

# Asma Brônquica

## Tratamento da Asma

### Broncodilatadores Beta-agonistas

O músculo liso das vias aéreas não apresenta inervação adrenérgica direta. A broncodilatação adrenérgica e outros efeitos  $\beta$ -adrenérgicos na asma são mediados via estimulação de  $\beta$ -receptores pelas catecolaminas circulantes.

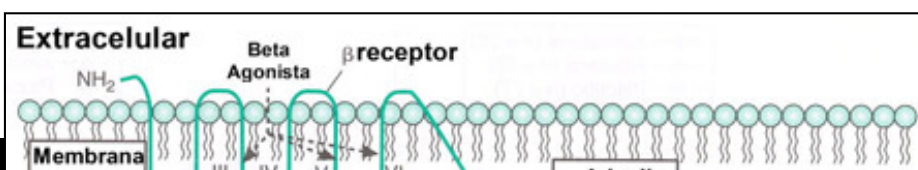
A maioria dos receptores protéicos de superfície celular pertence a uma das três grandes famílias:

- 1 Receptores associados a canais iônicos,
- 2 Receptores associados à proteína G e
- 3 Receptores associados a enzimas.

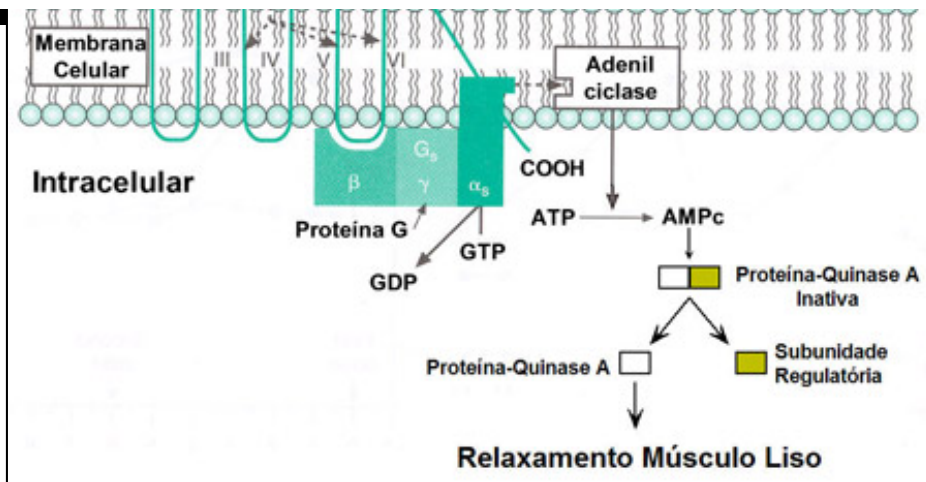
Os receptores adrenérgicos são membros da superfamília de receptores cujo sinal para o interior da célula ocorre via proteínas G. Os receptores de proteínas G compõem uma família de proteínas farmacologicamente importante, com aproximadamente 450 genes identificados até o momento.

Os receptores adrenérgicos dividem-se em três grupos, denominados  $\alpha_1$ ,  $\alpha_2$  e  $\beta$ , enquanto que os receptores  $\beta$  dividem-se em três subgrupos distintos –  $\beta_1$ ,  $\beta_2$  e  $\beta_3$ . Basicamente todas as células humanas nucleadas expressam receptores  $\beta$ -adrenérgicos. Os  $\beta$ -receptores encontrados nos pulmões de humanos são predominantemente do tipo  $\beta_2$  (70%), sendo encontrados na superfície muscular, epitélio, glândulas serosas e mucosas, pneumócitos, fibroblastos e músculo liso vascular, enquanto que os  $\beta_1$  (30%) encontram-se nas paredes alveolares. Nos brônquios de pacientes asmáticos os  $\beta$ -receptores são também encontrados nos macrófagos, e em uma variedade de células recrutadas durante o processo inflamatório incluindo linfócitos T, neutrófilos, monócitos, eosinófilos e mastócitos.

A função dos  $\beta$ -receptores no pulmão é regulada por vários mecanismos que afetam o controle do tônus da musculatura lisa peribrônquica e outras importantes respostas da asma. Os mecanismos regulatórios podem ser desencadeados por vários estímulos, incluindo a exposição aos  $\beta$ -agonistas por vias que somente agora começam a ser entendidas. A variação genética na estrutura dos  $\beta$ -receptores importa em vários efeitos fisiológicos que incluem a expressão dos vários fenótipos da asma, a responsividade brônquica, a resposta inicial aos  $\beta$ -agonistas, bem como a taquifilaxia.



O gene do  $\beta$ -adrenoreceptor humano está situado no braço longo do cromossomo 5. Os três receptores  $\beta$ -adrenérgicos



apresentam semelhanças nas respectivas estruturas, com uma única cadeia polipeptídica que zigue-zagueia atravessando sete vezes a bicamada lipídica da membrana celular, apresentando três alças intracelulares, três alças extracelulares com extremidades *amino* ( $\text{NH}_2$ ) extracelular e *carboxi* ( $\text{COOH}$ ) dentro da célula (**Figura 1**). Os receptores  $\beta$ -adrenérgicos expressam

seqüências idênticas de aminoácidos em cerca de 65-70%. São compostos por 413 aminoácidos com peso molecular de 46.500 Da. Os receptores humanos  $\beta_2$ -agonistas foram clonados por Kobilka *et al.* em 1986, e fazem parte da superfamília 7-transmembrana de receptores acoplados à proteína G.

Os  $\beta_2$ -agonistas são substâncias broncodilatadoras que ativam diretamente os  $\beta_2$ -receptores das células da musculatura lisa das vias aéreas. A ligação dos  $\beta_2$ -agonistas aos  $\beta$ -receptores causa a ativação da proteína estimuladora G, designada  $G_s$ . O acoplamento dos  $\beta_2$ -agonistas ocorre com os elementos transmembrana da terceira, quinta e sexta alças extracelulares do receptor. Ocorre uma mudança conformacional que altera a face intracelular do receptor, que reduz a afinidade da subunidade  $\alpha$  da proteína G para a guanosina difosfato (GDP) (**Figura 1**).

As proteínas G são compostas por duas grandes subunidades,  $\alpha$  e  $\beta$  e por uma pequena subunidade  $\gamma$ . No estado não-estimulado a subunidade  $\alpha$  está ligada a um GDP (5'-difosfato guanosina) e torna-se ativa somente quando se liga ao GTP (5'-trifosfato guanosina). Ocorre que a proteína G divide-se numa subunidade  $\alpha$  "comutada" ligada ao GTP e em um complexo  $\beta\gamma$  separado, originando duas moléculas distintas que podem difundir-se livremente e interagir diretamente com alvos localizados na membrana, os quais por sua vez podem propagar o sinal a outras localidades, sendo a subunidade  $\alpha$  livre da  $G_s$  a responsável pela estimulação da adenil-ciclase causando um aumento rápido na síntese de AMPc a partir do ATP, causando o relaxamento muscular. O AMPc é continuamente destruído por uma ou mais fosfodiesterases de AMPc, as quais hidrolizam o AMPc transformando-o em adenosina 5'-monofosfato (5'-AMP). A ação dos  $\beta$ -agonistas resulta em curto espaço de tempo, na elevação intracelular maior que 400 vezes no valor basal da concentração de AMPc (1,2). Um aumento da AMPc também determina uma redução do cálcio intracelular.

O relaxamento muscular é determinado pelo AMPc através da ativação da enzima proteíno-quinase (PK) dependente de AMPc (quinase-A). Esta enzima é normalmente mantida inativa em um complexo com outra proteína; a ligação ao AMPc força uma mudança conformacional que libera a enzima ativa. A ativação da proteíno-quinase A (PKA) resulta na fosforilação de várias proteínas alvo, selecionadas no interior da célula, determinando relaxamento por:

- 1 redução da concentração do íon  $\text{Ca}^{2+}$  celular pela remoção ativa do  $\text{Ca}^{2+}$  para os depósitos intracelulares do retículo citoplasmático e outras organelas, onde é armazenado em alta concentração;
- 2 desvio da quinase de cadeia leve da miosina para sua forma menos ativa por inibição direta. Esta enzima catalisa a fosforilação de um sítio específico em uma das cadeias leves da miosina que, por sua vez, controla a interação da miosina com a actina;

3 inibição na hidrólise do fosfoinosítide;

4 abertura do canal de grande condutância, potássio cálcio-ativado ( $\text{maxi-K}$ ,  $\text{K}_{\text{Ca}}$ ), que repolariza o músculo liso e pode estimular o seqüestro de  $\text{Ca}^{2+}$  para os depósitos intracelulares (2). Recentemente ficou comprovado que os  $\beta_2$ -agonistas podem acoplar-se diretamente ao  $\text{K}_{\text{Ca}}$ , e o relaxamento da musculatura lisa das vias aéreas pode ocorrer independente de um aumento no AMPc.

Os broncodilatadores são as substâncias mais importantes no tratamento da asma aguda e na profilaxia da asma induzida por esforço. Embora a broncodilatação seja sua principal ação, há evidências de que os  $\beta$ -agonistas apresentem uma ação anti-inflamatória decorrente da supressão da ativação dos leucotrienos e histamina pelos mastócitos (3). Segundo Seale (4) ativam também a função mucociliar, estimulam a secreção de surfactante pelas células alveolares tipo II, diminuem a permeabilidade capilar e podem inibir a fosfolipase  $\text{A}_2$ . Inibem no músculo liso das vias aéreas a liberação de acetilcolina pré-juncional de neurônios parassimpáticos. Promovem também a estimulação da secreção de íons cloro através da membrana apical das células epiteliais das vias aéreas e a secreção de células serosas e de células mucosas nas glândulas mucosas. A estimulação das células serosas produz proteínas com propriedades antibacterianas, como lisossomas e lactoferrina. Inibem a liberação de peptídeos inflamatórios e broncoconstritores como a substância P dos nervos sensoriais. Reduzem o reflexo colinérgico de broncoconstrição.

