REV PORT PNEUMOL ill {2): 179-188

CONTROvERSIA

Agonistas Beta-2 de

prolongada, controversa·

JOSE PINTO MENDES••

RESUMO

Passando-se em revista os dados cientificos acerca dos agonistas beta de prolongada. afirma-se que eles nio cumprem o objectivo para que foram sintetizados - a reguJar como terapeutica de
0 facto de nio possuirem propriedades anti-inflamatorias e um

grande handicap ja que e esta a que se pretende para uma
terapeutica de fundo da asma.
Mais do que a interessaria que fossem capa.zes de limitar as consequencias das agress<ies agudas das vias aereas.
Contudo, verifica-se que tem o efeito de diminuir a em
a agressoes inalat6rias como as da metacolina, da histamina
ou do alergenio e o seu uso regular agrava a do
exercicio. Para alem disso, induz tolerincia ao efeito broncodilatador do Salbutamol.
Por isso, parecem limitadas as para o uso deste tipo de medicamentos, que nio deve em circunstincia alguma ser admioistra-do como monoterapia.
Se nas asmas ligeiras e moderadas encontramos facilmente outras eficazes, fica de pe, para alem da da asma nocturna,
a sua nas asmas de maior gravidade, como presumivel potenclador do papel dos corticosteroides.

Palavras-chave: Betamimeticos; asma.

Adaptayio escri1.1 de Confcrenc1a proferida em Novembro de 1996
no XII Congresso de Pncumologia (Porto)
• • Assisteate Haspita.lar Graduado do lmuoo-Alqologia. Sem¥0 de Pncumolog11 dos Hospitais da Universidade de Coimbra
Director-Professor Luis Oliveira.

Reccbido para 97.1.8

1997 Vol. m N" 2 179

REVJSTA PORTUGUESA DE PNEUMOLOGIA

ABSTRACT

On reviewing the scientific data on the long-acting beta-agonists, it is pointed out they do not meet the goals they were synthetized - the reguJar use as maintenance therapy.
The fact that they do not possess anti-inflammatory properties is a great handicap because that is exactely the aim of long-term asthma therapy. .
More than bronchodilation, one would be interested that long-acting beta-agonists couJd prevent the excessive airway narrowing under inbalatory agression. ffowever, 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 bronchooonstriction. Futhermore, they induce tolerance to Salbutamol bronchodilation.
The usefulness of this drugs seems, therefore, to be scarce. They should not, in any circunstance, 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 ci.entistas e clinicos nao se
cansaram de interpelar a indUstria farmaceutica com a necessidade premente de se sintetizarem agonistas
beta-2 de prolongada por via inalat6ria para
o tratamento da asma bronquica.
E que, perante uma que se exprime por
uma do calibre das vias aereas, a eficacia na de uma adequada permeabilidade bronqui-
ca com duas diarias de urn broncodilatador
dava garantias de uma boa dose-efeito e de uma
conveniente colabora9ao do doente numa terapeutica de
Perante tal e a 6bvia garantia da necessidade do seu consumo generalizado, muito trabalho e vultuosos investimentos se realizaram para
se chegar a sintese do do Fonnoterol e do
Bambuterol, a resposta desejada.
Mas os alcatruzes da nora da ciencia esvaziararn cedo demais as expectativas que outrora carregaram, de taJ !T!odo que o publico dos tao desejados fiumacos acabou por coincidir como estalar da polerni-ca sobre o uso clinico dos agonistas beta.
E uma questao de filosofia terapeutica, com inequi-

180

vocas consequencias praticas, que e a do porque de uma terapeutica de e disso se trata com os betamimeticos de longa actuayao ja que a sua capacidade broncodilatadora maxima s6 se exerce 1 0--20 minutos ap6s a sua
E uma terapel.!tica de fundo devera ter como objecti-vo a substituiyao de uma carencia estrutural, caso da insulina na diabetes, ou a interferencia correct ora sobre a fisiologia alterada, como sera uma
coromma. Se nao e possivel actuar a estes niveis, admite-se uma terapeutica regular visando as conse-quencias do vicio patogenico, porque causam risco permanente ou originam mil qualidade de vida. Neste ultimo caso, tudo muito certo se nao houver alteinativa e se com o mascarar dos sintomas nao se deixar de atender aos vicios originais ou se esta estrate-gia, s6 por si, nao trouxer ulteriores consequencias insanaveis.
Nesta perspectiva, a primeira que se pode colocar ao uso regular destes novos betamimeticos e a de que uma terapeutica de fundo na asma nao deve ser taJhada para manter os bronquios dilatados mas antes para prevenir a constriyao exagerada perante a agres-

Maryo/ Abrill997

AGONIST AS BETA-2 DE ACTUA<;AO PROLONGADA, MRDlCACAO CONTROVERSA

sao exterior. E s6 se conhece hoje uma maneira - combatendo a inflamavao que se julga ser a causa subjacente a todos os males.
No dia em que nos convencerem da eficacia dos betamimeticos no combate anti-inflamat6rio, estare-mos do outro 1ado da barricada e passaremos a aceita-·los como mais urna alternativa no tratamento patoge-nico da asma bronquica.
E a segunda reserva, que obriga a uma actuavao reflectida, resuJta das muitas que de todos os !ados chegam contra o abuso dos simpaticomimeticos por via inalat6ria.
Tanto nos basta para que fayamos convictamente o papel de acusador publico, se bern que no final desta exposivao tenhamos de colocar o necessaria ponto de born senso na no quotidiano de considera-s;5es cienti:ficas que algumas vezes poderiio ser especu-lativas e passfveis de contestayiio- em ciencia nada e de:finjtivo!
E vamos partir do uso regular dos betamimeticos de ac9ao curta, tentando demonstrar a sua inoportunidade na asma ligeira e moderada e colocando reticencias a sua administra9ao quotidiana na asma grave.
Se o leitor se convencer com a argumentavlio aduzida, s6 ficani com uma pergunta por responder, a de saber se os agonistas beta-2 de actuas;ao Jonga poderao ser objecto das mesmas acusay()es ou se, pelo contrario, nao podedio ter caracterfsticas farmacol6gi-cas impares que os tomem recomendaveis para uso regular.

