocupação de uma relativa uniformidade à partida das situações clínicas.

E será que a morte espreita quem faz regularmente um agonista beta de longa actuação? Um estudo *post-marketing*, da casa que sintetizou o Salmeterol, de 1993, assinado por Castle (66), parece sugerir-lo. De entre os cerca de 17000 doentes que continuaram a administrar regularmente o Salmeterol durante um ano, 12 vieram a morrer, 3 vezes mais casos do que no grupo que fazia regularmente Salbutamol. Para esta conclusão apontam 89,5% de probabilidades estatísticas de não ser obra do caso.

E, no ano seguinte, o tal estudo da DRUG SAFETY RESEARCH UNIT (59), revela, naquele grupo de cerca de 15000 doentes administrando o Salmeterol nos 12 meses anteriores, uma mortalidade de 4,7/1000, muito acima da mortalidade por asma no Reino Unido no ano anterior.

Em 1995, Devoy (67), investigador da *Glaxo Research and Development Ltd*, faz uma análise do estudo de Castle contestando o volume da casuística, por insuficiente, e não considerando os resultados tão alarmantes. Defende que, para aquela população, uma mortalidade possível para aquele período de tempo seria a de 10 indivíduos e, portanto, o número de 12 não seria excessivo. Então para que serviu a comparação com o Salbutamol, perguntamos nós?

Por outro lado, salienta que uma conclusão científica a este respeito exigiria uma casuística três vezes superior. Então porque apresentaram as conclusões com um grau de probabilidade de erro de apenas 10,5%?

Também o trabalho de Southampton (60) não merece crédito devido à elevada idade dos doentes e à gravidade dos casos seleccionados, num estudo que peca por ser multicêntrico, levado a cabo por clínicos gerais.

As dúvidas só poderão ser desfeitas quando se realizarem estudos de "follow-up" bem protocolados, em vez do que se tem feito até hoje, avaliações retrospectivas, geradoras de enormes erros.

Se não é possível concluir com rigôr que os agonistas de actuação prolongada contribuem para o aumento da morbidade da asma, e muito menos para uma maior mortalidade, há demasiados factos inquietantes

que justifiquem as maiores cautelas, até porque o contrário também está por provar.

DA TEORIA À PRÁTICA

Num momento em que se fala de aumento da morbidade da asma, e até da sua mortalidade em diversos países, e quando se insinua que para isso contribui uma prática clínica pouco criteriosa, importa que a planificação terapêutica se conduza segundo uma lógica patogénica e um respeito pelas características individuais da doença em cada asmático.

E se a lógica individual pode sugerir, neste ou naquele caso, uma broncodilatação prolongada, para o que reúnem condições excepcionais os betamiméticos de actuação prolongada, o conhecimento da patogenia da doença não aconselha esta opção se não se contempla simultaneamente o combate à inflamação das vias áreas. Portanto, um rotundo Não ao uso prolongado de betamiméticos inalados, sejam eles quais forem, em monoterapia.

Estes betamiméticos de longa actuação, por constituírem mais uma opção, tem utilidade mas não ocupam lugar de relêvo na nossa prescrição.

Nas asma ligeiras ou moderadas, os corticoides inalados, ou os orais por curtos períodos, o aproveitar das propriedades anti-inflamatórias da Teofilina e derivados e o uso pontual dos beta-2 de curta actuação resolvem-nos praticamente todos os problemas.

Tentar resolver ou prevenir períodos de instabilidade com o uso regular de agonistas beta de longa actuação associados a corticoides inalados é um método caro que pode contribuir para uma adesão ainda mais baixa do doente que tem de duplicar a medicação por via inalatória.

E parece óbvio que começará por abandonar o corticoide, que julga pouco eficaz, para ficar só com o broncodilatador que lhe proporciona imediatamente boa qualidade de vida. Por quanto tempo é que não se sabe!

