



---

**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  $\beta_2$  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  $\beta_2$ -agonistas.

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

Até que as controvérsias sejam esclarecidas, os  $\beta_2$  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  $\beta_2$  de ação prolongada, pode ser usado regularmente na asma moderada e grave.

O uso diário e contínuo de  $\beta_2$  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,  $\beta_2$  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 eosinófilos<sup>1</sup>.

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  $\beta_2$  adrenergic can increase hyperresponsiveness because these drugs do not control inflammation.

Asthma mortality and morbidity have been related to an increased  $\beta_2$ -agonists use. Epidemiologic data however do not show a cause/effect relationship. Until controversies are cleared on,  $\beta_2$ -agonists should be used for relieving acute asthma attacks, for preventing exercise-induced bronchospasm and eventually on an as needed basis. Long acting  $\beta_2$ -agonists can be effective in moderate/severe asthma.

Daily short acting  $\beta_2$  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,  $\beta_2$ -agonists, bronchodilators.*

ção das vias aéreas. O alvo do tratamento é, portanto, o processo inflamatório<sup>2</sup>. 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<sup>1,3</sup>.

A monoterapia contínua com drogas broncodilatadoras pode acentuar a hiperreatividade, uma vez que elas não interferem na inflamação<sup>4,5</sup>. 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<sup>5,6</sup>.

---

\* 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 broncodilatação, a teofilina tem ação inferior à dos  $\beta_2$ -agonistas e oferece pouca melhora adicional ao uso vigoroso de  $\beta_2$  por via inalatória. Numerosos estudos documentaram o valor da teofilina quando utilizada como agente terapêutico para a asma crônica<sup>7</sup>. Não há dúvida de que os corticosteróides, especialmente por via inalatória, são os mais potentes antiinflamatórios para as vias aéreas<sup>4,8,9</sup>. No entanto, vários estudos recentes indicam que a teofilina atenua a resposta inflamatória à inalação de alérgenos<sup>10,11</sup>.

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 antígeno<sup>12</sup>. 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 mastócitos<sup>13</sup>.

Um estudo em adultos demonstrou que a teofilina interfere na resposta asmática tardia após inalação de alérgenos e diminui a hiperreatividade<sup>11</sup>.

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 crônica<sup>14</sup>.

Em pacientes com asma leve, o cromoglicato é tão eficaz quanto a teofilina<sup>15</sup>. 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 corticodependentes<sup>7,16</sup>. 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<sup>1,7</sup>, além de efeito clínico adicional quando administrada com corticóide inalatório<sup>17</sup>. 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<sup>7,18</sup>.

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 broncodilatadora<sup>12</sup>.

## $\beta_2$ -Adrenérgicos

As crises agudas de asma devem ter tratamento inicial com  $\beta_2$ -agonistas por via inalatória por meio de nebulização com compressor de ar, por aerossóis dosificadores ou por inaladores de pó seco<sup>19,20</sup>. 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 parenteral<sup>20</sup>.

O uso regular de agentes  $\beta_2$ -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  $\beta_2$ -agonistas. Verificou-se um aumento no número de internações por asma, paralelamente ao aumento nas vendas de medicamentos para asma<sup>21,22</sup>.

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  $\beta_2$ -agonistas<sup>23</sup>. Este e outros estudos epidemiológicos na Nova Zelândia, Austrália e Inglaterra levantaram preocupação com o uso regular de  $\beta_2$ -agonistas<sup>21</sup>.

A monoterapia contínua com  $\beta_2$ -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<sup>5,6</sup>.

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 pacientes<sup>6</sup>.

Uma possibilidade para explicar esse fenômeno é o fato de a broncodilatação pelo  $\beta_2$  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 heparina<sup>24</sup>. 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 asma<sup>25</sup>.

Outros mecanismos explorados incluem taquifilaxia (tolerância) ao efeito dos  $\beta$ -agonistas, agravamento da hipoxemia, cardiotoxicidade pela hipoxemia e hipocalcemia, toxicidade do gás propelente e broncoespasmo paradoxal<sup>22</sup>.

Uma proposta que recebeu impulso recente é baseada na natureza isomérica dos simpatomiméticos. Todos os  $\beta_2$ -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  $\beta_2$  (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  $\beta_2$ , é metabolizado mais rapidamente, o que resultaria em acúmulo do S-isômero nos tecidos<sup>26</sup>. A eliminação do distômero, por ser inativo, e a purificação do isômero R contornariam o efeito secundário, melhorando a potência broncodilatadora<sup>27</sup>.