BETA-2 DE CURTA ACCAO - desaconselhada
a regular nas asmas ligeiras
e moderadas

Sobre os betarrumeticos de curta duravlio nao colocaremos a acento tonico nos seus efeitos cardio-vascuJares (1) na sua influencia hipotetica na promoyao da nomeadamente atraves de urn aumento

na sintese das lgE (2) e nem entraremos pelo complica-do campo dos enanti6meros das moleculas do Salbuta-mol e do SaJmeterol (3).
Vamos, outrossim, ao encontro das razoes que

MarffO/ Abril 1997

conduziram a moda do seu uso regular em altas doses na asma, nos anos 70 e 80: urn efeito anti-intlarnat6rio, que nunca foi considerado suficiente mas que poderia justificar, pel a da libertayao de mediadores quimicos mastocitarios, uma maior tolenlncia as agressoes agudas da arvore bronquica (4).
Na realidade, urna furica dose de Salbutamol ou de TerbutaJinaaumentao limiar de reactividade bronquica a bistamina (s), a metacolina (6.7), ao AMP (6), ao exercicio (8) e, mesmo, ao alergenio (7.9,10).
0 facto de esta protec9ao ser mais forte em relavilo a.o AMP justificou a atribuiryao deste efeito a urna menor Iibertac;:ao de mediadores quimjcos, que ele consegue de forma majs selectiva a nivel dos mast6ci-tos das vias aereas (6).
Da1 a dizer-se que se conseguia com os betamimeti-cos urn melhor controlo da bjperractividade bronquica foi urn pequeno passo. lsto e uma verdadeira pescadi-nha de rabo na boca! A pergunta, como se demonstra a hi perreactividade bronqui.ca, responde-se que e pela positividade de um teste de metacolina, histamina ou outro. E a questao o que significa a positividade do teste de metacolina a todos e evidente que nao podeni deixar de ser uma b.iperrearividade bronquica.
Fica por definir o objecto da procurada
reportado ao metodo e este objectivado pelo olio definido. Parece urn jogo de pala\lras mas tentarei demonstrar que esta ambiguidade transporta interpreta-y()es perversas, como e o caso do tema que aqui nos ocupa, quando, por falta de definic;:ao biol6gica do conceito de hiperreactividade, fica ele dependente de circunstancias farmaco16gicas da substancia estimulan-te das vias aereas.

Vejamos como a propria broncodilata<;:ao, s6 por si, altera a resposta ao broncoconstritor malado na se-quencia 16gica de uma simples aJtera<;:ao no transporte das particulas dentro das vias aereas, sem que isso signifique necessariamente modjficada sensibilidade bronquica aos ageotes inalados.
Estudos, ja de 1978, de Ruffin (11), demonstram que a histamina depositada nos bronquios centrais provoca obstruc;:ao com doses 20 vezes menores em relac;:lio a uma deposic;:ao espalhada por toda a area

Vol m N"2 181

REVISTA PORTUGUESA DE PNEUMOLOGIA

respirat6ria central e periferica.
Por outro !ado, quanto maior a obstruyao tanto maior a central das particulas inaladas (12). Uma bronconstriyao provocada diminui a periferica das partJculas (13) e aumenta, por isso, a "hiperreactividade farmacol6gica" (PC20 metacolina, histamina, etc.). 0 inverso tambem sera verdadeiro. E este facto que interessa salientar- o diametro das
vias aereas influencia de modo drastico o resultado das provas que pretendem demonstrar a sua instabilidade funcionaJ. Se wna alterayao no calibre das vias aereas do asmatico pode ser influenciado pelo processo inflamat6rio subjacente, tarnbem pode ser condiciona-do por uma a1terayao pontua1 e dele desligada
E este sera o caso dos bronoodilatadores administra-dos por via inalat6ria. Chung, em 1992 (14), demons-trou, na 16gica do que atnis se escreveu, que a inalaviio de Salbutamol aumenta a deposiyao periferica das particulas inaladas. Leia-se ... aumenta o PC20 em provas de broncoconstriyao!
A seu tempo retiraremos as ilay()es desta deposiyao mais periferica das particulas, mas por ora apenas queremos saJientar que wna elevayao do PC20, seja de que estimuJante for, ap6s uma inalavao previa de betamimetico podeni nao significar mais do que uma a1terayao na fisiologia da respirayao e nao, necessaria-mente, uma dimlnuivao da resposta, clinicamente relevante,aos estimulos exteriores. Antes pelo contra-rio, tambem ai chegaremos!
Para alem disso, e de longa data conhecido o antagonismo funcionaJ dos agonistas beta-2 em relayao a metacolina e a bjstarnina, a nivel do s.inal de transduc-yaO intracelular(l s). Este facto, s6 por si, pode tam bern ajudar a explicar a aparente protecyao das vias aereas perante a estimulayao aguda com aqueles mediadores. lsto da ainda maior relevancia ao efeito de sinal oposto que OS betantimeticos Ocasionam em adrninis-trayao continuada, a perda progressiva da "protecyao" para a inalayao da metacolina (6,7), do alergenio (7,16) e para o exercicio (17) a medida que se prolonga a administrayao. Repare-se que, em relaviio ao exercicio, o uso regular de Salbut.amol ocasiona, mesmo, uma maior severidade da par ele provocada (17).