Com estas ressalvas a acudir sempre ao espírito, é aceitável que asmáticos, sintomáticos apesar de doses de corticoides inalados da ordem dos 800µg., possam beneficiar da adição de Salmeterol ou de Formoterol.

Contudo, se essa sintomatologia se exprime por exacerbações severas, quer se adicione ou não o betamimético, é obrigatório aumentar a dose de corticoides inalados ou introduzir estes esteroides por via oral.

Nas asma de maior gravidade a situação pode mudar de figura, não só porque há sugestão científica de que nestes doentes os agonistas beta de longa actuação podem reforçar o papel dos corticoides inalados, mas ainda porque o doente conhece melhor a necessidade de cumprir a medicação e a utilidade do anti-inflamatório inalado.

É inequívoca a actuação dos beta-2 de actuação prolongada nos sintomas nocturnos da asma, enquanto está em dúvida uma outra indicação que pareceria ser bem sua— a profilaxia, pelo uso regular, da asma de exercício.

Temos consciência de que, talvez por uma excessiva lógica patogénica, esvaziamos o âmbito das indicações dos betamiméticos de actuação prolongada.

Mas pensamos que, enquanto resolvermos a contento com outros meios a situação de asmáticos que reclamam uma melhor qualidade de vida, é salutar partir-se de uma posição como a nossa para uma análise individual da utilidade daqueles anti-asmáticos.

E é nesta perspectiva que urge informar os médicos com menor conhecimento dos problemas patogénicos da asma brônquica das reticências, que gostaríamos que fossem provisórias, ao uso generalizado e irrefletido destes fármacos, que por aí se vê com consequências dramáticas em alguns doentes que nos vão chegando ao internamento hospitalar.

E se sabemos quão cara ficou a síntese destes medicamentos, tão repetidamente solicitados, nem por isso poderemos deixar de combater a agressividade do *marketing* de algumas casas comerciais, com graves vícios de informação, que se abate sobre os grandes prescriptores, os clínicos gerais.

BIBLIOGRAFIA

- MUGGE A, POSSELT D, REINER V. e col. Effects of β_2 -adrenoceptor agonists fenoterol and salbutamol on force of contraction in isolated human ventricular myocardium. *Klin. Wochenschr.* 1985; 63: 26-31.
- COQUERET O, DUGAS B, MENCIA-HUERTA JM, BRAQUET P. Regulation of IgE production from human mononuclear cells by β_2 -adrenoceptor agonists. *Clin. Exp. Allergy* 1995; 25: 304-11.
- WAINER IW. Three dimensional view of pharmacology. *Am J. Hosp. Pharm.* 1992; 49 (suppl. 1): 54-58.
- HOWARTH PH, DURHAM SR, LEE TH, e col. Influence of albuterol, cromolyn sodium and ipratropium bromide on the airway and circulating mediator responses to allergic bronchial — provocation in asthma. *Am. Rev. Respir. Dis.* 1985; 132: 986-92.
- VATHENEN AS, KNOX AJ, HIGGINS BG e col. Rebound increase in bronchial responsiveness after treatment with inhaled terbutaline. *Lancet* 1988; 1: 554-8.
- O'CONNOR BJ, AIKMAN SL, BARNES PJ. Tolerance to the nonbronchodilator effects of inhaled 2-agonists in asthma. *N. Engl. J. Med.* 1992; 327: 1204-8.
- COCKCROFT DW, MC PARLAND CP, BRITTO SA e col. Regular inhaled salbutamol and airway responsiveness to allergen. *Lancet* 1993; 342: 833-7.
- WOOLEY M, ANDERSON SD, QUIGLEY M. Duration of protective effect of terbutaline sulphate and cromolyn sodium alone and in combination on exercise asthma. *Chest* 1990; 97: 39-45.
- MACHADO L, STALHEIM G, MALMBERG P. Early and late asthmatic reactions; physiological characteristics. *Clin. Allergy* 1986; 16: 11-7.
- LAI CKN, TWENTYMAN OP, HOLGATE ST. The effect of an increase in inhaled allergen dose after inhaled rimiterol hydrobromide and the concurrence and magnitude of the late asthmatic response and the associated changes in nonspecific bronchial responsiveness. *Am. Rev. Respir. Dis.* 1987; 140: 917-23.
- RUFFIN RE, DOLOVICH MB, WOLFF RK, NEWHOUSE MT. The effects of preferential deposition of histamine in the human airway. *Am. Rev. Respir. Dis.* 1978; 117: 485-92.
- LAUBE BL, SWIFT DL, WAGNER HN. The effect of bronchial obstruction on central airway deposition of a saline aerosol in patients with asthma. *Am. Rev. Respir. Dis.* 1986; 133: 740-3.
- SVARTENGREN M, PHILIPSON K, LINNMAN L, CAMNER P. Regional deposition of particles in human lung after induced bronchoconstriction. *Exp. Lung. Res.* 1986; 10: 223-33.