A adrenalina purificada (epinefrina) foi a primeira substância a ser utilizada, sob a forma injetável, em 1903, por Bullowa e Kaplan (5) do *Montefiore Home for Chronic Invalids*. A adrenalina apresenta curto tempo de ação e, além de atuar sobre os receptores  $\beta$ , estimula os receptores  $\alpha$ -adrenérgicos, resultando em vasoconstrição. Em 1924, Chen e Schmidt (6) demonstraram que a efedrina (amina não catecólica), princípio ativo da planta medicinal chinesa *Ma Hung*, apresentava propriedades semelhantes às da adrenalina (agonista  $\alpha$  e  $\beta$ -adrenérgico), podendo ser utilizada por via oral. Em 1941 surgiu a isoprenalina, o primeiro  $\beta$ -agonista sintético não-seletivo, porém sem atuação  $\alpha$ , com curta duração de ação, entre 60 a 120 minutos.

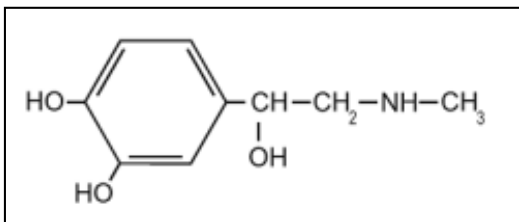


Em 1956 Maison, consultor médico no *Riker Laboratory* (hoje 3M Pharmaceuticals), desenvolveu um dispositivo conhecido como *spray*- dosificador, que veio facilitar o manejo da asma. Trata-se de uma pequena lata pressurizada (**Figura 2**), que contém a medicação em solução ou mais freqüentemente, em suspensão, num propelente líquido. Um ou mais surfactantes podem estar presentes para ajudar a manter o fármaco em suspensão na mistura e ajudar a lubrificar a válvula unidirecional, medidora de dose, capaz de livrar a mesma quantidade de broncodilatador por jato (7). A mistura de propelentes é volátil a temperatura ambiente, o que proporciona uma pressão ejetora quando a válvula é aberta. Os propelentes mais utilizados até agora eram os clorofluorocarbonados (CFCs), incluindo o triclorofluormetano (CFC 11), diclorodifluormetano (CFC 12) e diclorotetrafluoretano (CFC 114).

Ao nível do mar, os CFCs são moléculas estáveis, relativamente inertes, e portanto, quimicamente não são reativos ou tóxicos aos seres humanos. A sua interação biológica com o ambiente na troposfera (os primeiros 10 km acima da superfície da terra) é mínima. São relativamente insolúveis na água e não são removidos da troposfera pela chuva. Não sofrem fotólise pois são transparentes a comprimentos de onda maior que 2500 Å. Como conseqüência, os CFCs têm uma vida extremamente longa, possivelmente de 40 a 150 anos. Quando liberados os CFCs são levados por correntes de vento até a estratosfera inferior (cerca de 10 a 50 km acima da superfície da terra) dentro de 6 a 24 meses, quando eventualmente são degradados pelo sol liberando cloro. O cloro é uma molécula altamente reativa que pode destruir o ozônio, que age como uma manta protetora (filtro) entre a superfície da terra e a radiação solar ultravioleta (UV). Apesar da contribuição estimada de menos de 1% à depleção de ozônio, o Protocolo de Montreal sobre Substâncias que Depletam a Camada de Ozônio

(1987) determinou a descontinuação de tais compostos, que foram retirados totalmente do mercado em 31 de dezembro de 2008. Surgiram então estudos com outros propelentes alternativos sem cloro — os hidrofluoralcenos (HFA) ou hidrofluorcarbonos (HFC), além de novos dispositivos sem propelentes, como os inalantes de substâncias broncodilatadoras de pó seco. O inaladores HFA são equipotentes aos inaladores com propelente CFC.

Em 1967, Lands (8) subdividiu os receptores  $\beta$  em duas classes –  $\beta_1$  presentes no miocárdio e em células justaglomerulares relacionadas à secreção da renina e  $\beta_2$  encontrados na musculatura lisa brônquica, vascular, gastrointestinal, genitourinária e de outros órgãos. Os  $\beta_3$  estão localizados no tecido adiposo. Quando estimulados, os receptores  $\beta_1$  causam lipólise e um efeito cronotrópico e inotrópico no coração. Os receptores  $\beta_2$  causam vasodilatação, broncodilatação, tremores em músculos esqueléticos e glicogenólise muscular (8). Desde então, estudos foram efetuados na busca de substâncias que apresentassem ação seletiva sobre os receptores  $\beta_2$  da árvore traqueobrônquica e tempo de ação cada vez mais longo. A isoetarina lançada em 1951 foi a primeira droga  $\beta_2$  seletiva, com início de ação rápido e duração média de ação de 60 a 90 minutos.



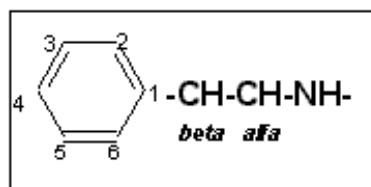
A adrenalina (**Figura 3**), o isoproterenol e a isoetarina fazem parte do grupo das catecolaminas (contém anel catecol e um átomo de nitrogênio), que apresentam curta duração de ação, sendo metabolizadas nos tecidos por uma rápida O-metilação na posição 3 dos grupos hidroxila (OH) pela catecol-O-metiltransferase (COMT), formando derivados inativos 3-metóxi.

Não são utilizadas por via oral devido à rápida inativação na mucosa intestinal e na primeira passagem pelo fígado, antes de alcançarem a circulação sistêmica.

Pesquisas evoluíram para a obtenção de drogas broncodilatadoras que apresentassem um tempo de ação mais prolongado, o que foi obtido pela alteração do núcleo catecol, por substituições ou reposicionamento nos grupos 3 e 4-hidroxila do anel benzeno (**Tabela 1**). A ausência de um ou ambos substituintes, especialmente o grupo 3-OH, torna as drogas imunes a degradação pela COMT, incrementa a atividade por via oral e a duração da ação.

### Tabela 1: Estrutura química dos Broncodilatadores Simpaticomiméticos

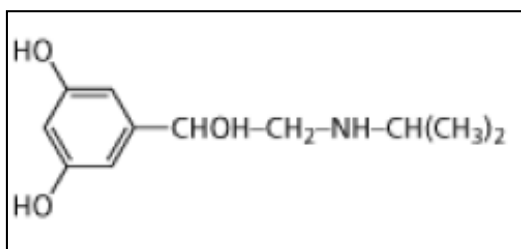
*$\beta$ - feniletilamina que pode ser considerada como precursora das aminas simpaticomiméticas: com um núcleo aromático e uma cadeia alifática - etilamina.*



	1	2	3	4	5	6	beta	alfa	NH-
Adrenalina	H	H	OH	OH	H	H	OH	H	CH <sub>3</sub>
Isoproterenol	H	H	OH	OH	H	H	OH	H	CH(CH <sub>3</sub> ) <sub>2</sub>
Isoetarina	H	H	OH	OH	H	H	OH	C <sub>2</sub> H <sub>5</sub>	CH(CH <sub>3</sub> ) <sub>2</sub>

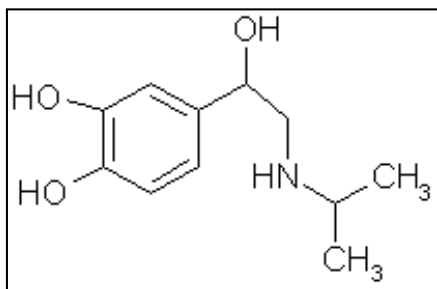
Efedrina	H	H	H	H	H	H	OH	CH <sub>3</sub>	CH <sub>3</sub>
Metaproterenol	H	H	OH	H	OH	H	OH	H	CH(CH <sub>3</sub> ) <sub>2</sub>
Salbutamol	H	H	CH <sub>2</sub> OH	OH	H	H	OH	H	C(CH <sub>3</sub> ) <sub>3</sub>
Terbutalina	H	H	OH	H	OH	H	OH	H	C(CH <sub>3</sub> ) <sub>3</sub>
Fenoterol	H	H	OH	H	OH	H	OH	H	CH(CH <sub>3</sub> ).CH <sub>2</sub> .C <sub>8</sub> H <sub>4</sub> OH
Obs: alfa e beta na fórmula fundamental referem-se às posições de átomos na cadeia lateral de etilamina.									

Em 1961 surgiu o metaproterenol (chamado de orciprenalina na Europa) estruturalmente similar ao isoproterenol não sendo, entretanto, uma catecolamina e sim um composto resorcinol. Apresenta dois grupos hidroxila, nas posições 3 e 5 (a meta-orientação) do anel benzênico, ao invés de 3 e 4. Por conseguinte, o metaproterenol é resistente a metilação pela COMT. O tempo de ação que não ultrapassava os 120 minutos com a isoprenalina, passou a 4 horas com a orciprenalina.



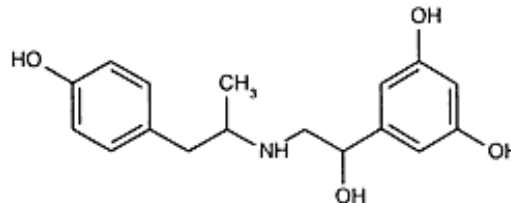
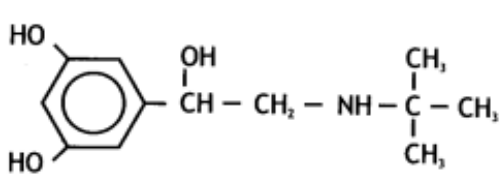
Desta mesma conformação química derivaram análogos, através de substituições e aumento no grupo amino terminal como na terbutalina o C(CH<sub>3</sub>)<sub>3</sub> (N-terc-butil) e o fenoterol com uma longa porção inserida no grupo amino terminal (CH(CH<sub>3</sub>).CH<sub>2</sub>.C<sub>8</sub>H<sub>4</sub>OH).