182

A administrayao simultanea de corticosteroides ao uso prolongado de agonistas beta-2 nao consegue evitar esta perda progressiva da toler!ncia aos estfmu-los agudos (1 s).
Esta maior susceptibilidade das vias aereas com a intervencao terapeutica betamimetica tambem e sugerida por Bell, em 1991 (19), ap6s ter verificado que, de um modo dependente de dose, a ina1ayao de Salbutamol aumentava a inclinacao da curva dose--resposta com a ina1aviio de histamina, facto reconbeci-do como indicador da labilidade das vias aereas perante agressoes exteriores.
pr6prios (16) estudamos a resposta do asmatico
ao alergenio, e verificamos, atraves de testes de provo-com DemUJtophagoidespleronyssinus, que todos
os asmaticos submetidos a 7 dias de adtrunistra<;:ao de Salbutamol, na dose diana de 800 J.1g, faziam reace(Oes bronquicas tardias, o que nao havia sucedido em teste realizado antes daquela terapeutica. E sabemos o significado da reacyao tarrua como modelo de intlanla-<;:ao cr6nica das vias aereas!
Este facto vern a ter agora grande repercussao na literatura internacional ap6s Cockcroft, em 1995 (18), ter obtido os mesmos resultados com urn protocolo nao muito diferente do nosso.
Repetidamente temos sugerido, desde 1989, que este achado se podera dever a uma maior penetrayao de aJergenio no pulmiio profundo, onde mais claramente tern lugar a reac<;:ao intlamat6ria do asmatico. Na vertente clinica, a ina1ayao repetida de pequenas doses de alergenios e irritantes em individuos sob terapeutica broncodilatadora pode levar, por este mecanismo, a uma maior inflamaviio das vias aereas.
Ainda recentemente Roquet (20) verificou que, mesmo sem aparente reacyao clinica a inala<;:ao repeti-da de pequenas doses de alergenio pode aumentar a resposta a metacolina Tam bern n6s demonstramos a eclosao de reac<;:Oes tardias, sem imediatas previas, com pequenas doses de alergenios (21)
Ao lado do tactor permeabilidade das vias aereas, o desaparecimento com o broncodilatador dos sinais clinicos de obstru<;:ao dos bronquios centrais, os mais alaonantes para o doente e para os que o rodeiam, tern

Vol.illW2 Marvo/Abril 1997

AGONIST AS BETA-2 DE ACTUACAO PROLONGADA, MEDICACAO CONTROVERSA

urn efeito excessivamente tranquUizador, agravado pelo facto conhecido de os betamimeticos diminuirem a capacidade de auto-percec;;ao dos sintomas (22). Dai o fiicil esquecimento dos cuidados de evicc;;ao dos agressores das vias aereas e do cumprimento das mac;;adoras, e aparentemente ineficazes, terapeuticas anti-inflamat6rias de fundo.
A consequencia e o atraso no recurso aos servic;;os de urgencia, ao mesmo tempo que a inflamayao se vai agravando sem por isso se dar.
Estas circunstancias podem ajudar a justificar os acbados de Sears, Taylor e colaboradores, em 1990 {23), de um agravamento da ventilat6ria e do aumento do nWnero de em asmaticos_queadministra-vam regularmentebetamimeticos, os que s6 os inaJavam esponidicarnente.
Caiu sobre estes autores o Carmo e a Trindadel As criticas respondem com a repetiyao do estudo, em 1993 (24), com todas as exigencias cientificas: estudo duplamente cego, cruzado, com urn elevado nfunero de parametros de avaliayao. Voltam a encontrar uma grande maoiria de casos de agravamen•o da asma com o uso regular do betamimetico.
Trabalho com as mesmas conclusoes (25) valeu a Van Schayck uma nao menos agressiva reacc;;ao aos metodos utilizados, contrapondo-se quase sempre resultados de sentido oposto.
autor, ao mesmo tempo que foi rebatendo os resultados dos seus opositores, empreendeu are-analise dos seus pr6prios dados (26) para tentar encontrar factores condicionantes do comportamento dos asmari-cos sob betamimelicos. Concluiu que o agravamento clinico tinba Iugar num grupo particular de asmaticos--alergicos, com capacidade broncodilatora.
No fundo, tambem esta conclusao favorece a teoria por n6s emitida - o agravamento (no nosso caso, o aparecimento da reacc;;ao tardia) e consequencia do efeito broncodilatador do agonista beta.
Taylor exprime bern a falta de 16gica patogeruca do uso de betamimeticos como terapeutica de fundo: uos agonistas beta-2 s§o apropriados, mesmo essenciais. para o tratamento dos ataques agudos severos ..... Contudo, o uso regular ou frequente de

Maryo/Abrill997

agonistas beta inalados como tratamento de manuten-c;;Ao da asma cr6nica e medicina de ontem" (27).

