



ARTIGO DE REVISÃO

Broncodilatadores na asma: contornando controvérsias*Bronchodilators in asthma: Bypassing controversies***Nelson Augusto Rosário Filho*****Resumo**

As drogas broncodilatadoras são utilizadas no tratamento da asma com o objetivo de reverter a obstrução das vias aéreas, especialmente por via inalatória nas crises. A monoterapia contínua com β_2 adrenérgicos pode aumentar a hiperreatividade, uma vez que não atuam sobre o processo inflamatório.

O aumento da mortalidade e da morbidade por asma foi ligado ao consumo crescente de β_2 -agonistas.

As investigações epidemiológicas demonstram uma associação, mas não relação de causalidade.

Até que as controvérsias sejam esclarecidas, os β_2 devem continuar sendo usados para alívio da crise aguda de asma, na prevenção da asma por exercícios físicos e no tratamento de manutenção como medicação de apoio eventual. No caso de β_2 de ação prolongada, pode ser usado regularmente na asma moderada e grave.

O uso diário e contínuo de β_2 de ação curta por via inalatória e resposta insuficiente, com aumento do número de inalações na crise aguda, devem alertar o médico para a necessidade de medidas terapêuticas antiinflamatórias.

J. pediatr. (Rio J.). 1996; 72(5):281-286: asma, β_2 agonistas, broncodilatadores.

Introdução

A asma é definida como uma doença respiratória crônica com as seguintes características: 1) obstrução reversível (em alguns pacientes incompleta); 2) inflamação das vias aéreas; 3) hiperreatividade à uma variedade de estímulos; 4) participação de mastócitos, linfócitos e eosinófilos¹.

A inflamação é responsável pela hiperreatividade e contribui, com o espasmo de músculos lisos, para a obstru-

Abstract

Inhaled bronchodilators are used in acute asthma for relief of airway obstruction. Continuous monotherapy with β_2 adrenergic can increase hyperresponsiveness because these drugs do not control inflammation.

Asthma mortality and morbidity have been related to an increased β_2 -agonists use. Epidemiologic data however do not show a cause/effect relationship. Until controversies are cleared on, β_2 -agonists should be used for relieving acute asthma attacks, for preventing exercise-induced bronchospasm and eventually on an as needed basis. Long acting β_2 -agonists can be effective in moderate/severe asthma.

Daily short acting β_2 use by inhalation, a partial clinical response and its overuse in acute asthma suggest the need for antiinflammatory treatment.

J. pediatr. (Rio J.). 1996; 72(5):281-286: asthma, β_2 -agonists, bronchodilators.

ção das vias aéreas. O alvo do tratamento é, portanto, o processo inflamatório². A recomendação atual de diversos consensos internacionais, inclusive o brasileiro, é colocar o cromoglicato como agente antiinflamatório de primeira escolha para a asma persistente leve e moderada da criança^{1,3}.

A monoterapia contínua com drogas broncodilatadoras pode acentuar a hiperreatividade, uma vez que elas não interferem na inflamação^{4,5}. Isso tem gerado controvérsias e debates, que levaram à reavaliação da eficácia e segurança dessa forma de terapêutica. As evidências dividem as opiniões e mais pesquisas são necessárias para esclarecer as divergências atuais^{5,6}.

* Professor Adjunto - Doutor, Departamento de Pediatria - UFPR. Especialista em Alergia e Imunologia pela Universidade do Estado de Nova York, Buffalo, E.U.A.

Teofilina

Apesar de tradicionalmente ser usada para a broncodilação, a teofilina tem ação inferior à dos β_2 -agonistas e oferece pouca melhora adicional ao uso vigoroso de β_2 por via inalatória. Numerosos estudos documentaram o valor da teofilina quando utilizada como agente terapêutico para a asma crônica⁷. Não há dúvida de que os corticosteróides, especialmente por via inalatória, são os mais potentes antiinflamatórios para as vias aéreas^{4,8,9}. No entanto, vários estudos recentes indicam que a teofilina atenua a resposta inflamatória à inalação de alérgenos^{10,11}.