O metaproterenol (**Figura 4**) é considerado uma droga β<sub>2</sub>-seletiva, porém é menos seletiva que a terbutalina e o fenoterol.



Uma segunda modificação no anel benzênico, a substituição do grupo hidroxila no carbono 3 por um grupo hidroximetil (-CH<sub>2</sub>OH), criou o grupo das saligeninas, do qual fazem parte o salbutamol (**Figura 5**) e o salmeterol. A cadeia lateral do salbutamol é idêntica à encontrada na terbutalina, apresentando o mesmo N-terc-butil substituinte.

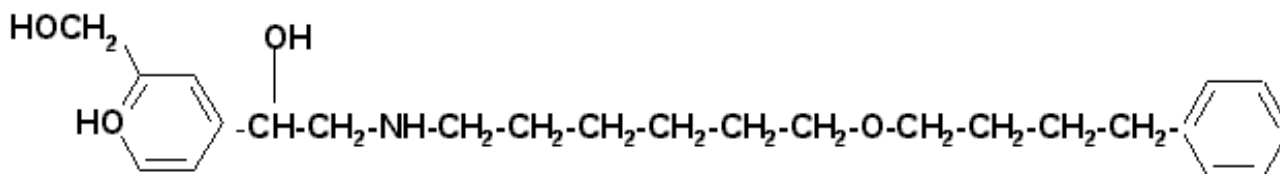
Broncodilatadores como o salbutamol, a terbutalina (**Figura 6**), o fenoterol (**Figura 7**) e outros menos utilizados como o pirbuterol, reproterol, rimeterol, procaterol e bitolterol (pró-droga do colterol), também β<sub>2</sub>-seletivos, apresentam início de ação em 1 minuto, pico de ação aos 45 minutos, com efeitos que persistem por três a quatro horas quando usadas por inalação, porém com menor tempo de ação quando de asma severa.



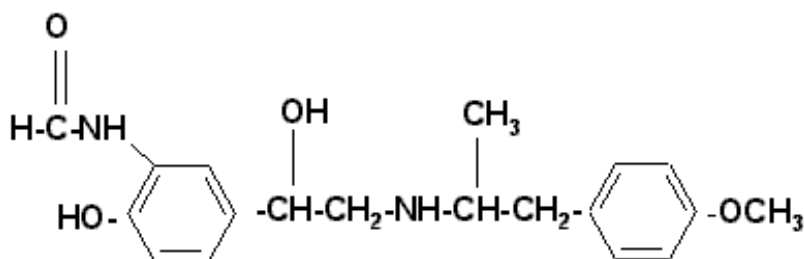
Drogas mais modernas como o salmeterol e o formoterol apresentam ação broncodilatadora com duração de ação de 12 horas ou mais (9), protegendo contra a broncoconstrição por período similar. O salmeterol (**Figura 8**) tem seu início de ação mais lento do que o salbutamol, não sendo utilizado para alívio sintomático imediato, pois um efeito broncodilatador significativo ocorre somente de 10 a 20 minutos, após a sua administração. Já o

formoterol (**Figura 9**) apresenta broncodilatação 1 a 3 minutos após a inalação (10,11), podendo ser utilizado como medicação de resgate.

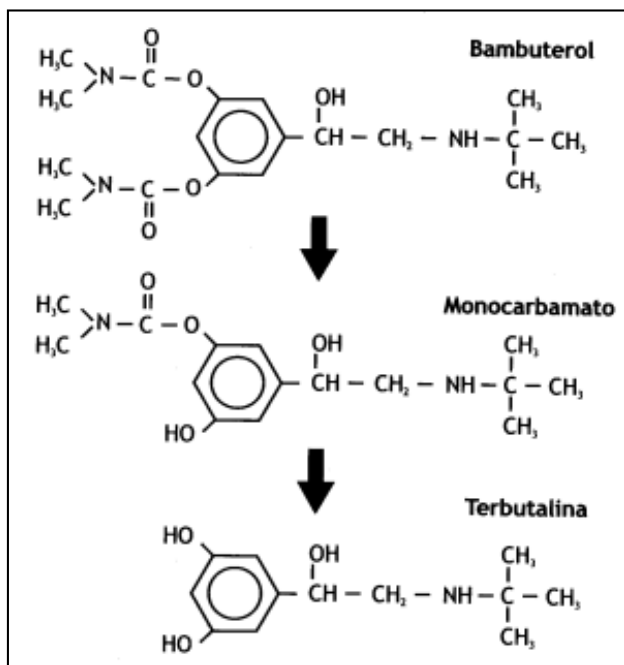
### Fórmulas dos broncodilatadores de longa duração de Ação



Salmeterol



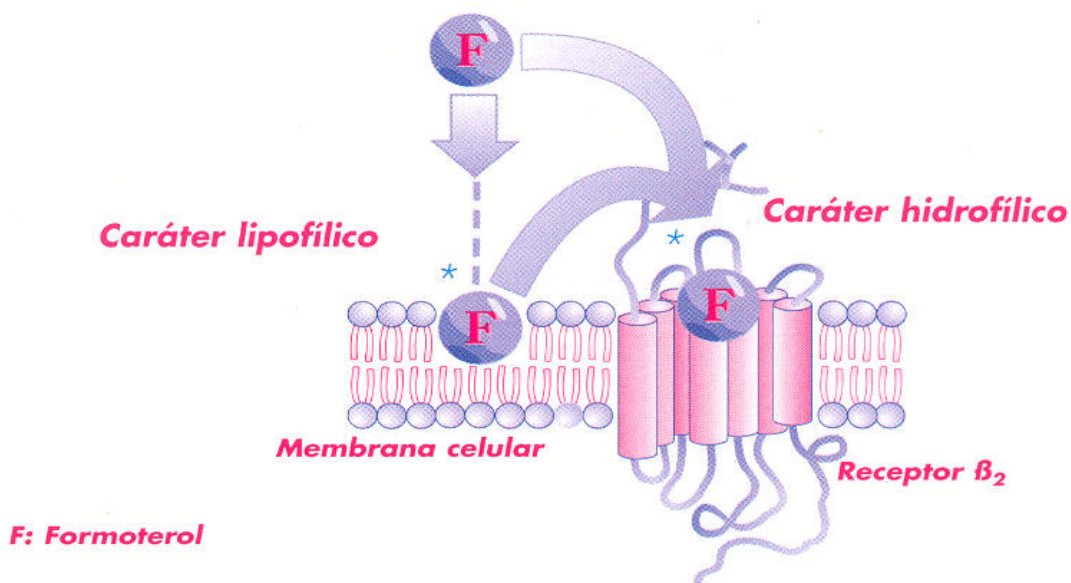
Formoterol



O bambuterol, pródroga da terbutalina, apresenta duração de ação de aproximadamente 24 horas, podendo ser administrado somente uma vez ao dia, ao deitar-se e por via oral na dose de 10-20 mg, sendo preconizado principalmente para o controle da asma noturna (12,13). Na primeira passagem pelo fígado é metabolizado produzindo uma droga lipofílica que é seletivamente fixada pelos pulmões onde é transformada lentamente na forma ativa de terbutalina, por hidrólise, por ação da colinesterase plasmática (**Figura 10**). A meia-vida do bambuterol após administração oral é de 9 a 17 horas, apresentando biodisponibilidade de 10 a 12% (14).

Do ponto de vista químico, o salmeterol consiste numa cabeça de feniletanolamina polar, semelhante àquela dos  $\beta_2$ -agonistas convencionais; mas, além disso, possui uma longa cadeia alifática lipofílica lateral não polar, que o torna muito diferente das drogas convencionais. Foi

sugerido que a molécula de salmeterol se fixa próximo ao receptor  $\beta_2$  através de uma interação entre a sua cadeia lipofílica lateral não polar e uma área não polar da membrana celular, conhecida como exo-sítio (15-17). A molécula fica ancorada de modo a permitir a sua própria oscilação em torno do átomo de oxigênio da cadeia lateral (18). Devido a esse movimento, a cabeça de feniletanolamina pode se encaixar no sítio do receptor  $\beta_2$  e dele se soltar. A ligação ao exo-sítio significa que a molécula permanece em seu sítio de ação, resultando em duração de ação prolongada.



O salmeterol e o formoterol apresentam pequenas diferenças no que concerne ao mecanismo de ação e ao perfil farmacológico. O formoterol tem o início de ação mais rápido (~5 min), enquanto que o início de ação do salmeterol é bem mais lento (20-30 min). A duração de ação é semelhante, embora a duração do efeito pareça ser dose-dependente no formoterol. A hipótese para estas diferenças está relacionada à lipofilia. O formoterol é menos lipofílico que o salmeterol, sendo capaz de entrar no  $\beta_2$ -receptor a partir do espaço extracelular. O formoterol penetra também no  $\beta_2$ -receptor pela membrana celular, que funciona como um "depósito" para a droga. O salmeterol entra mais rapidamente na membrana celular, sem entretanto, alcançar o  $\beta_2$ -receptor a partir do espaço extracelular (**Figura 11**). Ambos penetram na membrana celular, o que explica a longa duração da ação. O formoterol é considerado um agonista pleno (full agonist) quanto a sua ação no  $\beta_2$ -receptor, sendo o salmeterol um agonista parcial (e antagonista parcial).