E controverso o uso regular de betamimeticos
na asma grave

0 primeiro motivo de controversia sobre o uso regular de agonistas beta na asma grave eo aparente anacronismo de recorrer a broncodiJatadores numa situa((ao onde a constric;;3o do musculo bronquico parece ter tao pouco significado.
Mas mais do que isso, o efeito bipocaliemizante dos agomstas beta nao e nada recomendavel numa situa<(8o onde se administtam frequentemente outros tarmacos como mesmo efeito (corticoides, teofilina). lmagine-se a consequencia sobre o automatismo cardiaco de uma hipocaliemia importante se a ela se adicionar uma hipoxemia, provavelmente agravada pelo efeito shunt que os simpaticomimeticos ocasionaml
Mas outro contratempo podemos estar a provocar. E que e hoje bern conhecido que doses elevadas de agonistas beta diminuem a actuayao anti-inflamat6ria dos corticoides end6genos e ex6genos por bloquearem a sua liga((ao aos receptores cel.uJares (28). Alguns casos de corticorresistencia clinica poderiio ter esta origem.
Em conclusao, na asma ligeira e moderada o uso regular de agonistas beta de curta acyao, nao sendo necessaria porque outros meios h!, apresenta riscos nao totalmente avaJiados nem inequivocamente de-monstrados mas que nao vale a pena correr.
Nas asmas graves, onde os males das terapeuticas sao muitas vezes os menores, aconselha-se ex'tremo cui dado com a vigiHincia dos doentes, se aquela opc;ao fortomada.

SERAO OS AGONIST AS BETA DE LONGA AC(:AO UM CASO PARTICULAR?

Em principia seria de pensar que medicamentos deste tipo teriam ampliados os efeitos colaterais, relativamente aos de actuac;;ao curta, devido ao seu efeito prolongado. Pelo menos em a taquicardia

Vol. m N02 183

REVJST A PORTUGUESA DE PNEUMOLOGIA

e ao tremor, os mais comuns na clinica, tal nao esta demonstrado.
A grande batalha inicial da do Salmeterol foi a da sua capacidade anti-inflamat6ria, expressa, nomeadamente, por na actividade de celuJas inflamat6rias e na secreyao de medjadores quimicos (29-33) que se traduziria numa melhoria do aspecto macrosc6pico da mucosa bronquica (34).
0 dado mais consistente e, porem, o facto de ele ser capaz de inibir parcialmente a resposta tardia com alergenio eo aumento da hiperreactividade bronquica dai resultante {35).
Contudo, nenhwn esrudo da lavado
bronco-alveolar ou da bi6psia de mucosa bronqwca consegue demonstrar aquela capacidade anti-inflamat6ria (36-40). Twentyman, urn grande fomentador daquela ilusao, tambem acaba por reconhecer que o efeito do Salmeterol sobre a tardia nao e mais do que o da broncodilatayao prolongada por 12 horas (41).
Mas, como os de acyao curta, os beta-2 de prolongada protegem, em dose t'mica, contra a bronco-provocada pela histamina (42), metacolina
(43,44), exercicio (45), dear frio (46) e alergenio (47).
S6 que tao depressa concede como a faz perder como continuar da perda imediata para uns, a partir da 3

3 dose ou do 3° mes para
outros (48.49). lsto para a histamina e a mel<!colina, mas o mesmo acontece em rela((ao ao exercicio- o uso regular de Salmeterol tom a maior a
ap6s esfor90 (so).
Nao menos importante e a verifica((!o de que o uso regular de Salmeterol reduz a resposta ao Salbutamol (51-53), situayao a saJientar pelo facto de este ultimo constituir uma medicayao de urgencia.
Este desenvolvimento de toleranc.ia ao efeito

broncoproteotor do Salmeterol, particularmente em ao exercicio, retira pde parte da razao de ser
desta medica((!o na sua pretensa para terapeu-
tica de fundo. E o mesmo se passarci. tudo o indica, com os outros agonistas de prolongada, pior estudados.
Vozes criticas deste tipo de sao tambem

184

as de Grove e Lipworth (54), confinnando trabalhos realizados anteriormente no animal (55) - verificam no homem que o Salmeterol eo Fonnoterol sao agonistas beta-2 incompletos. Em situa¢es de t6nus adrenergico alto (como a do exercicio), e nas de dos receptores beta-2 com Fenoterol, aqueles fannacos passam a ter wn efeito bloqueante beta semelhante ao do Propranolol.
Nao e possivel ainda avaliar as repercussoes clinicas deste estudo, mas seria importante conhecer as presumiveis oonsequencias a nlvel muscular daquele .agonismo incompleto. E que a reposiyao do potassio ,das celuJas musculares durante o esforyo depende da ,estimuJayao dos receptores beta-2 (56).
Urn campo onde os agonistas beta de longa actua-sao apontados como uteis e 0 do refor9(> da inter-terapeutica dos corticoides em asmas dificeis-
- em casos de actuayao insuficiente de corticoide inalado a de Salmeterol seria mais eficaz do que Q aumento da dose do esteroide (57).
Estudos ;n vitro parecem apoiar esta opyao, quando demonstram a capacidade do Salmeterol de interferir negativamente na activayao do linf6cito T (ss). Sao ainda poucos os estudos cientificos, nomeadamente clinicos, mas esta e uma opyao em aberto para estes novos simpaticomimeticos.
Contudo, tambem ha aqui motivos para se ir avan-((ando com cautela,ja que os corticoides inalados nao ,evitam a tolerancia ao efeito broncoprotector do Salmeterol perante estimulos agudos (59).
E sera que o uso a Iongo prazo do agonista beta de longa cooduz tambem a deterioral(ao clinica da asma? Eo que parece querer dizer urn estudo, de 1994, da DRUG SAFETY RESEARCH UNIT, de Sout-hampton (60): em 15.407 doentes, usando regularmente o Salmeterol ha mais de 12 meses, 59% tiveram de ser hospitalizados e 84,6% passaram a consumir mais corticoides. Mas este estudo tern incluido wna elevada percentagem de doentes graves e idosos.
No polo oposto, vanos trabalhos, desde 1991. tern tentado consagrar a do uso continuo e prolongado do Salmeterol (61-65}. Contudo, sao exa-mes retrospectivos onde nao ha urn criterio de