14. CHUNG KF, JEYASHING K, SNASHALL PD. Influence of airway calibre on the intrapulmonary dose and distribution of inhaled aerosol in normal and asthmatic subjects. *Eur. Respir. J.* 1988; 1: 890-5.
15. ARIENS EJ. Pharmacology of airway smooth muscle. In NADEL JA, PAWELS R, SNASHALL PD e col eds. *Bronchial hyperresponsiveness, normal and abnormal control, assessment and therapy.* Oxford, England. Blackwell Scientific 1987; 7: 22.
16. PINTO MENDES JA, SEGORBE LUIS AJ, TODO-BOM AM e col. Reações asmáticas tardias, simpaticomiméticos e hiperreatividade brônquica. *Via Pneumológica* 1991; 1: 57-64.
17. INMAN MD, O'BYRNE PM. The effect of regular inhaled albuterol on exercise-induced bronchoconstriction. *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* 1996; 153: 65-9.
18. COCKCROFT DW, O'BYRNE PM, SWYSTUN VA e col. Regular use of inhaled albuterol and the allergen-induced late asthmatic response. *J. Allergy Clin. Immunology* 1995; 96: 44-9.
19. BEL EH, ZWINDERMAN AH, TIMMERS MC e col. The protective effect of a beta-2 agonist against excessive airway narrowing in response to bronchoconstrictor stimuli in asthma and chronic obstructive disease. *Thorax* 1991; 46: 9-14.
20. ROQUET A, IHRE E, HALLDEN G. E col. Induction of bronchial hyperreactivity by repeated low dose allergen exposure (Abstract). *Allergy* 1996; 51 (Suppl.): 89.
21. ALENDOURO P, TAVARES MB, PINTO MENDES JA e col. What relationship between immediate and late reactions to allergen? (Abstract) *A.C-I. News* 1994; (Suppl.): 403.
22. BARNES PJ. Poorly perceived asthma. *Thorax* 1992; 47: 408-8.
23. SEARS MR, TAYLOR DR, PRIN CG e col. Regular inhaled β -agonist treatment in bronchial asthma. *Lancet* 1990; 336: 1391-6.
24. TAYLOR DR, SEARS MR, HERBISON GP e col. Regular inhaled β -agonist in asthma: effects on exacerbation and lung function. *Thorax* 1993; 48: 134-8.
25. VAN SCHAYK CP, DONPELING E, VAN HERWAARDEN CLA e col. Bronchodilator treatment in moderate asthma or chronic bronchitis: continuous or on demand? A randomized controlled study. *B.M.J.* 1991; 303: 1426-31.
26. VAN SCHAYK CP, CLOOSTERMAN SGM, HOFLANDID e col. How detrimental is chronic use of bronchodilators in asthma and chronic obstructive pulmonary disease? *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* 1995; 151: 1317-9.
27. TAYLOR DR, SEARS MR. Regular beta-adrenergic agonists. Evidence, not reassurance, is what is needed. *Chest* 1994; 106: 552-9.
28. ADCOCK IM, PETERS MJ, CROWN CR e col. Interactions between steroids and β_2 -agonists in vitro. *Eur. Respir. J.* 1994; 7: 421-5.
29. DAHL R, PEDERSEN B, VENGE P. Bronchoalveolar lavage studies. *Eur. Respir. Rev.* 1991; 1: 272-5.
30. JOHNSON B. The preclinical pharmacology of salmeterol: non-bronchodilator effects. *Eur. Respir. Rev.* 1991; 1: 257-60.
31. BUTCHERS PR, VARDEY CJ, JOHNSON M. Salmeterol: a potent and long acting inhibitor of inflammatory mediator release from human lung. *Br. J. Pharmacol.* 1991; 104: 672-6.