O salmeterol é 10.000 vezes mais lipofílico do que o salbutamol e outras drogas  $\beta$ -agonistas de curta duração de ação (19,20). A lipofilia está diretamente relacionada à afinidade da membrana lipídica às drogas. No músculo brônquico humano o salmeterol é quinze vezes mais potente do que o salbutamol nos receptores  $\beta_2$ . Nos receptores  $\beta_1$  cardíacos, é 10.000 vezes menos potente do que a isoprenalina e cerca de quatro vezes menos potente do que o salbutamol.

A fórmula estrutural do formoterol possui uma extremidade hidrofílica e outra lipofílica, enquanto os  $\beta_2$ -agonistas de curta duração são hidrofílicos. O caráter hidrofílico assegura um rápido início de ação, enquanto que a lipofilia é responsável pela duração de ação prolongada (21). O formoterol é aproximadamente 30 vezes mais potente que o salmeterol e 400 vezes mais potente que o salbutamol em inibir a liberação de  $LTC_4$  e  $LTD_4$  pós-provocação antigênica. Em cobaias o formoterol reduz significativamente a permeabilidade capilar, induzida pela histamina nas vias aéreas (22,23).

Durante longo tempo os broncodilatadores ocuparam a principal posição no tratamento da asma. Com o melhor entendimento de sua fisiopatologia decorrente de inflamação crônica, os broncodilatadores de curta duração passaram a um plano secundário, sendo utilizados atualmente somente para alívio da crise aguda.

Alguns estudos demonstraram que o controle da asma é mais difícil nos pacientes em uso regular de  $\beta_2$ -agonistas de curta duração do que naqueles que os utilizam somente quando necessário. Acreditam, estes autores, que

o tratamento de manutenção com  $\beta_2$ -agonistas induz à piora da asma e contribui para o aumento da morbidade e da mortalidade (24). Spitzer (25) relatou associação no aumento do risco de morte por asma com o uso regular de  $\beta_2$ -agonistas. O risco de morte aumenta significativamente quando o consumo mensal ultrapassa o conteúdo de dois *sprays* (25). Estudos clínicos evidenciaram que o uso contínuo destas drogas conduz a uma piora nos sintomas, na função pulmonar e na responsividade brônquica. É consenso que a necessidade de inalações freqüentes de  $\beta_2$ -agonistas para alívio de sintomas é indicação para introdução de terapia anti-inflamatória ou aumento de suas doses.

O aumento da responsividade brônquica foi observado com fenoterol, salbutamol e terbutalina, após tratamento por períodos de duas a 52 semanas (26). Acredita-se que o uso regular de  $\beta_2$ -agonistas favoreça o ataque da asma quando o paciente é exposto ao agente desencadeante, tornando-o ainda menos responsivo ao  $\beta_2$ -agonista nesta situação (27). Outro estudo (28) comparou os efeitos na função pulmonar com o uso regular e intermitente do salbutamol na asma e bronquite crônica. Houve piora significativa na função pulmonar no grupo que usou o salbutamol regularmente.

Um número de possíveis mecanismos tem sido descrito para explicar os efeitos adversos do uso crônico terapêutico dos  $\beta_2$ -agonistas de curta ação (29). A administração prolongada resulta em *downregulation* no número e/ou função dos receptores  $\beta$ -adrenérgicos nas células sanguíneas (30,31) e na musculatura lisa das vias aéreas (32-34). Supõe-se que o número de receptores  $\beta$  e a responsividade brônquica não são estáticos, variando no tempo em resposta a vários estímulos: pacientes com asma estáveis não recebendo drogas  $\beta$ -agonistas mostram número normal de  $\beta$ -receptores nos leucócitos, e presumivelmente na musculatura lisa brônquica, enquanto que a utilização prolongada (35) ou exposição antigênica aguda (36) reduzem o número de receptores. Estudo mais recente, entretanto, se contrapõe a esta teoria, demonstrando um aumento de três vezes no número de receptores  $\beta$ -adrenérgicos na musculatura lisa brônquica de pacientes com asma, pela técnica da auto-radiografia (37). Estes resultados significam que a *downregulation* da função dos  $\beta$ -receptores na asma deve estar relacionada a anormalidades na transdução do sinal *downstream* do receptor.

Outra hipótese contrária à utilização prolongada de  $\beta_2$ -agonistas de **curta** duração, relaciona-se a sua interação medicamentosa negativa com os corticóides, devido aos efeitos de ambas as drogas em fatores nucleares de transcrição (38). Dois estudos demonstraram que a adição de  $\beta_2$ -agonistas ao tratamento com corticóides inalados reduz o efeito protetor dos corticóides quando de testes de provocação alérgica (39,40).

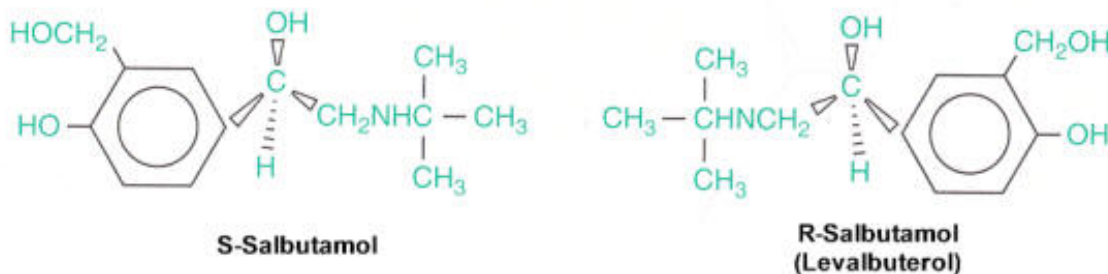
Muitas das ações antiinflamatórias dos corticóides ocorrem por ativação do receptor de corticóide (GR) que interage com o fator de transcrição nuclear kappa B (NF-kB), impedindo sua ligação ao DNA (41), e a transcrição de genes de citocinas (42), enzimas inflamatórias e moléculas de adesão. Por outro lado, os  $\beta_2$ -agonistas elevam os níveis de AMPc intracelular e desse modo ativam o fator de transcrição CREB (*cAMP response element binding protein*) que também pode ser necessário para a transcrição de certos genes (43).

Uma interação entre o GR e CREB foi demonstrada em pulmões de ratos *in vitro*. Incubação com corticóides aumenta a ligação do GR a seqüências específicas do DNA, enquanto que a incubação de  $\beta_2$ -agonistas aumenta a ligação do CREB ao DNA. No pulmão do rato a incubação simultânea de corticóides e  $\beta_2$ -agonistas, salbutamol e fenoterol diminui a ligação de GRs aos sítios específicos do DNA em 40-50% (43) sem influenciar a afinidade ou número de GRs. Este efeito parece decorrer de uma interação entre o GR e o fator de transcrição CREB. Existem evidências de que os efeitos da associação dos  $\beta_2$ -agonistas de curta duração e dos corticóides nos fatores de transcrição nuclear sejam reciprocamente inibitórios.

Como consequência, na prática clínica,  $\beta_2$ -agonistas podem inibir a ação antiinflamatória dos corticóides. Estas conclusões são importantes para pacientes que utilizam regularmente  $\beta_2$ -agonistas de curta duração e corticóides, pois esta associação *in vivo* pode determinar uma interação negativa entre as duas drogas.

Uma outra teoria contra o uso prolongado dos  $\beta_2$ -agonistas está relacionada ao fato de serem moléculas assimétricas ou moléculas quirais e serem administradas como misturas racêmicas. A adrenalina endógena é sabidamente um simples isômero, *R*-adrenalina. Por outro lado, todos  $\beta_2$ -agonistas comercializados têm um centro assimétrico devido à presença do grupo  $\beta$ -OH na cadeia alifática - etanolamina. O centro assimétrico resulta em um par de isômeros óticos (ou imagem espelho), denominados de enantiômeros *R* (análogo da adrenalina) e *S* [ou (-) e (+)], não idênticos, em mistura racêmica (50:50). Alguns agonistas entretanto, como o fenoterol, o formoterol e o procaterol, têm dois centros assimétricos, e quatro enantiômeros, *RR*, *SS*, *RS* e *SR*. O benefício terapêutico é obtido pelo *R*-isômero, enquanto que o *S*-isômero era considerado inerte, o que evidências recentes não confirmam. Geralmente os *R*-isômeros são 2-3 log mais potentes que os *S*-isômeros.

O salbutamol é administrado sob a fórmula *R,S*-salbutamol, sendo um eutômero farmacologicamente ativo (*R*-salbutamol) e um distômero inativo (*S*-salbutamol). Apenas o *R*-enantiômero apresenta propriedades broncodilatadoras, reduzindo os níveis de cálcio intracelular (44). O *S*-isômero não se liga ao  $\beta$ -receptor e nem causa broncodilatação. *In vitro* ele causa aumento do cálcio intracelular nas células do músculo liso, e conseqüente contração muscular. O *S*-isômero pode também induzir a hiper-responsividade brônquica a uma variedade de estímulos não-específicos ou alérgenos, e pode também apresentar ação pró-inflamatória.



No que concerne ao salbutamol, a remoção do *S*-isômero deu origem ao levalbuterol, que retém os benefícios clínicos do salbutamol racêmico sem os efeitos colaterais do *S*-isômero (**Figura 12**). O levalbuterol pode ser usado em qualquer paciente como droga de primeira linha para o tratamento das crises agudas de asma. Sua utilização na prática clínica está liberada para pacientes com idade acima de 12 anos de idade, sendo que a duração de ação estende-se por aproximadamente 5 a 8 h. A dose inicial é de 0,63 mg da solução de levalbuterol HCl diluído em 3 ml de SF 0,9% sob nebulização, podendo ser aumentada até 1,25 mg. O intervalo entre as nebulizações é de 6-8h.