Em provas de provocação por inalação de alérgenos, a teofilina em formulação de liberação prolongada e dose única diária foi tão eficaz quanto o cromoglicato por aerossol dosificador quatro vezes ao dia em atenuar a resposta das vias aéreas à inalação de antígeno¹². A proteção obtida com esses tratamentos é modesta quando comparada com resultados de estudos semelhantes com corticóide inalatório ou com outras formulações de cromoglicato que dispensam doses maiores da droga aos pulmões do que a utilizada. O mecanismo de ação da teofilina na resposta de fase tardia parece estar relacionado a efeitos antiinflamatórios, e não à ação broncodilatadora ou à inibição da liberação de mediadores químicos pelos mastócitos¹³.

Um estudo em adultos demonstrou que a teofilina interfere na resposta asmática tardia após inalação de alérgenos e diminui a hiperreatividade¹¹.

Pacientes com asma leve tratados com teofilina, mesmo em doses que nem sempre atingiam concentrações séricas de 10 mcg/ml, obtiveram resultado comparável à beclometasona no controle da asma crônica¹⁴.

Em pacientes com asma leve, o cromoglicato é tão eficaz quanto a teofilina¹⁵. Porém, em casos de asma grave, é menos eficaz em suprimir a tosse crônica, a asma induzida por exercícios e não oferece benefício adicional em corticoides dependentes^{7,16}. O cromoglicato é mais caro que a teofilina e só pode ser usado por via inalatória. Em crianças menores, obriga a recorrer a nebulizadores para veiculação da droga ou ao auxílio de espaçadores no caso de aerossol.

Portanto, a teofilina é a única droga com ação broncodilatadora e antiinflamatória; suprime sintomas noturnos; melhora a tolerância aos exercícios; diminui a necessidade de corticóide nas crises e permite redução na dose de corticóide em casos crônicos^{1,7}, além de efeito clínico adicional quando administrada com corticóide inalatório¹⁷. As vantagens e desvantagens do tratamento com teofilina, bem como de outras alternativas antiinflamatórias como o cromoglicato dissódico e corticosteróides, devem ser consideradas com os pacientes e os pais^{7,18}.

Quando a dose de teofilina é ajustada lentamente, mesmo sem a monitorização dos níveis séricos, a maioria das crianças tolera muito bem a droga. Não devemos esquecer que nos serviços públicos, muitas vezes é a única alternativa disponível para o tratamento de manutenção da

asma para crianças com idade acima de 1 ano. Por isso, contrariando "consensos" de países desenvolvidos, a teofilina deve permanecer em lugar de destaque na terapêutica da asma, até que outras opções estejam ao alcance da população desfavorecida deste país.

Para Hendeles, a teofilina não deveria ser classificada como broncodilatadora junto com agentes adrenérgicos e anticolinérgicos, mas colocada em uma categoria como agente antiasmático com ambas as propriedades, antiinflamatória e broncodilatadora¹².

β_2 -Adrenérgicos

As crises agudas de asma devem ter tratamento inicial com β_2 -agonistas por via inalatória por meio de nebulização com compressor de ar, por aerossóis dosificadores ou por inaladores de pó seco^{19,20}. A via inalatória é preferível em razão de depositar a medicação em seu local de atuação nos pulmões, com doses menores e menos efeitos colaterais do que a terapêutica por outras vias de administração, inclusive a parenteral²⁰.

O uso regular de agentes β_2 -adrenérgicos no tratamento da asma crônica é acompanhado de controvérsias desde sua introdução na década de 40. Um aumento gradual na mortalidade por asma em vários países foi ligado aos β_2 -agonistas. Verificou-se um aumento no número de internações por asma, paralelamente ao aumento nas vendas de medicamentos para asma^{21,22}.

Um estudo do tipo caso-controle levado a efeito no Canadá com mais de 12.000 asmáticos verificou morte ou quase óbito associados ao uso excessivo de β_2 -agonistas²³. Este e outros estudos epidemiológicos na Nova Zelândia, Austrália e Inglaterra levantaram preocupação com o uso regular de β_2 -agonistas²¹.

A monoterapia contínua com β_2 -agonistas pode aumentar a resposta brônquica à inalação de metacolina ou histamina em alguns pacientes. Esse aumento da hiperreatividade é observado após 4 semanas de uso e a magnitude varia, mas, em geral, fica em torno do dobro na dose do agente broncoconstritor e persiste por 3 dias após cessar o tratamento^{5,6}.