Vol. IDW2 Abril 1997

AGONIST AS BETA-2 DE ACTUA<;:AO PROLONGADA, MEDICA<;AO CONTROVERSA

de asmaticos nem a preocupac;:ilo de uma relativa unifonnidade a partida das situactoes clinicas.
E sera que a morte espreita quem faz reguJarmente um agonista beta de longa actua<(ilo? Um estudo post-
- marketing, da casa que sintetizou o Salmeterol, de 1993, assinado por Castle (?6), parece sugeri-lo. De entre os cerca de 17000 doentes que continuaram a administrar regularmente o Salmeterol durante urn ano, 12 vieram a morrer, 3 vezes mais casos do que no grupo que fazia regularmeote Salbutamol. Para esta conclusao apontarn 89,5% de probabilidades estatlsti-cas de nao ser obra do caso.

E, no ano seguinte, o tal estudo da DRUG SAF'ETY RESEARCH UNTf (59), revela, oaquele grupo de cerca de 15000 doentes administtando o Salmeterol nos 12 meses anteriores. wna mortalidade de 4, 7 II 000. 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 analise do estudo de Castle contestaodo o volume da casulstica, por insuficiente, e nao considerando os resultados tao aJannantes. Defende que, para aquela populac;:ao, uma mortalidade possfvel para aquele periodo de tempo seria a de I 0 individuos e, portanto, o nW:nero de 12 nao seria excessivo. Entao para que serviu a compara-com o Salbutamol, perguntamos nos?
Por outro lado, saJienta que uma conclusao cientitica a este respeito ex.igiria uma casuistica t:res vezes superior. Entiio porque apresentaram as conclusoes com um grau de probabilidade de erro de apenas I 0,5%? TambCm o trabaJho de Southampton (60) ni:io merece credito devido a elevada idade dos doentes e a gravidade dos casos seleccionados, num estudo que peca por ser multicentrico, levado a cabo por clinicos gerais.
As duvidas s6 poderao ser desfeitas quando se realizarem estudos de "follow-up" bern protocolados, em ve-z do que se tem feilo are hoje, avaliavoes retros-pectivas, geradoras de enonnes erros.
Se nao e possivel concluir com rigor que os agonis-tas de prolongada contribuem para o aumento da morbilidade da asma, e muito meoos para uma

maior morralidade, ha demasiados factos inquietantes

que justifiquem as maiores cautelas, ate porque o contrario tambem esta por provar.

DA TEO RIA A PRA TICA

Num momenta em que se fala de aumento da morbilidade da asma, e ate da sua mortaHdade em diversos paises, e quando se insinua que para isso contribui uma pratica clinica pouco criteriosa, importa que a plani tica9ao terapeutica se conduza segundo uma 16gica patogenica e urn respeito pelas caracteristicas individuais da doenya em cada asmatico.
E se a 16gica individual pode sugerir, oeste ou naquele caso, uma prolongada, para o que reunem condiv<>es excepcionais os betamimeticos de actua¥8o prolongada, o conhecimento da patogenia da doenva nao aconselha esta opyao se nao se con tern-pia simultaneamente o combate a intlamac;:ao das vias areas. Portanto, wn rotundo Nao ao uso prolongado de betamimeticos inaJados, sejam eles quais forem, em monoterapia.
Estes betamimeticos de longa actuavao, por consti-tuirem mais uma opyao, tern utili dade mas nao ocupam Iugar de relevo na nossa
Nas asmas ligeiras ou moderadas, os corticoides inalados, ou os orajs por curtos periodos, o aproveitar das propriedades anti-inflamat6rias da Teofilina e derivados eo uso pontual dos beta-2 de curta actuayao resolvem-nos praticamente todos os problemas. Tentar resolver ou prevenir periodos de instabilidade com o uso regular de agonistas beta de longa actuac;:ao associados a corticoides inalados e urn metodo caro que pode contribuir para uma adesao ainda mais baixa do doente que tern de duplicar a medicayao porvia inaJa to ria E parece 6bvio que comevara por abandonar o corticoide, que julga pouco eficaz, para ficar s6 com o broncodilatador que lhe proporciona imediatamente boa qualidade de vida. Por quanto tempo e que nao se sa be!

Com estas ressalvas a acudir sempre ao espirito, e aceitavel que asmaticos, sintomaticos apesar de doses de corticoides ioalados da ordem dos 8001-lg., possam beneticiar da adis;ao de Salmeterol ou de Formoterol.

Vol . .UJ N" 2 185

Contudo, se essa sintomatologia se exprime por severas, quer se adicione ou nao o betami·
metico, e obrigat6rio aumentar a dose de corticoides inalados ou introduzir estes estero ides por via oral. Nas asmas de maior gravidade a situayao pode mudar de figura, nilo s6 porque bA sugest!o cientifica de que nestes doentes os agonistas beta de tonga actuayao podem reforyar o papel dos corticoides inalados, mas ainda porque o doente conhece melhor a necessidade de cumprir a medicayilo e a utilidade do anti-inflamat6rio inalado.