A atividade *R*-enantiômera resulta provavelmente de uma ótima interação entre a "down" orientação do grupo  $\beta$ -OH e a Ser 165. Para o salbutamol o *R*-enantiômero é no mínimo 100 vezes mais potente como  $\beta_2$ -agonista do que o *S*-enantiômero, enquanto que esta diferença é maior em cerca de 1.000 vezes para as formas *RR* e *SS* do formoterol. Quanto ao salmeterol existe significativa atividade  $\beta_2$ -agonista no *S*-enantiômero, o qual é apenas 40 vezes menos potente do que a forma *R* e 15 vezes mais fraco do que a mistura racêmica.

A possibilidade de que os distômeros sejam os responsáveis pelos efeitos tóxicos que ocorrem durante o tratamento crônico com racêmicos (*R,S*-salbutamol ou *R,S*-fenoterol) tem sido muito discutida (45,46), embora ainda não se tenha chegado a uma conclusão definitiva, sendo entretanto, a biodisponibilidade do

S-salbutamol significativamente maior, tanto por administração oral como por inalação. Acredita-se que tenham ação pró-inflamatória, ativando eosinófilos e aumentando a resposta contrátil das células musculares das vias aéreas. A broncoconstrição paradoxal tem sido atribuída às formas S dos  $\beta_2$ -agonistas atualmente comercializados.

Estudos em animais com a administração de racêmicos e distômeros têm demonstrado aumento da hiper-responsividade brônquica *in vitro* e *in vivo* (47-50), enquanto que Nelson *et al.* (51) obtiveram melhor efeito terapêutico broncodilatador em asmáticos, com a forma levógira (*R*-salbutamol) quando comparada à forma racêmica.

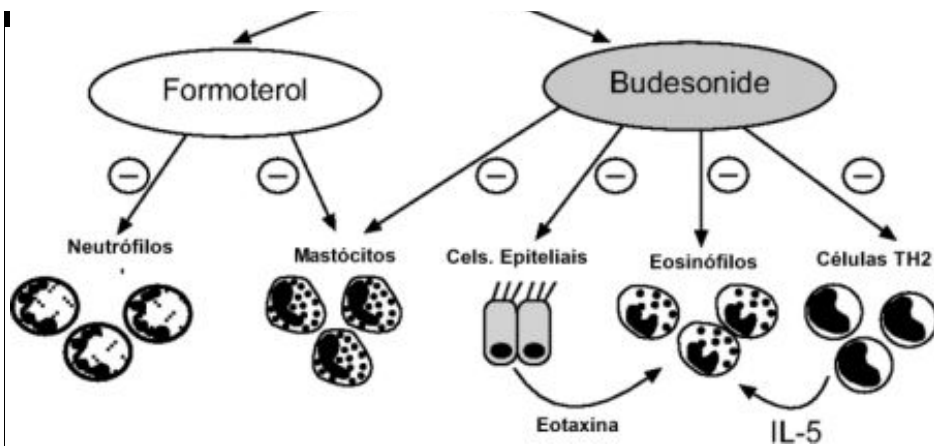
Um enfoque atual propõe uma exceção ao uso contínuo de  $\beta_2$ -agonistas. Recentemente estudos têm demonstrado vantagens em adicionar  $\beta_2$ -agonistas de ação longa (formoterol e salmeterol) ao tratamento da asma crônica nos pacientes em uso de corticóides inalados em doses elevadas. Publicações sugerem que os  $\beta_2$ -agonistas de longa duração inibem a ativação e degranulação dos mastócitos humanos *in vitro* (52,53), com inibição da liberação de mediadores broncoconstritores, incluindo os cisteinil-leucotrienos e a histamina. A proteção do formoterol contra a broncoconstrição provocada pela adenosina monofosfato (AMP) pode ser vista duas horas após a administração, indicando uma rápida ação de estabilização dos mastócitos. Previnem o aumento da permeabilidade vascular decorrente da ação de vários mediadores e conseqüente extravasamento de proteínas plasmáticas, reduzindo o edema da mucosa na resposta aguda inflamatória (54,55). Reduzem o fluxo e a atividade de células inflamatórias (incluindo neutrófilos, mastócitos, linfócitos TH2, eosinófilos e células epiteliais) nas vias aéreas em modelos animais de asma (54,56,57). Os receptores  $\beta_2$  são expressos nos neutrófilos humanos e os  $\beta_2$ -agonistas inibem a liberação de oxigênio reativo. Os broncodilatadores de longa duração de ação apresentam efeito inibidor no recrutamento de neutrófilos para os pulmões, o que pode ser mediado pelo efeito inibidor na molécula de adesão CD11b, na sua superfície celular. Estudos clínicos têm demonstrado que em pacientes com asma leve ocorre uma diminuição de neutrófilos em biópsias brônquicas e no BAL após tratamento com salmeterol, assim como na redução de mieloperoxidase e lipocalin neutrofílica humana, indicando um efeito inibidor na degranulação dos neutrófilos. O salmeterol inibe a hiperplasia muscular lisa induzida por mitógenos, como a trombina, via ação no ciclo celular regulador de proteínas e também ao inibir a liberação de citocinas pró-inflamatórias tais como a eotaxina e a IL-8 pelas células musculares.

A Sociedade Britânica de Tórax (58) recomenda a utilização dos  $\beta_2$ -agonistas de longa duração de ação (LABAs) em pacientes que não estão convenientemente controlados com altas doses de corticóides inalados. Por outro lado, a Sociedade Sueca (59) recomenda seu uso como uma alternativa ao aumento da dose do corticóide. Woolcock (60), em estudo multicêntrico em asmáticos sintomáticos, comparou os resultados da associação de 500 mcg de beclometasona duas vezes ao dia com o salmeterol nas doses de 42 e 84 mcg a cada 12 h com o uso isolado da beclometasona na dose de 1.000 mcg duas vezes ao dia. Os pacientes que utilizaram a associação obtiveram resultados melhores no controle clínico da doença, assim como na melhora apresentada nas provas funcionais. Greening *et al.* (61) estudaram pacientes em uso de 400 mcg/dia de beclometasona. Obtiveram redução superior nos sintomas e melhora na função pulmonar no grupo em que adicionou salmeterol duas vezes ao dia, quando comparado ao simples aumento da beclometasona para 1.000 mcg/dia.

Atualmente recomenda-se o uso do formoterol e salmeterol em pacientes com asma modera persistente, que permaneçam sintomáticos apesar de uso regular de corticóides por inalação (> 800 mcg/dia de DPB ou equivalente) e uso de drogas  $\beta$ -agonistas de curta duração.



Ao contrário dos  $\beta_2$ -agonistas de curta duração, os de longa



duração quando utilizados por longo tempo são capazes de controlar os sintomas de forma sustentada com melhora dos parâmetros funcionais, sem que ocorra aumento na hiper-responsividade brônquica ou redução progressiva na broncoproteção (62). O uso da associação entre corticóides e broncodilatador de longa duração, em um único dispositivo de inalação, apresenta

ações complementares, atuando de forma sinérgica ao nível molecular, reduzindo sintomas, a frequência e intensidade das exacerbações (Figura 13).

Em 18 de fevereiro de 2010 ocorreu uma teleconferência com a participação de membros do Food and Drugs Administration (FDA) e representantes da American Thoracic Society (ATS) sobre a utilização dos LABAs na asma e mudanças na redação das bulas dos medicamentos. São três as principais considerações:

- 1) Os LABAs devem ser utilizados sempre como drogas complementares às drogas de controle da asma, como os corticóides por inalação. Monoterapia com LABA pode ainda ser utilizada para controle da asma induzida pelo exercício.
- 2) Considerações para pacientes pediátricos: As novas normas recomendam o uso de combinações de medicamentos no mesmo dispositivo de inalação para assegurar aderência aos pacientes pediátricos e adolescentes que requerem a adição de LABA a um corticóide por inalação.
- 3) Os LABAs devem ser utilizados pelo menor tempo possível, tempo este necessário para obter o controle dos sintomas da doença, sendo então descontinuados. O paciente deve ser mantido somente com medicação de controle da inflamação. Não devem ser prescritos aos pacientes com asma adequadamente controlada com doses baixa-média de corticóide por inalação.

O primeiro  $\beta_2$ -agonista de longa duração para utilização uma única vez ao dia já se encontra desde dezembro de 2009 disponível na Europa, com a denominação de Indacaterol (QAB-149). Mesmo em altas doses a droga tem demonstrado boa tolerabilidade. Já no primeiro dia de utilização ocorre excelente resposta, sendo que os estudos até momento desenvolvidos, indicam que o seu uso regular não determina tolerância ou taquifilaxia. Doses únicas diárias de indacaterol de 150  $\mu\text{g}$  e 300  $\mu\text{g}$  proporcionam broncodilatação sustentada por 24 horas, com rápido início de ação com boa tolerabilidade e perfil seguro. Doses únicas acima de 2.000  $\mu\text{g}$  foram bem toleradas sem desenvolver efeitos colaterais inerentes a classe, como hipocalcemia, hiperglicemia ou aumento da frequência cardíaca ou alterações do espaço QTc. A principal indicação na atualidade para o Indacaterol é a doença pulmonar obstrutiva crônica. Outras duas drogas, o carmoterol e o GSK-159797, ambas com propriedades  $\beta_2$ -agonistas de ultra longa duração de ação, encontram-se em fase inicial de avaliação para uso na asma e DPOC.

Outra indicação para a utilização de  $\beta_2$ -agonistas é a profilaxia da asma decorrente do exercício. Tanto os corticóides como os  $\beta_2$ -agonistas por inalação são permitidos para uso por asmáticos que praticam esportes, não sendo considerados como *doping*.  $\beta_2$ -agonistas e corticóides por via sistêmica não são permitidos. Desde 1993, apenas os  $\beta_2$ -agonistas por inalação, salbutamol e terbutalina eram permitidos no esporte.