Esse aumento não é necessariamente acompanhado de piora na função pulmonar ou no aumento de sintomas. Deve ficar claro que o aumento da hiperreatividade brônquica não tem conseqüências clínicas para a maioria dos pacientes⁶.

Uma possibilidade para explicar esse fenômeno é o fato de a broncodilação pelo β_2 permitir uma penetração maior de alérgenos nas vias aéreas, levando a reações asmáticas tardias e, conseqüentemente, ao aumento da hiperreatividade.

Há uma hipótese de que, pelo fato de estabilizar os mastócitos, esses compostos interferissem com a ação antiinflamatória da heparina²⁴. Apesar de interessantes, são puramente teóricas, sem dados científicos para emba-

sá-las, e são contrariadas pelo fato de outras drogas broncodilatadoras como a teofilina não se associarem à piora da asma e nem cromoglicato ou nedocromil, por inibirem a degranulação de mastócitos, acentuarem a inflamação da asma²⁵.

Outros mecanismos explorados incluem taquifilaxia (tolerância) ao efeito dos β -agonistas, agravamento da hipoxemia, cardiotoxicidade pela hipoxemia e hipocalcemia, toxicidade do gás propelente e broncoespasmo paradoxal²².

Uma proposta que recebeu impulso recente é baseada na natureza isomérica dos simpatomiméticos. Todos os β_2 -agonistas são compostos de mistura igual de dois enantiômeros, rotulados de R (*right* = direito) e S (*sinister* = esquerdo), isto é, a molécula existe como duas imagens de espelho. Os enantiômeros teriam atividade farmacológica distinta: a forma inativa (distômero) e a ativa que estimula o receptor β_2 (eutômero). No caso do salbutamol, que é a droga mais estudada, o S-salbutamol seria o responsável pela hiperreatividade. O R-isômero, ativo no receptor β_2 , é metabolizado mais rapidamente, o que resultaria em acúmulo do S-isômero nos tecidos²⁶. A eliminação do distômero, por ser inativo, e a purificação do isômero R contornariam o efeito secundário, melhorando a potência broncodilatadora²⁷.

A preocupação com o uso diário de β_2 -agonistas é baseada em estudo duplo-cego, controlado com placebo e cruzado, que demonstrou piora da asma e acentuação da hiperreatividade brônquica em pacientes que usavam β_2 inalado 4 vezes ao dia, ao contrário de quando recebiam a mesma droga ocasionalmente, caso a necessitassem²⁸. Infelizmente, esse artigo apresenta somente a porcentagem de pacientes demonstrando alterações nos parâmetros avaliados e não informa dados objetivos essenciais sobre sinais, sintomas, quantidade de medicação usada e função pulmonar, o que não permite validar as conclusões dos autores²⁵.

Por outro lado, há evidência de que o tratamento regular com β_2 de ação curta, por tempo de até 22 meses, não aumenta a hiperreatividade nem piora a asma^{29,30}. Pelo contrário, as exacerbações da asma ocorreram em menor número quando os pacientes usavam regularmente a medicação. Isso contraria a hipótese de que o tratamento regular com β_2 -agonistas dificulta o controle da asma, e a controvérsia fica estabelecida. Como complemento à terapêutica antiinflamatória adequada, doses menores podem ser recomendadas, e não há necessidade de broncodilatação máxima³¹.

Uma análise criteriosa dos trabalhos revela a falta de dados objetivos que demonstrem acentuação da asma por aumento da sensibilidade das vias aéreas, e as reduções de PC_{2O} eram pequenas e só observadas após 1 ano de tratamento²⁵.

A responsividade das vias aéreas à inalação de alérgeno em broncoprovocação aumenta em dobro com o uso regular de salbutamol. Estudo em asmáticos atópicos com

salbutamol durante uma semana, 200 mcg 4 vezes ao dia, verificou aumento da resposta imediata mas, em maior grau, aumento da resposta tardia à inalação de alérgeno, sugerindo que a associação do uso regular de β_2 -agonista com exposição ao alérgeno pode causar maior inflamação das vias aéreas do que a exposição isolada ao alérgeno³².