E. inequivoca a actuayilo dos beta-2 de prolongada nos sintomas nocturnos da asma, enquanto estaemduvida uma outra indicayao que pareceria ser bern sua-a profilaxia, pelo uso regular, da asma de exercicio. Temos consciencia de que, talvez por uma excessi-va 16gica patogenica, esvaziamos 0 ambito das indica· yoes dos betamimeticos de actua9iio prolongada.

BIBLIOGRAF.IA

Mas pensamos que, enquanto resolvermos a conten· to com outros meios a situayilo de asmaticos que reclamam uma melhor qualidade de vida, e salutar partir·se de uma posiyiio como a nossa para uma analise individual da util:idade daqueles anti·asmaticos. E e nesta perspectiva que urge informar OS medicos com menor conhecimento dos problemas patogenicos da asma bronquica das reticencias, que gostariamos que fossem provis6rias, ao uso generalizado e irretlec-tido destes farmacos, que por al seve com consequen-cias dramaticas em alguns doentes que nos vao cbegan-do ao iotemamento hospitalar.
£ se sabemos quao cara ficou a sintese destes
medicamentos, tao repetidamente solicitados, nem por
isso poderemos deixar de combater a agressividade do
marketing de algumas casas cornerciais, com graves
vicios de infonnvao, que se abate sobre os grandes
prescriptores, os clinicos gerais.

I. MUGGE A. POSSELT D. REINER V e col Effects of 8. WOOLEY M. ANDERSON SO, QUIGLEY M Dwauon of protective effect ofterbuUIIine sulphate and cromolyn
sodium alone and in combination on exercise asthma
CheSt 1990; 97: 39-45.
2

3

4

5

6.

7.

186

P2-adrenoceptoragonists fenoterol and salbutimol on force
or conttacuon in isolated human ventricular miocardium
Kltn Wonchenschr. 1985; 63: 26·31.
COQUERET 0, DUGAS B, MENClA-HUERTA JM, 9 BRAQUET P. Regulation of lgE production from human
monuclear cells by P-2-adrenoceptor agonists. Clin. Exp Allergy 1995. 25: 304-11 1 o. WAINER IW Three dtmensional vtew of pharmacology.
Am J.Hosp. Pharm. 1992: 49 (suppl I): 54-58.
HOWARTH PH, DURHAM SR. LEETH. e col. Influence ofalbuterol, cromolyn sodtum and tpratropium bromide on
the rurway and ctrculaung mediator responses to allergtc bronchtal - provocation in asthma Am. Rev Resptr Dis 1 1 1985. 132 986-92.
VATHENEN AS. KNOX AJ. HIGGlNS BGe col. Re-bound increase tn bronchtal responsiveness after treatment 12. wtth mhaled terbutaline. Lancet 1988; I: 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. 13. COCK CROFT DW, MCPARLAND CP, BRITTO SA e
col Regular inhaled salbutamol and airway responstveness
to allergen. Lancet 1993; 342: 833-7.

MACHADO L, ST ALHEIM G, MALMBERG P Early and late asthmatic reactions, phystologtcal characterisucs Cltn. Allergy 1986; 16. 11-7.
LAl CKN. TWENTYMAN OP, HOLGATE ST The effect of an increase in inhaled allergen dose after mhaled rimiterol hydro bromide and the concurrence and magnttu-de of the late asthmatic response and the associa.ted chan-ges 10 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 tn the human airway Am Rev. Respr. Dts. 1978; 117. 485-92. LAUBE BL. SWIFr DL. WAGNERHN. The effect of

bronchial obstruction on central airway deposition of a saline aerosol in patients with asthma. Am Rev. Resptr
Dis. 1986: 133: 740-3.
SVARTENGREN M, PHD..IPSON K, L1NNMAN L. CAMNER P. Regional deposition of particles in human
lung after induced bronchoconstriction. Exp. Lung. Res.
1986; I 0: 223-33.

Vol. m N"2 Maryo/Abnl1997

AGONIST AS BETA·2 DE ACTUA<;AO PROLONGADA, MED1CA<;AO CONTROVERSA

14. CHUNG KF, JEY AS RING K, SNASHALL PD. Influence 28. ADCOCKIM, PETERS MJ, CROWN CRecollnteracti-
of airway calibre on the intrapulmonary dose and distnbun- ons between steroids and P1