A preocupação com o uso diário de  $\beta_2$ -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  $\beta_2$  inalado 4 vezes ao dia, ao contrário de quando recebiam a mesma droga ocasionalmente, caso a necessitassem<sup>28</sup>. 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 autores<sup>25</sup>.

Por outro lado, há evidência de que o tratamento regular com  $\beta_2$  de ação curta, por tempo de até 22 meses, não aumenta a hiperreatividade nem piora a asma<sup>29,30</sup>. 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  $\beta_2$ -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 máxima<sup>31</sup>.

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 tratamento<sup>25</sup>.

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  $\beta_2$ -agonista com exposição ao alérgeno pode causar maior inflamação das vias aéreas do que a exposição isolada ao alérgeno<sup>32</sup>.

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 salbutamol<sup>33</sup>. Isso confirma os achados prévios de quase dobrar a responsividade ao alérgeno após uso regular de salbutamol por 1 semana<sup>32</sup>.

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  $\beta_2$ -agonistas não tem efeito prejudicial ao asmático quando em conjunto com corticosteróides por via inalatória<sup>34</sup> ou pode até melhorar o controle da asma<sup>35</sup>. 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 conclusões<sup>36</sup>.

A maioria dos  $\beta_2$ -agonistas disponíveis são seletivos para os receptores  $\beta_2$ -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 hipoxemia<sup>37</sup>.

O efeito broncodilatador de diferentes  $\beta_2$ -agonistas, em doses semelhantes, não mostra superioridade de um sobre os outros, em situação clínica de broncoconstrição ou experimental, no broncoespasmo provocado pela metacolina<sup>19</sup>.

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 arterial<sup>38</sup>. 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.

### **$\beta_2$ -Agonistas de longa duração**

Formoterol e salmeterol são novos  $\beta_2$ -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 noturna<sup>39-40</sup>.

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 seco<sup>41</sup>.

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 horas<sup>42</sup>. 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 hiperreatividade<sup>6</sup>.

O salmeterol é o agente preferido quando se usa  $\beta$ -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 contínuo<sup>21</sup>. 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 excessivas<sup>43</sup>.

Outro aspecto controverso com o uso contínuo de broncodilatadores  $\beta$ 2-adrenérgicos e teofilina é apontado no estudo tipo caso-controle de Spitzer et al.<sup>23</sup>: 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 grupo<sup>5</sup>. Além disso, foi supervalorizado o risco aumentado de morte por asma, o que outros consideraram insignificante<sup>44</sup>.

Apesar da discordância sobre a força da associação com óbito, e se essa associação é efeito da classe ou confinada a um dos  $\beta$ -agonistas, é unânime que essa associação existe quando se consideram altas doses e uso excessivo dos  $\beta$ 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 gravidade<sup>45</sup>.

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  $\beta$ 2-agonistas em aerossol, não havia associação com aumento na mortalidade por asma<sup>46</sup>.

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

A relação de causa-efeito não está provada e, se há risco, deve acompanhar a potência da droga<sup>6</sup>. 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  $\beta$ 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 corticóides<sup>6</sup>.

### Considerações finais

Uma recomendação bem conhecida deve ser lembrada: se o paciente está bem com o uso de  $\beta$ 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  $\beta$ 2-agonistas<sup>9</sup>.

Até que os vários aspectos controversos sejam esclarecidos, algumas observações sobre o uso de  $\beta$ 2-agonistas por via inalatória devem ser consideradas<sup>5,37</sup>:

- 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  $\beta$ 2-agonistas deve alertar para a necessidade de terapêutica antiinflamatória. Por exemplo, o paciente que usa  $\beta$ 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  $\beta$ 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  $\beta_2$ -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  $\beta$ -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. Crescioli 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  $\beta$ -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  $\beta$ -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  $\beta$ -agonists should not be used regularly. *Respir Med* 1992; 86:477-479.
25. Mc Fadden ER. Perspectives In  $\beta_2$ -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  $\beta_2$ -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  $\beta_2$  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  $\beta$ -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  $\beta$ -agonists in stable asthma. *J Allergy Clin Immunol* 1995; 96: 57-65.

37. Position Statement: Inhaled  $\beta_2$ -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.  $\beta_2$ - 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.