Pacientes com asma leve, estável e sem estar usando medicação antiasmática receberam quatro tratamentos de uma semana de placebo, salbutamol 200, 400 e 800 mcg/dia com períodos de "wash out". Após os tratamentos, os pacientes eram submetidos à prova broncodilatadora com 200 mcg de salbutamol, provocação com metacolina, verificação de modificações na dose de metacolina após o broncodilatador e provocação com alérgeno. Aumento significativo na resposta das vias aéreas ao alérgeno ocorreu somente com as doses maiores do que 800 mcg/dia. Tolerância ao efeito broncoprotetor do salbutamol foi observada em todas as três doses de salbutamol³³. Isso confirma os achados prévios de quase dobrar a responsividade ao alérgeno após uso regular de salbutamol por 1 semana³².

Em outro estudo com monitorização diária do pico de fluxo expiratório e de sintomas diurnos e noturnos, o uso regular ou o uso por demanda de β_2 -agonistas não tem efeito prejudicial ao asmático quando em conjunto com corticosteróides por via inalatória³⁴ ou pode até melhorar o controle da asma³⁵. Ambos os estudos são de curta duração, não há informação de doses utilizadas e têm algumas deficiências apontadas por Sears e Taylor, o que invalidaria as conclusões³⁶.

A maioria dos β_2 -agonistas disponíveis são seletivos para os receptores β_2 -adrenérgicos nas doses recomendadas. O início de ação é rápido e dura cerca de 4 horas. A seletividade pode ser perdida quando doses altas são empregadas; quando são administrados por via oral ou parenteral, ao invés da via inalatória; ou na presença de hipoxemia³⁷.

O efeito broncodilatador de diferentes β_2 -agonistas, em doses semelhantes, não mostra superioridade de um sobre os outros, em situação clínica de broncoconstrição ou experimental, no broncoespasmo provocado pela metacolina¹⁹.

A resposta broncodilatadora é dose-dependente. Doses cumulativas seriadas de salbutamol em aerossol até 1,5 mg demonstram que a ação broncodilatadora é notada com 0,1 mg, mas atinge efeito ótimo entre 0,3 e 0,6 mg, sem alterar a frequência cardíaca e a pressão arterial³⁸. Para um benefício maior do aerossol é importante o seu uso correto, e a técnica de aplicação deve ser verificada periodicamente para corrigir possíveis falhas de terapêutica.

β_2 -Agonistas de longa duração

Formoterol e salmeterol são novos β_2 -agonistas cuja ação dura até 12 horas. Além de broncodilatação significativa, protegem de estímulos broncoconstritores, como os

representados por exercícios físicos, alérgenos, metacolina e histamina, e são excelente alternativa para pacientes com asma noturna³⁹⁻⁴⁰.

O salmeterol por aerossol dosificador tem ação que se inicia entre 30 e 60 minutos e é semelhante à da apresentação em pó seco pelo "rotadisk". Após 9 horas, metade dos pacientes mantém broncodilatação pelo aerossol e 38% pelo pó seco⁴¹.

Estudo em crianças asmáticas submetidas à provocação com metacolina mostrou que a inalação prévia de salmeterol na dose de 50 mcg protegia da broncoconstrição pela metacolina por até 12 horas. O efeito era superior ao da mesma droga na dose de 25 mcg e ao do salbutamol 200 mcg, cuja ação não ultrapassou 4 horas⁴². Os resultados devem ser interpretados com cautela em relação à hiperreatividade brônquica, pois refletem mais o papel de broncodilatação efetiva do que o de bloqueio da hiperreatividade⁶.

O salmeterol é o agente preferido quando se usa β -agonista como medicação de manutenção para asma crônica. Vários aspectos relacionados à tolerância ao efeito farmacológico do Salmeterol têm sido levantados em vários estudos: perda da prevenção à asma por exercício, diminuição da proteção à inalação com metacolina e à broncoconstrição induzida por alérgeno e maior risco em idosos.

No entanto, essas ações não são acompanhadas por diminuição do efeito clínico com o uso contínuo²¹. Pelo contrário, o salmeterol teria efeito aditivo importante para pacientes não controlados com doses convencionais de corticosteróides inalados.

Portanto a prescrição do salmeterol pode associar-se à diminuição da eficácia com o tempo de uso e com riscos potenciais com doses excessivas⁴³.