- agonists in vitro. Bur. Respir.
on of inhaled aerosol in nonnal and asthmatic subjects. Eur J 1994; 7: 421-5.
Respir.J. 1988; I: 890-5. 29. DAHL R, PEDERSEN B, VENGE P. Bronchoalveolar
15. ARIENS EJ. Pharmacology of airway smooth muscle. In lavage studies Bur Respir. Rev. 1991; I: 272-5.
NADEL JA, PAWELS R, SNASHEL PO ecol eds.Bron- 30. JOHNSON B. The preclinical pharmacology of salmeterol:
ohial hyperrespons1veness, normal and abnormal control, non-bronchodilator effects. Eur. Respll'. Rev. 1991; 1: 257-60.
assessment and therapy Oxford, England. Blackwell 31 StiTCHERS PR. V ARDEY CJ, JOHNSON M. Salmete-
Scientific 1987: 7: 22. rol a potent and long acting mhibator of inflammatory
16. PINTO MENDES JA, SEGORBE LUIS AJ, TODO-BOM mediator release ITom human lung. Br. 1. Phannacol. 1991;
AM e col. asmaticas tardias. simpaticomimencos 104 672-6.
e hiperreactividade bronquica Via Pneumol6gica 1991, 1. 32 SANJAR S. MC CABE PJ, HUMBLES AH. Inhibiuon by
57-64. salmeterol of antigen-induced eosinophil acumulauon in
17 INMAN MD, O'BYRNE PM. The effec1 of regular gumea-pig lung. Eur Resp1r. J. 1991; 4: 2005.
inhaled albuterol on exercise-induced bronohoconstriction. 33 WHELAN CJ, JOHNSON M Inhibition by salmeterol of
Am. 1. Respir. Cri CareMed. 1996: 153: 65-9 mcreased vasccular pem1eability and granulocyt.eacumula·
18. COCKCROFT OW, O'BYRNE PM. SWYSTUN VA e uon an gu1enea pag lung and skin, Br J. Pharmacol. 1992;
col Regular use of anhaled albuterol and the allergen-

lOS 831-8

mduced late asthmatic response 1. Allergy C!Jn lmmuno- 34 DAHL R., PEDERSEN B. The mfluence of Inhaled
logy 1995; 96· 44-9. salmeterol on bronchial inflammauon, A bronchoalveol.ar
19 BEL EH. ZWINDERMAN AH. TIMMERS MC e col lavage study in patients with bronchial asthma Eur. Respir.
The protective effect of a beta-2 agonLSt agamst excessive Rev 1991; l. 217-85.
airway narrowing an response to bronchoconstnctor stJmuh 35 TWENTYMAN DP. FINNERTY JP, HOLGATE ST The
in asthma and chronac obstructwe d1sease. Thorax 1991, effec1 of inhaled salmeterol on the a.llergen-induced late
46: 9-14. asahmatic response (LAR) and increase in histam1ne
20. ROQUET A, IHRE E, HALLDEN G. E col. Induction of responsiveness. Eur. Respir. J. 1990; 3: 225S-226S
bronchial hyperreactivity by repeated low dose allergen 36. ROBERTS JA. BRADDING P. WALLS AF e col The
exposure(Abstmct) Allergy 1996,51 (Suppl.) 89 effect ofsalmeterol xinafoatethempyon lavage findings.1n
21 AL.ENDOURO P, TAVARES MB. PINTO MENDES JA asthma Am Rev Resp1r. Dis. 1992: I45: A418.
e col. What relauonsrup between unmediate and late 37. ROBERTS JA. BRAD DING P, WALLS AF e col. The
reactions to allergen? (Abslract) AC·L News 1994; mfluence of salmeterol xinafoate on mucosal inflammation
(Suppl.). 403 1n asthma. Am Rev. Respir. Dis. 1992; 145. A418.
22 BARNES PJ Poorly perceived asthma Thorax 1992, 47 38. ADCOCK 1M. PETERS MJ, CROWN CR e col. lntemcu-
408-8 ons between steroids and P2

-agonists in vitro. Eur Resp1r.

23 SEARS MR. TAYLOR DR, PRJN CG e col Regular J 1994; 7: 421S.
inhaled P-ag011ist treatment In bronchial asthma Lancet 39. GARDINER PV, WARD C, BOOTH He col. Effect of
1990, 336. 139 I -6. e1ght weeks of treatment with salmeterol on bronchoalveo-
24 TAYLOR DR. SEARS MR. HERBlSON GP e col lalar lavage mflammatory indices in asthmatics. Am 1
RCb.JUiar 1nbaled P-agorust in asthma: effects on exacerbau- Respir. CnLCareMed. l994; 150: 1506-11.
on and lung function: Thorax 1993, 48: 134-8. 40. PIZZICI-DNI MMM, KIDNEY JC, WONG B JO e col
25 VAN SCHA YK CP, DONPEUNG E, VAN FIERW AAR· Effect of salmeterol compared with beclomethasone on
DEN CLA e col Bronchodilator treatmeut m moderata allergen-induced asthmatic and inflammatory responses
asthma or chronic bronchitis: continuous or on demand? A Eur Resp1r J 1996; 449-55.
randomized controlled srudy. B M J 1991. 303. 1426-31 41 TWENTYMAN OP, HOLGATE ST Reversibility of the
26 VAN SCHA YK CP, CLOOSTERMAN SGM, HOFLAN- aJlergen provoked lateasthmauc response by an mhaled 2-
DID e coL How detrimental is chronic use ofbronchodila- adreno-ceptor agonist Clin..Exp. Allergy I 994; 24: 245-9
tors in asthma and chronic obstructiVe pulmonary disease? 42. GONGORAHC, WISNIEWSKJ AFZ, TAITERSFIELD
Am. J. Respir. CriL Care Med 1995; 1.51. 1317-9. AE A single-dose comparison of inhaled albuterol and twO
27 TAYLOR DR. SEARS MR Regular beta-adrenergic fomtulations ofsalmeterol on airway reactivity in asthmatic
agonists.Evidence, not reassurance, is what IS needed .

subJects. Am. Rev Respir. Dis. 1991, 144: 626-9.
Chest 1994; I 06: 552-9. 43. RABE KF, JQRRES R, NOWAK D c col. Comparison of