Posteriormente estudos demonstraram que estas drogas e mais o salmeterol não interferem na performance dos atletas (63-66), tendo este último sido liberado em fevereiro de 1996. O formoterol também é aceito em competições olímpicas desde 2003. Preconiza-se a utilização dos  $\beta_2$ -agonistas de curta duração 10 a 15 minutos antes do esforço. Quanto aos  $\beta_2$ -agonistas de longa duração, duas inalações de salmeterol ou formoterol são capazes de prevenir a obstrução pós-esforço por 10 a 12 horas (67) ou promover grande redução na variação diurna do PFE .

A atividade farmacológica dos  $\beta_2$ -agonistas não está restrita somente ao relaxamento da musculatura lisa brônquica, pois exibem outras propriedades não relacionadas à broncodilatação. Nos últimos anos, inúmeras publicações demonstraram a ação, principalmente de  $\beta_2$ -agonistas de longa duração, nas células implicadas na inflamação brônquica da asma. Relacionamos sucintamente algumas destas ações:

- Inibem a liberação de mediadores inflamatórios pelos mastócitos (68);
- O salmeterol reduz o número de mastócitos ativados (AA-1(+)) após teste de broncoprovocação, quando comparado ao placebo (69);
- O salmeterol apresenta ação sustentada (20h) na supressão da liberação por mastócitos de histamina, leucotrienos  $C_4$  e  $D_4$  e de prostaglandina  $D_2$  , enquanto que o formoterol apresenta ação intermediária (8h) entre o salbutamol e o salmeterol (70);
- O salbutamol, porém não o salmeterol, inibe a liberação de EPO pelo eosinófilo do sangue periférico humano *in vitro* (71);
- O formoterol na dose de 24  $\mu$ g duas vezes ao dia, em pacientes com asma leve a moderada, foi capaz de reduzir o número de eosinófilos na submucosa, o que não foi evidenciado quando de uso de placebo (72);
- O salmeterol foi capaz de atenuar a elevação dos níveis séricos da ECP e da EPX após teste de provocação com alérgenos (73);
- Após teste de provocação utilizando alérgenos, Boulet *et al.* obtiveram a redução no número de CD4+, CD3+, CD25+, CD45+ e células T de memória (CD45RO+) no BAL (69), em pacientes que utilizaram salmeterol na dose de 50  $\mu$ g duas vezes ao dia, por um período de seis semanas.
- Vários trabalhos relatam a inibição pelos  $\beta_2$ -agonistas da liberação de citocinas *in vitro* por monócitos humanos. O salmeterol inibe a liberação de TNF- $\alpha$ , IL-6 e IL-4, ocorrendo a inibição acima de 40% a concentrações de 10<sup>-8</sup> mol/L (74).
- Os  $\beta_2$ -agonistas exibem *in vivo* e *in vitro* atividades antineutrófilo. O salmeterol inibe a adesão (75) e a ativação de neutrófilos ao epitélio brônquico, como evidenciado pela redução no aumento protéico da permeabilidade bacteriana (76) e na diminuição da liberação de lipocalin e mieloperoxidase (77).

- Kleine-Tebbe *et al.* relataram a inibição pelo fenoterol e salmeterol da liberação de histamina IgE-mediada de basófilos humanos (78).
- O salbutamol e o salmeterol são capazes de aumentar a frequência dos batimentos ciliares nas células epiteliais das mucosas nasal e brônquica, sendo o salmeterol, entretanto, mais potente que o salbutamol. (79). Os efeitos do salbutamol são modestos e transitórios (<2 h), enquanto que o salmeterol produz um aumento sustentado na frequência por 15-20 h.
- Os  $\beta_2$ -agonistas por um efeito antagonista funcional, mediado pelo aumento intracelular de AMPc, podem manter a integridade do endotélio vascular, limitando a saída de proteínas plasmáticas (80). Este efeito foi confirmado por Allen *et al.* (81), que demonstraram, entretanto, ser o salmeterol mais potente que o salbutamol, prolongando esta ação.

Os efeitos colaterais dos  $\beta_2$ -agonistas dependem da dose e via de administração. São mais frequentes com administração parenteral, intermediários com administração oral e reduzidos quando usados por inalação, a via mais preconizada no tratamento moderno da asma. As apresentações dos  $\beta_2$ -agonistas em comprimidos e xaropes são menos seletivas, sendo na atualidade pouco utilizadas (10% das vendas). A apresentação injetável, especialmente a adrenalina, está reservada para emergências extremas, como anafilaxia. Dentre as várias razões para priorizar a via inalatória podem ser citadas:

- as doses podem ser 10 vezes mais baixas do que aquelas que são administradas por via oral;
- o efeito terapêutico por inalação é mais eficaz, pois as drogas inaladas começam a atuar em minutos e alcançam maiores concentrações locais, do que as por via sistêmica;
- a flexibilidade das doses por inalação é maior, podendo ser aumentada várias vezes durante as exacerbações, sem efeitos colaterais maiores. Isto não é possível quando se utiliza a via oral.

As reações adversas mais comuns são decorrentes da estimulação simpática, incluindo tremores finos (> 20% dos pacientes no início do tratamento, reduzindo-se com o uso continuado da droga), agitação, nervosismo, palpitações (em 5% — dependendo da seletividade da droga), taquicardia e outras arritmias e efeitos eletrofisiológicos (prolongamento do intervalo QTc) (82). Pacientes com doenças cardiovasculares são mais propensos aos efeitos adversos pois 14% dos receptores encontrados no ventrículo esquerdo e 26% dos do átrio direito são do tipo  $\beta_2$  (83). Uma precaução particular é requerida se o paciente faz uso de antidepressivos tais como os inibidores da monoaminoxidase ou os tricíclicos. Estas drogas podem potencializar os simpaticomiméticos e causar alterações na pressão arterial, tais como crises hipertensivas (82).

Os efeitos metabólicos só ocorrem quando da utilização em altas doses e sua significação clínica ainda não está bem definida. Podem ocorrer hiperglicemia, aumento de corpos cetônicos, ácidos graxos livres, glicerol, e lactato (82). Outra consequência metabólica hoje mais bem estudada é a hipopotassemia devido ao desvio transcelular do potássio pelos  $\beta_2$ -agonistas. Como a estimulação do  $\beta_2$ -receptor aumenta a atividade celular da Na-K-ATPase, pode ocorrer hipopotassemia o que requer terapêutica de reposição naqueles pacientes em quadro agudo, recebendo altas doses de  $\beta_2$ -agonistas. Deve ser ressaltado que o uso concomitante de outros agentes como corticóides e teofilina podem agravar a hipopotassemia. Uma dose-padrão de salbutamol, por inalação, reduz o potássio sérico de 0,2 a 0,4 nmol por litro, elevando-se para 1 nmol quando a dose é repetida uma hora após, mantendo-se a hipopotassemia por mais de quatro horas (84-86). Publicações recentes

têm demonstrado a hipomagnesemia, a hipofosfatemia e a hipocalcemia após a administração de  $\beta_2$ -agonistas em indivíduos normais assim como em pacientes com asma (87-90). A causa e o mecanismo destas alterações ainda não foram, entretanto, elucidadas.

Todos os  $\beta$ -agonistas, incluindo a adrenalina, reduzem a  $PaO_2$ . Esta alteração, de pouca significação clínica, ocorre cerca de 5 minutos após a administração do  $\beta$ -agonista inalado, retornando aos valores normais em 30 minutos. Esta redução é secundária ao aumento do fluxo sanguíneo pulmonar em regiões mal ventiladas, resultante de desigualdades na relação ventilação/perfusão. O aumento no fluxo sanguíneo é secundário à vasodilatação pulmonar via estimulação dos  $\beta_2$ -receptores no músculo liso vascular e também pelo aumento do débito cardíaco após estimulação dos receptores cardíacos.

Outras possíveis e raras reações incluem broncoespasmo paradoxal (91), taquifilaxia (92,93), hiper-responsividade brônquica (94) e morte por uso abusivo (95).

O uso regular dos  $\beta$ -agonistas por inalação pode desencadear a tolerância (subsensibilidade). A tolerância é definida como uma responsividade diminuída, que se desenvolve quando os receptores  $\beta$  são repetidamente expostos aos agonistas, durante dias ou semanas, fato este provavelmente devido a *downregulation* do receptor. Deve ser feita a distinção entre tolerância e taquifilaxia, esta última ocorrendo de forma mais rápida, não havendo relação com o receptor.

O reduzido efeito dos broncodilatadores  $\beta$ -agonistas na asma crônica, como conseqüência do remodelamento brônquico, tem sido investigado. Acredita-se que as modificações na musculatura lisa, como a hipertrofia e a hiperplasia, conduzam a mudanças na velocidade de contração do músculo liso. Com a contração muscular normal, se formam as pontes cruzadas de actina-miosina, e a medida que o músculo se hipertrofia e cresce, estas pontes também aumentam em número. Acredita-se que por esta razão o músculo não relaxe com o uso dos  $\beta$ -agonistas, que perdem sua eficiência (96).

Dados indicam um possível aumento de risco de morte relacionado a asma, associado ao uso de salmeterol em um pequeno grupo de pacientes (97). Um estudo identificou que um tipo de asma, pouco comum, com um genótipo incomum para o receptor beta-adrenérgico (com substituição da arginina pela glicina na posição B-16) pode se agravar com o uso regular do salmeterol se estiver ou não associado ao corticóide (98).

#### Informações Médicas Home

[Início << Tratamento da Asma: Índice](#)  
[Anterior << Modificadores de Leucotrienos](#)

[Próximo >> Teofilina](#)

#### Bibliografia:

01. Stadel JM, Lefkowitz RJ. Beta-adrenergic receptors: identification and characterization by radioligand binding studies. In: Perkins JP, ed. *Beta-adrenergic receptors*. Clifton, NJ: Humana Press 1991; 1-41.