Outro aspecto controverso com o uso contínuo de broncodilatadores β 2-adrenérgicos e teofilina é apontado no estudo tipo caso-controle de Spitzer et al.²³: a associação da asma com maior mortalidade. Porém, como os controles não tinham diagnóstico confirmado de asma e não foram pareados pela gravidade da asma com os casos, o uso de mais medicação poderia ser o reflexo de maior gravidade da doença, e daí a relação com o aumento de mortalidade neste grupo⁵. Além disso, foi supervalorizado o risco aumentado de morte por asma, o que outros consideraram insignificante⁴⁴.

Apesar da discordância sobre a força da associação com óbito, e se essa associação é efeito da classe ou confinada a um dos β -agonistas, é unânime que essa associação existe quando se consideram altas doses e uso excessivo dos β 2 inalatórios. O desafio científico no momento é descobrir se essa associação é resultado do efeito da droga ou simplesmente reflete maior necessidade de broncodilatadores por asmáticos de maior gravidade⁴⁵.

Esta investigação epidemiológica demonstra uma associação, mas não relação de causalidade. As doses usadas por via inalatória eram muito menores que as doses admi-

nistradas por via oral e, no entanto, mais letais. Deve-se considerar ainda que as doses usadas nas nebulizações com compressor de ar, superiores muitas vezes às usadas por aerossol, não estão associadas à mortalidade aumentada por asma. Em São Paulo, a despeito do aumento no consumo de β 2-agonistas em aerossol, não havia associação com aumento na mortalidade por asma⁴⁶.

É evidente que mais estudos são necessários para se entender a relação entre a terapêutica broncodilatadora, especialmente com aerossóis de β 2-agonistas e aumento da morbi-mortalidade da asma. Também são necessários estudos que se estendam aos β 2 de ação prolongada de nova geração.

A relação de causa-efeito não está provada e, se há risco, deve acompanhar a potência da droga⁶. No entanto, essa associação pode ser explicada pelo fato de que a asma grave e não controlada (o fator preditivo mais poderoso de morte) é acompanhada pelo uso excessivo de β 2-agonista.

Na opinião de Cockroft, a piora da asma e o possível risco de aumento na mortalidade, entre outros fatores, se deve à falsa sensação de segurança com o uso de aerossóis, o que na crise aguda leva o paciente a abusar da medicação, retardar a procura ao médico, e com isso, retardar a instituição de tratamento mais apropriado, como por exemplo, a introdução de corticóides⁶.

Considerações finais

Uma recomendação bem conhecida deve ser lembrada: se o paciente está bem com o uso de β 2-adrenérgicos, não há necessidade de substituí-los. Se não há controle da asma apesar da terapêutica, inclusive com corticóides, deve ser excluída a possibilidade de reação adversa aos β 2-agonistas⁹.

Até que os vários aspectos controversos sejam esclarecidos, algumas observações sobre o uso de β 2-agonistas por via inalatória devem ser consideradas^{5,37}:

- 1) são os mais eficazes broncodilatadores para alívio da crise aguda de asma por via inalatória e via parenteral;
- 2) são úteis na prevenção do broncoespasmo quando usados 15 minutos antes dos exercícios físicos;
- 3) no tratamento de manutenção devem ser prescritos como uma medicação de apoio, para alívio da broncoconstrição ocasional; o uso contínuo e diário de β 2-agonistas deve alertar para a necessidade de terapêutica antiinflamatória. Por exemplo, o paciente que usa β 2 3-4 vezes ao dia ou adquira um tubo novo por mês, merece atenção, pois indica que a asma é grave;
- 4) no tratamento da asma moderada/grave, o salmeterol pode ser usado regularmente. Pelo efeito prolongado, é uma opção broncodilatadora para asma noturna;
- 5) na crise aguda, uma resposta insuficiente ao β 2 via inalatória e o aumento no número de inalacões ou aplicações do aerossol dosificador indicam necessidade de avaliação médica e melhor tratamento, incluindo corticoterapia;

6) os β_2 -agonistas de curta duração têm ação comparável. No caso do fenoterol é recomendável o aerossol com 100 mcg por aplicação. O terbutalino em pó seco (0,5 mg) pode ser usado nas crianças capazes de gerar fluxo inspiratório adequado. É essencial que todo o asmático e seu médico sejam educados para a técnica correta de administração do aerossol e, mais importante, para minimizar possíveis efeitos colaterais, devem estar atentos para essas recomendações.