32. SANJAR S, MC CABE PJ, HUMBLE AH. Inhibition by salmeterol of antigen-induced eosinophil accumulation in guinea-pig lung. *Eur. Respir. J.* 1991; 4: 2005.
33. WHELAN CJ, JOHNSON M. Inhibition by salmeterol of increased vascular permeability and granulocyte accumulation in guinea pig lung and skin. *Br. J. Pharmacol.* 1992; 105: 831-8.
34. DAHL R, PEDERSEN B. The influence of inhaled salmeterol on bronchial inflammation. A bronchoalveolar lavage study in patients with bronchial asthma. *Eur. Respir. Rev.* 1991; 1: 277-85.
35. TWENTYMAN DP, FINNERTY JP, HOLTGATE ST. The effect of inhaled salmeterol on the allergen-induced late asthmatic response (LAR) and increase in histamine responsiveness. *Eur. Respir. J.* 1990; 3: 225S-226S.
36. ROBERTS JA, BRADDING P, WALLS AF e col. The effect of salmeterol xinafoate therapy on lavage findings in asthma. *Am. Rev. Respir. Dis.* 1992; 145: A 418.
37. ROBERTS JA, BRADDING P, WALLS AF e col. The influence of salmeterol xinafoate on mucosal inflammation in asthma. *Am. Rev. Respir. Dis.* 1992; 145: A418.
38. ADCOCK IM, PETERS MJ, CROWN CR e col. Interactions between steroids and β_2 -agonists in vitro. *Eur. Respir. J.* 1994; 7: 421S.
39. GARDINER PV, WARD C, BOOTH H e col. Effect of eight weeks of treatment with salmeterol on bronchoalveolar lavage inflammatory indices in asthmatics. *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* 1994; 150: 1506-11.
40. PIZZICHINI MMM, KIDNEY JC, WONG BJO e col. Effect of salmeterol compared with beclomethasone on allergen-induced asthmatic and inflammatory responses. *Eur. Respir. J.* 1996; 449-55.
41. TWENTYMAN OP, HOLTGATE ST. Reversibility of the allergen provoked late asthmatic response by an inhaled 2-adreno-ceptor agonist. *Clin. Exp. Allergy* 1994; 24: 245-9.
42. GONGORA HC, WISNIEWSKI AFZ, TATTERSFIELD AE. A single-dose comparison of inhaled albuterol and two formulations of salmeterol on airway reactivity in asthmatic subjects. *Am. Rev. Respir. Dis.* 1991; 144: 626-9.
43. RABE KF, JÖRRES R, NOWAK D e col. 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: 1436-41.
44. VERBERNE AAPH, HOP WCJ, CREEYGHON RWG e col. Airway responsiveness after a single dose and during 4 months of treatment with salmeterol in asthmatic children (Abstract). *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* 1994; 149: A349.
 45. SCHANNING 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.
 46. MALO JL, GHEZZO H, TRUDEAU C e col. Salmeterol, a new inhaled beta-2 adrenergic, has a longer blocking effect than albuterol on hyperventilation-induced bronchoconstriction. *J. Allergy Clin. Immunol.* 1992; 89: 567-74.
 47. TWENTYMAN OP, FINNERTY JP, HARRIS A e col. Protection against allergen-induced asthma by salmeterol. *Lancet* 1990; 336: 1338-42.
 48. CHEUNG D, TIMMERS MC, ZWINDERMAN AH e col. 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.
 49. BHAGAT R, KALRA S, SWYSTVN VA e col. Rapid onset of tolerance to the bronchoprotective effect of salmeterol. *Chest* 1995; 105: 1235-9.