02. Bai TR - Role of  $\beta_2$ -Adrenergic Receptors. In: Peter J Barnes, Michael M Grunstein, Alan R Leff and Ann J Woolcock, ed *Asthma*. Philadelphia: Lippincott-Raven; 1997: 985-995.

03. Hughes JM, Seale JP., Temple, D.M. Effect of fenoterol on immunological release of leukotrienes and histamine from human lung in vitro: selective antagonism by  $\beta$ -adrenoreceptor antagonists. *Eur J Pharmacol* 1983; 95:239.

04. Seale JP. Whither beta-adrenoreceptor agonists in treatment of asthma? *Proc Clin Biol Res* 1988; 263:367.

05. Bullowa JGM, Kaplan DM. On the hypodermatic use of adrenalin chloride in the treatment of asthmatic attacks. *Med News* 1903; 83:787.
06. Chen KK, Schmidt CF. The action of ephedrine: the active principle of the Chinese drug Ma Huang. *J Pharmacol Exp Ther* 1925; 24:339.
07. Grossman J. The evolution of inhaler technology. *J Asthma* 1994; 2:803.
08. Lands AM, Arnold A, McAuliff JA, Luduena FB, Brown JG. Differentiation of receptor systems activated by sympathomimetic amines. *Nature* 1967; 214:597.
09. Faulds D, Hollingshead LM, Goa KL. Formoterol. A review of its pharmacological properties and therapeutic potential in reversible obstructive airways disease. *Drugs* 1991; 42:115.
10. Maesen FPV, Smeets JJ, Costongs MAL, van Noord JA, Zweers PG. The onset of action of inhaled formoterol by dry powder (abstract). *Eur Respir J* 1992; 5(Suppl):15.
11. Wallin A, Sandström T, Rosenhall L et al. Time course and duration of bronchodilatation with formoterol dry powder in patients with stable asthma. *Thorax* 1993; 48:611.
12. Persson G, Baas A, Knight A, Larsen B, Olsson H. One-month treatment with the once daily oral  $\beta_2$ -agonist bambuterol in asthmatic patients. *Eur Respir J* 1995; 8:34.
13. Petrie GR, Chookang JY, Hassan WU, et al. Bambuterol: effective in nocturnal asthma. *Respir Med* 1993; 87:581.
14. Holstein-Rathlou NH, Laursen LC, Madsen F, Svendsen UG, Gnosselius Y, Weeke B. Bambuterol: dose response study of a new terbutaline prodrug in asthma. *Eur J Clin Pharmacol* 1986; 30:7.
15. Bradshaw J, Brittain RT, Coleman RA et al. The design of salmeterol, a long acting selective  $\beta_2$ -adrenoceptor agonist. *Br J Pharmacol* 1987; 92:590P.
16. Nials AT, Summer MJ, Johnson M, Coleman RA. Investigations into factors determining the duration of action of the  $\beta_2$ -adrenoceptor agonist, salmeterol. *Br J Pharmacol* 1993; 108:507.
17. Jack D. The challenge of drug discovery. *Drug Des Discov* 1989; 4:167.
18. Johnson M. Approaches to the design of long-acting agonists at  $\beta$ -adrenoceptors. In Small R, Johnson M, ed.  *$\beta$ -adrenoceptor agonists and the airways*. London: Royal Society of Medicine Press Ltd, 1995; 13.
19. Jeppsson AB, Löfdahl C-GA, Waldeck B, Widmark E. On the predictive value of *in vitro* experiments in the evaluation of the effect duration of bronchodilator drugs for local administration. *Pulm Pharmacol* 1989; 2:81.
20. Löfdahl C-GA. Basic pharmacology of new long-acting sympathomimetics. *Lung* 1990; 168 (Suppl):18.
21. Anderson GP, Lindén A, Rabe KF. Why are long-acting  $\beta$ -adrenoceptor agonists long-acting? *Eur Respir J* 1994; 7:569.
22. Löfdahl C-GA, Chung KF. Long-acting  $\beta_2$ -adrenoceptor agonists: a new perspective in the treatment of asthma. *Eur Respir J* 1991; 4:218.
23. Tokuyama K et al. Inhaled formoterol inhibits histamine-induced airflow obstruction and airway microvascular leakage. *Eur J Pharmacol* 1991; 193:35.
24. Fahy JV, Boushey HA. Controversies involving inhaled  $\beta$ -agonists and inhaled corticosteroids in treatment of asthma. *Clin Chest Med* 1995; 16:715.
25. 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.
26. Crane J, Burgess N, Pearce N, Beasley R. The  $\beta$ -agonist controversy: a perspective. *Eur Respir Rev* 1993; 3:475.
27. Vathenen AS, Knox AK, Jiggins BC, Britton JR, Tattersfield AE. Rebound increase in bronchial responsiveness after treatment with inhaled terbutaline. *Lancet* 1988;i:554.

28. Van Schayck CP, Dompeling E, Herwaarden CLA, et al. Bronchodilator treatment in moderate asthma or chronic bronchitis: continuous or on demand? A randomized controlled study. *Br Med J* 1991; 303:1426.
29. Taylor DR, Sears MR, Cockcroft DW. The beta-agonist controversy. *Med Clin North Am* 1996; 80:719.
30. Galant SP, Duriseti L, Underwood S, et al. Decreased beta-adrenergic receptors on polymorphonuclear leukocytes after adrenergic therapy. *N Engl J Med* 1978; 299:933.
31. Busse WW, Bush RK, Cooper W. Granulocyte response *in vitro* to isoproterenol, histamine, and prostaglandin E 1 during treatment with beta-adrenergic aerosols in asthma. *Am Rev Respir Dis* 1979; 120:377.
32. Conolly ME, Tashkin DP, Hui KKP, et al. Selective subsensitization of beta-adrenergic receptors in central airways of asthmatics and normal subjects during long-term therapy with inhaled salbutamol. *J Allergy Clin Immunol* 1982; 70:423.
33. Tashkin DP, Conolly ME, Deutsch RI, et al. Subsensitization of beta-adrenoceptors in airways and lymphocytes of healthy and asthmatic subjects. *Am Rev Respir Dis* 1982; 125:185.
34. Bruynzeel PLB. Changes in the beta-adrenergic system due to beta-adrenergic therapy: Clinical consequences. *Eur J Respir Dis* 1984; 135(Suppl 65):62.
35. Galant SP, Duriseti L, Underwood S, et al. Beta-adrenergic receptors of polymorphonuclear particulates in bronchial asthma. *J Clin Invest* 1980; 65:577.
36. Meurs H, Koeter GH, de Vries K, et al. Dynamics of the lymphocyte beta-adrenoceptor system in patients with allergic bronchial asthma. *Eur J Respir Dis* 1984; 135(Suppl 65):47,184.
37. Bai TR, Mak JC, Barnes PJ. A comparison of beta-adrenergic receptors and *in vitro* relaxant responses to isoproterenol in asthmatic airway smooth muscle. *Am J Respir Cell Mol Biol* 1992; 6:647.
38. Adcock IM, Stevens DA, Barnes PJ. Interactions of glucocorticoids and beta 2-agonists. *Eur Respir J* 1996; 9:160.
39. Wong CS, Wahedna I, Pavord ID, et al. Effect of regular terbutaline and budesonide on bronchial reactivity to allergen challenge. *Am J Respir Crit Care Med* 1994; 150:1268.
40. Cockcroft DW, Swystun VA, Bhagat R. Interaction of inhaled beta 2-agonist and inhaled corticosteroid on airway responsiveness to allergen and metacholine. *Am J Respir Crit Care Med* 1995; 152:1485.
41. Ray A, Prefontaine KE. Physical association and functional antagonism between the p65 subunit of transcription factor NF-kappa B and the glucocorticoid receptor. *Proc Natl Acad Sci USA* 1994; 91:752.
42. Mukaida N, Morita M, Ishikawa Y et al. Novel mechanism of glucocorticoid-mediated gene repression: nuclear factor-kappa B is target for glucocorticoid-mediated interleukin 8 gene repression. *J Biol Chem* 1994; 269:13289.
43. Janknecht R, Hunter T. Transcriptional control: versatile molecular glue. *Curr Biol* 1996; 8:951.
44. Mitra S, Ugur O, et al. (S)-albuterol increases intracellular free calcium by muscarinic receptor activation and a phospholipase C-dependent mechanism in airway smooth muscle. *Mol Pharmacol* 1998; 53:347.
45. Morley J. Sympathomimetic enantiomers *in vivo*: pre-clinical pharmacology. In: Costello JF, ed. Sympathomimetic Enantiomers in the Treatment of Asthma. London, The Parthenon Publishing Group, 1997; pp.71-90.
46. Handley DA, McCullough JR, Crowther SD, Morley J. Sympathomimetic enantiomers and asthma. *Chirality* 1998; 10:262.
47. Galland BC, Blackman JG. Enhancement of airway reactivity to histamine by isoprenaline and related beta-adrenoceptor agonists in the guinea-pig. *Br J Pharmacol* 1993; 108:1016.
48. Mazzoni L, Naef R, Chapman ID, Morley J. Hyperresponsiveness of the airways following exposure of guinea-pigs to racemic mixtures and distomers of beta 2-selective sympathomimetics. *Pulm Pharmacol* 1994; 7:367.
49. Hoshiko K, Morley J. Exacerbation of airway hyperreactivity by racemic salbutamol in sensitised guinea-pigs. *Jpn J Pharmacol* 1993; 63:159.