Referências bibliográficas

1. Pauwels R. The international consensus report on the diagnosis and management of asthma. *Eur Respir J* 1993; 3:483-489.
2. Murphy S, Kelly HW. Evolution of therapy for childhood asthma. *Am Rev Respir Dis* 1992; 146:544-546.
3. I Consenso Brasileiro do Manejo da Asma, 1994.
4. Dutoit JI, Salome CR, Woolcock AJ. Inhaled corticosteroids reduce the severity of bronchial hyperresponsiveness in asthma but oral theophylline does not. *Am Rev Respir Dis* 1987; 136:1174-1178.
5. Crane J, Burgess C, Pearce N, Beasley R. The β -agonist controversy: a perspective. *Eur Respir J* 1993; 3:475-482.
6. Cockcroft DW. Editorial: Beta-agonists, airway hyperresponsiveness, and asthma. *J Allergy Clin Immunol* 1992; 90:739-741.
7. Hendeles L, Weinberger M, Szeffler S, Ellis E. Safety and efficacy of theophylline in children with asthma. *J Pediatr* 1992; 120:177-183.
8. Woolcock AJ, Salome CM, Keena VA. Therapy for bronchial hyperreactivity. Reducing the severity of bronchial hyperresponsiveness. *Am Rev Respir Dis* 1991; 143: 575-577.
9. McFadden ER, Gilbert IA. Asthma. *New Engl J Med* 1992; 327: 1928-1937.
10. Aubier M, Levy J, Clerici C, Neukirch F et al. Protective effect of theophylline on bronchial hyperresponsiveness in patients with allergic rhinitis. *Am Rev Respir Dis* 1991; 143:346-350.
11. Cresciolli S, Spinazzi A, Plebani M et al. Theophylline inhibits early and late asthmatic function, airway responsiveness, and symptoms in children with asthma. *Am Rev Respir Dis* 1992; 146:547-554.
12. Hendeles L, Harman E, Huang D, O'Brien R et al. Theophylline attenuation of airway responses to allergen: comparison with cromolyn metered-dose inhaler. *J Allergy Clin Immunol* 1995; 95:505-514.
13. Sullivan P, Bekir S, Jaffar Z, Page C et al. Antiinflammatory effects of low-dose oral theophylline in atopic asthma. *Lancet* 1994; 343:1006-1008.
14. American Academy of Allergy and Immunology Study Group. Comparison of aerosol beclomethasone and oral theophylline as primary treatment of chronic asthma. II. Efficacy. *J Allergy Clin Immunol* 1991; 87:202.
15. Hambleton G, Weinberger M, Taylor J et al. Comparison of cromoglycate and theophylline in controlling symptoms of chronic asthma: a collaborative study. *Lancet* 1977; 1: 381-385.
16. König PA. A step-wise approach to the changing drug therapy of asthma. *Pediatr Ann* 1992; 21:565-571.
17. Brenner M, Berkowitz R, Marshall N, Strunck RC. Need for theophylline in severe steroid-requiring asthmatics. *Clin Allergy* 1988; 18:143-150.
18. König P. The risks and benefits of inhaled corticosteroids. *Eur Respir J* 1993; 3:501-510.
19. Nelson HS. Drug therapy: b-adrenergic bronchodilators. *N Engl J Med* 1995; 333:499-506.
20. Global Strategy for Asthma Management and Prevention - NIH Publication n° 5- 3659, 1995.
21. Fahy JV, Boushey HA. Controversies involving inhaled β -agonists and inhaled corticosteroids in the treatment of asthma. *Clin Chest Med* 1995; 16:715-733.
22. Aberg G, Costello J. Concerns regarding the current use of β -agonists in the therapy of asthma. *Clin Rev Allergy Immunol* 1996; 14:3-35.
23. Spitzer WO, Suissa S, Ernst P et al. The use of beta-agonists and the risk of death and near death from asthma. *N Engl J Med* 1992; 326:501-506.
24. Page C, Costello J. Why β -agonists should not be used regularly. *Respir Med* 1992; 86:477-479.
25. Mc Fadden ER. Perspectives In β_2 -agonist therapy: Vox clamantis in deserto vel lux in tenebris? *J Allergy Clin Immunol* 1995; 95:641-651.
26. Perrin-Fayolle M, Blum PS, Morley J, Grosclaude M, Chambe MT. Differential responses of asthmatic airways to enantiomers of albuterol. *Clin Rev Allergy Immunol* 1996; 14:139-147.
27. Handley DA. R-albuterol: Pre clinical and clinical pharmacology of R-albuterol. *Clin Rev Allergy Immunol* 1996; 14:1-2.
28. Sears MR, Taylor DR, Print CG et al. Regular inhaled beta-agonist treatment in bronchial asthma. *Lancet* 1990; 336:1391-1396.
29. Shepherd GL, Jenkins WJ, Alexander J. Asthma exacerbations in patients taking regular salmeterol, or salbutamol for symptoms. *Lancet* 1991; 337:1424.
30. Van Essen-Zandvliet E, Hughes MD, Waalkens HJ et al. Effects of 22 months of treatment with inhaled corticosteroids and or β_2 -agonists on lung function, airway responsiveness, and symptoms in children with asthma. *Am Rev Respir Dis* 1992; 146:547-554.
31. Haahtela T, Nyberg A, Laurikainen K, Silvasti M, Vidgren M. Dose of inhaled β_2 agonists in asthma. *Lancet* 1991; 337:684.
32. Cockcroft DW, O'byrne PM, Swystun VA, Baghat R. Regular use of inhaled albuterol and the allergen-induced late asthmatic response. *J Allergy Clin Immunol* 1995; 96:44-49.
33. Baghat R, Swystun VA, Cockcroft DW. Salbutamol-induced increased airway responsiveness to allergy and reduced protection versus methacholine: Dose response. *J Allergy Clin Immunol* 1996; 97:47-52.
34. Heino M. Regularly inhaled β -agonists with steroids are not harmful if stable asthma. *J Allergy Clin Immunol* 1994; 93:80-84.
35. Bennati D, Piacentini GL, Peroni DG et al. Changes in bronchial reactivity in asthmatic children after treatment with beclomethasone alone or in association with salbutamol. *J Asthma* 1989; 26:359-364.
36. Sears MR, Taylor DR. Regularly inhaled β -agonists in stable asthma. *J Allergy Clin Immunol* 1995; 96: 57-65.