Mar9Q/Abril 1997 Vol lll N" 2 187

REVlST A PORTUGUESA DE PNEUMOLOGlA

the effects of salmeterol and form otero! on airway tone and 56. WILLIAMS ME, GERVINO EV, ROSSA RM e col.
responsiveness over 24 hours in bronchial asthma Am. Cate<Jholamine modulation of rapid potassium shifts dunng
Rev. Respir.Dis, 1993: 147: 1436-41 exercise N. Engl. J. Med. 1985; 312:823-7
44. VERBERNE AAPH, HOP WCJ, CREEYGHTON RWG 57. WOOLCOCK A, LUNDBACK 8, RlNGDAL N, JAC-
e col. Airway responsiveness after a single dose and dunng QUES LA. Comparison of addition ofsalmeterol to mhaled
4 months of treatment with salmeterol in asthmatic chidren steroids with doubling of the dose of inhaled steroids Am
(Abstract) Am. J. Respir. Crit Care Med. 1994, 149 J Respir Crit. CareMed. 1996; 153: 1481-8.
A349. 58 ODD ERA S, SIL VESTRJ M, TESTJ R. ROSSI GA
45 SCHANNING J, VII..SVIK J. HENRlKSEN AH, BRATTEN Salmeterol enhances m vatro the inhabitory effects of
G. Efficacy and duration of salmeterol powder an halation in dexamethasone on allergen-anduced T -lymphocyteacuvati-
proteCting against bronchoconstnction Ann on, partially supressing the release ofGM-CSF and TNFcx
Allergy Asthma lmmuno1 1996; 76 57-60 (Abstract) Eur Respar J 1994: 17 (suppl.); 468S
46 MALO JL, GHEZZO H, TRUDEAU C e col. Salmeterol, 59 KALRA S, SWYSTON VA, BHAGAT R, COCKCROFT
a new •nhaled beta-2 adrenergic, has a longer block1ng OW. Inhaled corticosteroids do not prevent the develop-
effect than albuterol on hypervenulation-mduced broncho- ment of tolerance to the bronchoprotective effect of
constncuon. J. Allergy Chn Immunol 1992, 89· 567-74 salmeterol. Chest 1996. I 09 953-6
47 TWENTYMAN OP. FINNERTY IP, HARRTS A e col 60 MANN R Drug Safety Research Unit-Southampton
Protecilon agamst allergen-induced asthma by salmeterol Results of prescription event monitoring study ofsalmete-
Lancet 1990, 336. 1338-42. rol B M.J 1994:309· 1018.
48 CHEUNG 0, TIMMERS MC, ZWINDERMAN AH e 61 PEARLMAN OS, CHERVINSKY P, La FORCE ecol A
col. Long-term effect.s of a long-acung P2-adrenoceptor companson of salmeterol wtth salbutanJolm the treatment
agonist, salmeterol, on atrway responstveness in pauents of mild-to-moderate asthma. N . .Engl. J Med. 1992:327:
wtth mild asthma N. Engl. J Med 1992, 327· 11 98-1203 1420-5.
49 BHAGAT R. KALRA S. SWYSTVN VA e col Rap1d 62 BRITTON MG, EARNSHAW JS, PALMER JBD A
onset of tolerance to the bronchoprotective effect of twelve month companson of salmeterol with salbutamol 111
salmeterol. Chest 1995, I 05. 1235-9 asthmatic patients. Eur Respir. J 1992; 5: I 062-7
50 RAMAGE L, UPWORTH RJ, INGRAM CG. e col. 63 LUNDBACK 8, RAWLISON DW, PALMER JBD
Reduced protection agamst exercase-1nduced bronohocons- Twelve month compansoo ofsalmeterol and salbutamol as
tricnon after chrome dosmg Wlth salmeterol Resp1r Med dry powder formulauons m asthmauc pauentS Thorax
1994, 88 363-8. 1993, 48• 148-53.
51 PALMER JBD, RlCHARD KA, THOMPSON J.R Rtsks 64 D' ALONZO GE. Efficacy of inhaled salmeterol in the
of salmeterol N Engl J Med 1994, 331·1341 treatment of asthma. Eur Respir Rev. 1995, 5 (rev 27)
52 BOULET LP Long-versus short-acuon· P2-agonastS·

128-32

1mphcat1 ons for drug therapy. Drugs 1994; 47:207-22. 65 FULLER R. Safety of salmeierol in the rreatment of
53 GROVE A. LlPWORTH BJ. Bronchodilator subsenstllvlty asthma Eur Respir Rev 1995: 27· 133-7
to salbutamol after tWlce daily salmeterol 1n asthmauc 66 CASTLE W. FULLER R, HALL J, PALMERJ. Serevent
patientS Lancet 1995: 346· 201-6 nanonw1de surve11lance study: companson of salmeterol
54 GOVEA, Me FARLANE LC, LIPWORTH BJ EvaJuau- with salbuuunolm asthmauc pauenrs who require regular
on of theP2 adrenoceptor agomst/antagonist acuv•ty of bronchodalator treatmenL B.M.J. 1993;306.1 034-7
formotcrol and salmeterol Thorax 1996. 51 54-8 67 DEVOY MAS. FULLER RW. APLMER J Are there
55 UNOEN A, BERGENOAL A. ULLMAN A e col detrimental effects of the use ofmhaled long-acung P2·
Salmeterol, fenoterol, a.nd sa.Jbutamoltn the 1solated gumea agonists 1n the treatment of asthma? Chest 1995, I 07
pig trachea: differen ces m maximum relaxant effect and 1116-24.
potency but not m fucuonal anta,gomsm Thorax 1993, 48
547-53

188 Vol. Ill N"2 Mar9o/Abn11997