50. Johansson F, Rydberg I, Aberg G, Andersson RGG. Effects of albuterol enantiomers on *in vitro* bronchial reactivity. *Clin Rev Allergy Immunol* 1996; 14:57.
51. Nelson HS, Bensch G, Pleskow WW et al. Improved bronchodilation with levalbuterol compared with racemic albuterol in patients with asthma. *J Allergy Clin Immunol* 1998; 102:943
52. Nials AT, Ball DI, Butchers PR, et al. Formoterol on airway smooth muscle and human lung mast cells: a comparison with salbutamol and salmeterol. *Eur J Pharmacol* 1994; 251:127.
53. Lau HYA, Wong PLE, Lai CKW, et al. Effects of long-acting  $\beta_2$ -adrenoceptor agonists on mast cells of rat, guinea pig, and human. *Int Arch Allergy Immunol* 1994; 105:177.
54. Whelan CJ, Johnson M. Inhibition by salmeterol of increased vascular permeability and granulocyte accumulation in guinea-pig lung and skin. *Br J Pharmacol* 1992; 105:831.
55. Sulakvelidze I, McDonald DM. Anti-edema action of formoterol in rat trachea does not depend on capsaicin sensitive sensory nerves. *Am J Respir Crit Care Med* 1994; 149:232.
56. Nials AT, Whelan CJ, Vardey CJ. Salmeterol inhibits neutrophil accumulation in rat lung (abstract). *Br J Pharmacol* 1991; 104:294p.
57. Baker AJ, Palmer J, Johnson M, et al. Inhibitory actions of salmeterol on human airway macrophages and blood monocytes. *Eur J Pharmacol* 1994; 264:301.
58. British Thoracic Society. Guidelines for management of asthma. *Br Med J* 1993; 300:776.
59. Medical Products Agency. *Pharmacological treatment of bronchial asthma II*. 1:1,1993 .
60. Woolcock A, Lundback B, Ringdal N, et al. Comparison of addition of salmeterol to inhaled steroids with doubling of the dose of inhaled steroids. *Am J Respir Crit Care Med* 1996; 153:1481.
61. Greening AP, Ind PW, Northfield M. Added salmeterol versus higher dose corticosteroid in asthma patients with symptoms on existing inhaled corticosteroid. Allen & Hanburys Limited UK Study Group. *Lancet* 1994; 344:219.
62. Rosenthal RR, Busse WW, Kemp JP, Baker JW, Kalberg C, Emmett A, Rickard KA. Effect of long-term salmeterol therapy compared with as-needed albuterol use on airway hyperresponsiveness. *Chest* 1999; 116:595.
63. Meeuwisse WH, McKenzie DC, Hopkins S, Road JD, Hopkins SR. The effect of salbutamol on performance in nonasthmatic athletes. *Med Sci Sports Exerc* 1992; 24:1161.
64. Morton AR, Papalia SM, Fitch KD. Is salbutamol ergogenic? The effects of salbutamol on physical performance in the high-performance nonasthmatic athletes *Clin J Sport Med* 1992; 2:93.
65. Carlsen KH, Ingjer F, Thyness B, Kirkegaard H. The effect of inhaled salbutamol and salmeterol on lung function and endurance performance in healthy well-trained athletes. *Scand J Med Sci Sports* 1997; 7:160.
66. Heir T, Stemshaug H. Salbutamol and high-intensity treadmill running in nonasthmatic highly conditioned athletes. *Scand J Med Sci Sports* 1995; 5:231.
67. McFadden ER Jr, Gilbert I.A. Exercise-induced asthma. *N Engl J Med* 1994; 330:1362.
68. Butchers PR, Vardey CJ, Johnson M. Salmeterol: a potent and long-acting inhibitor of inflammatory mediator release from human lung. *Brit J Pharmacol* 1991; 104:672.
69. Boulet LP, Turcotte H, Boutet M et al. Influence of salmeterol on chronic and allergen-induced airway inflammation in mild allergic asthma: a pilot study. *Cur Therap Res* 1987; 92: 590P.
70. Johnson M. Mechanisms of action of  $\beta$ -adrenoceptor agonists. In: *Beta-Agonists in the Treatment of Asthma*. (Eds JF Costello & RD Mann), Parthenon, Carnforth.

71. Munoz NM, Rabe KF, Vita AJ et al. Paradoxical blockade of beta adrenergically mediated inhibition of stimulated eosinophil secretion by salmeterol. *J Pharmacol and Exp Ther* 1995; 273: 850.
72. Wallin A, Melander B, Rosenhall L et al. Formoterol, a new long acting beta 2 -agonist for inhalation twice daily, compared with salbutamol in the treatment of asthma. *Thorax* 1990; 45: 259.
73. Pedersen B, Dahl R, Venge P. The effect of salmeterol on the early and late phase reaction to bronchial allergen challenge and potchallenge variation in bronchial hyperreactivity, blood eosinophils and serum eosinophil cationic protein. *Am Rev Respir Dis* 1991; 143: A649.
74. Pennings HL, Dentener MA, Buurman WA, Wouters EFM. Salbutamol and salmeterol modulate cytokine production by peripheral blood monocytes. *Eur Respir J* 1995; (Suppl.19), 1871.
75. Bloeman PGM, Van den Tweel MC, Henricks PAJ et al. Increased cAMP levels in stimulated neutrophils inhibit their adhesion to human bronchial epithelial cells. *Am J Physiol* 1997; 272:L580.
76. Dentener MA, Buurman WA, Wouters EFM. Theophylline and the beta-agonists salmeterol and salbutamol potently block neutrophil activation, as indicated by a reduced release of bacterial/permeability-increasing protein. *Am J Respir Crit Care Med* 1998; 157:A602.
77. Faurischou P, Dahl R, Jeffery P, Venge P, Egerod I. Comparison of the anti-inflammatory effects of fluticasone and salmeterol in asthma: a placebo controlled, double blind, cross-over study with bronchoscopy, bronchial methacholine provocation lavage. *Eur Respir J* 1997; 10:243s.
78. Kleine-Tebbe, Frank G, Josties C, Kunkel G. Influence of salmeterol, a long-action beta 2 -adrenoceptor agonist, on IgE-mediated histamine release from human basophils. *J Invest Allerg Clin Immunol* 1994; 4:12.
79. Rusnak C, Sapsford RJ, Davies RJ. Effect of salbutamol and salmeterol on the ciliary beat frequency (CBF) of human bronchial epithelium *in vitro*. *Am Rev Respir Dis* 1990; 141:A1030.
80. Persson CGA, Svensjö E. Vascular responses and their suppression: drugs interfering with vascular permeability. In : *Handbook of Inflammation: The Pharmacology of Inflammation*. (I.L. Bonta, M.A. Bray, M.J. Parnham Eds), Amsterdam, Elsevier, 1985.
81. Allen MJ, Vardey CJ, Coleman RA. Salmeterol and other agonists at  $\beta_2$  -adrenoceptors enhance endothelial barrier function. *Am J Respir Crit Care Med* 1994; 149:A189.
82. Goodman LS, Gilman A (Eds). *The Pharmacological Basis of Therapeutics*. New York, The McGraw-Hill Companies, Inc., 9th ed., International Edition, 1996.
83. Stiles GL, Taylor S, Lefkowitz RJ. Human cardiac beta-adrenergic receptors: subtype heterogeneity delineated by direct radioligand binding. *Life Sci* 1983; 33:467.
84. Gennari FJ. Current Concepts: Hypokalemia. *N Engl J Med* 1998; 339:451.
85. Bremner CD, Burgess C, Beasley R, et al. Nebulized fenoterol causes greater cardiovascular and hypokalaemic effects than equivalent bronchodilator doses of salbutamol in asthmatics. *Respir Med* 1992; 86:419.
86. Burgess CD, Flatt A, Siebers R, Crane J, Beasley R, Purdie G. A comparison of the extent and duration of hypokalaemia following three nebulized b 2 -adrenoceptor agonists. *Eur J Clin Pharmacol* 1989; 36:415.
87. Alamoudi OSB. Electrolyte disturbances in patients with chronic, stable asthma. *Chest* 2001; 120:431.
88. Gustafson T, Boman K, Rosenthal L, et al. Skeletal muscle magnesium and potassium in asthmatics treated with oral b 2 -agonistas. *Eur Respir J* 1996; 9:237.
89. Prince RL, Monk KJ, Kent GM, et al. Effects of theophylline and salbutamol on phosphate and calcium metabolism in normal subjects. *Miner Electrolyte Metab* 1988; 14:262.
90. Bos WJW, Postma DS, Doormaal JV. Magnesiuric and calciuric effects of terbutaline in man. *Clin Sci* 1988; 74:595.

91. Nicklas RA. Paradoxical bronchospasm associated with the use of inhaled beta-agonists. *J Allergy Clin Immunol* 1990; 85:959.
92. Weber RW, Smith JA, Nelson HS. Aerosolized terbutaline in asthmatics: development of subsensitivity with long-term administration. *J Allergy Clin Immunol* 1982; 70:417.
93. Repsher LH, Anderson JA, Bush RK, et al. Assessment of tachyphylaxis following prolonged therapy of asthma with inhaled albuterol aerosol. *Chest* 1984; 85:34.
94. McFadden ER Jr, Gilbert IA. Asthma. *N Engl J Med* 1992; 327:1928.
95. 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.
96. Lötvall J. Bronchodilators. In O'Byrne PM, Thomson NC. *Manual of Asthma Management*. London: W.B. Saunders, 2001:237-259.
97. Nelson HS, Weiss ST, Bleecker ER, Yancey SW, Dorinsky PM. The Salmeterol Multicenter Asthma Research Trial: a comparison of usual pharmacotherapy for asthma or usual pharmacotherapy plus salmeterol. *Chest* 2006; 129(1):15.
98. Wechsler ME, Lehman E, Lazarus SC, Lemanske RF, Jr., Boushey HA, Deykin A, et al. beta-Adrenergic receptor polymorphisms and response to salmeterol. *Am J Respir Crit Care Med* 2006; 173(5):519.

**Informações Médicas**  
**Home**

Design by Walter  
Serralheiro

**Início << Tratamento da Asma: Índice**  
**Anterior << Modificadores de Leucotrienos**

**Próximo >> Teofilina**