37. Position Statement: Inhaled β_2 -adrenergic agonists in asthma. *J Allergy Clin Immunol* 1993; 91:1234-1237.
38. Rosário Filho NA, Kantor Jr O, Kovalhuk L, Ferrari FP, Caleffe LG. Resposta broncodilatadora de doses cumulativas de salbutamol aerossol em asmáticos. *Rev Brasil Alerg Immunopatol* 1996;19:70-75.
39. Weber RW. Role of long-acting Beta-2 agonists in asthma. *Ann Allergy* 1992; 69:381-384.
40. Kesten S, Chapman KR, Broder I et al. Sustained improvement in asthma with a long-term use of formoterol fumarate. *Ann Allergy* 1992; 69:415-420.
41. Solé D, Rizzo MCV, Porto IM et al. Duração do efeito broncodilatador do salmeterol inalado (pó-seco e aerossol dosificador) em crianças com asma aguda. *J pediatr (Rio J.)* 1996; 72:14-19.
42. Simons FER, Soni NR, Watson WTA, Becker AB. Bronchodilator and bronchoprotection effects of salmeterol in young patients with asthma. *J Allergy Clin Immunol* 1992; 90:840-846.
43. Weinberger M. Salmeterol for the treatment of asthma. *Ann Allergy Asthma Immunol* 1995; 75:209-211.
44. Pearce C, Crane J, Burgess C et al. Beta-agonist use and death from asthma. *JAMA* 1994; 271:822-823.
45. Suissa S, Ernst P, Spitzer WO. Beta-agonist use and death from asthma. *JAMA* 1994; 271:821-822.
46. Naspitz CK, Solé D, Salto J. β_2 - agonists and death from asthma. *J Allergy Clin Immunol* 1994; 93:677.

Endereço para correspondência:
Serviço de Alergia, Imunologia e Pneumologia
Departamento de Pediatria - UFPR.
Rua General Carneiro, 181
CEP 80060-900 - Curitiba/PR.