 50. RAMAGE L, LIPWORTH RJ, INGRAM CG e col. Reduced protection against exercise-induced bronchoconstriction after chronic dosing with salmeterol. *Respir Med* 1994; 88: 363-8.
 51. PALMER JBD, RICHARD KA, THOMPSON JR. Risks of salmeterol. *N. Engl. J. Med.* 1994; 331: 1341.
 52. BOULET LP. Long-versus short-action β_2 -agonists: implications for drug therapy. *Drugs* 1994; 47: 207-22.
 53. GROVE A, LIPWORTH BJ. Bronchodilator subsensitivity to salbutamol after twice daily salmeterol in asthmatic patients. *Lancet* 1995; 346: 201-6.
 54. GOVE A, Mc FARLANE LC, LIPWORTH BJ. Evaluation of the β_2 adrenoceptor agonist/antagonist activity of formoterol and salmeterol. *Thorax* 1996; 51: 54-8.
 55. LINDEN A, BERGENDAL A, ULLMAN A e col. Salmeterol, fenoterol, and salbutamol in the isolated guinea pig trachea: differences in maximum relaxant effect and potency but not in functional antagonism. *Thorax* 1993; 48: 547-53.
 56. WILLIAMS ME, GERVINO EV, ROSSA RM e col. Catecholamine modulation of rapid potassium shifts during exercise. *N. Engl. J. Med.* 1985; 312: 823-7.
 57. WOOLCOCK A, LUNDBACK B, RINGDAL N, JACQUES LA. Comparison of addition of salmeterol to inhaled steroids with doubling of the dose of inhaled steroids. *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* 1996; 153: 1481-8.
 58. ODDERA S, SILVESTRI M, TESTI R, ROSSI GA. Salmeterol enhances in vitro the inhibitory effects of dexamethasone on allergen-induced T-lymphocyte activation, partially suppressing the release of GM-CSF and TNF α (Abstract). *Eur Respir J.* 1994; 17 (suppl.): 468S.
 59. KALRA S, SWYSTON VA, BHAGAT R, COCKCROFT DW. Inhaled corticosteroids do not prevent the development of tolerance to the bronchoprotective effect of salmeterol. *Chest* 1996; 109: 953-6.
 60. MANN R. Drug Safety Research Unit-Southampton. Results of prescription event monitoring study of salmeterol. *B.M.J.* 1994; 309: 1018.
 61. PEARLMAN DS, CHERVINSKY P, La FORCE e col. A comparison of salmeterol with salbutamol in the treatment of mild-to-moderate asthma. *N. Engl. J. Med.* 1992; 327: 1420-5.
 62. BRITTON MG, EARNSHAW JS, PALMER JBD. A twelve month comparison of salmeterol with salbutamol in asthmatic patients. *Eur. Respir. J.* 1992; 5: 1062-7.
 63. LUNDBACK B, RAWLISON DW, PALMER JBD. Twelve month comparison of salmeterol and salbutamol as dry powder formulations in asthmatic patients. *Thorax* 1993; 48: 148-53.
 64. D'ALONZO GE. Efficacy of inhaled salmeterol in the treatment of asthma. *Eur. Respir. Rev.* 1995; 5 (rev 27): 128-32.
 65. FULLER R. Safety of salmeterol in the treatment of asthma. *Eur. Respir. Rev.* 1995; 27: 133-7.
 66. 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. *B.M.J.* 1993; 306: 1034-7.
 67. DEVOY MAS, FULLER RW, APLMER J. Are there detrimental effects of the use of inhaled long-acting β_2 -agonists in the treatment of asthma? *Chest* 1995; 107: 1116-24.