

Estudo da eficácia e tolerabilidade do salmeterol comparativamente ao salbutamol em pacientes com asma brônquica

M.A.DE OLIVEIRA, J.R. DE BRITO JARDIM, S.M. FARESIN, S.R.R. LUCAS, L.E. NERY

Disciplina de Pneumologia – Universidade Federal de São Paulo, São Paulo, SP.

RESUMO – Os β_2 -agonistas constituem um dos pilares do tratamento da asma brônquica, porém sua curta duração de ação exige uso freqüente e a associação com outras drogas broncodilatadoras. O surgimento dos β_2 -agonistas de longa ação pode representar um avanço na terapêutica da asma brônquica.

OBJETIVO. O presente estudo propõe-se a avaliar, em nosso meio, a eficácia e a tolerabilidade do salmeterol (SM), comparativamente ao salbutamol (SB), em pacientes com asma leve e moderada.

MÉTODOS. Após uma etapa de estabilização de duas semanas, os pacientes utilizaram salmeterol 50mcg duas vezes ao dia, e salbutamol 200mcg quatro vezes ao dia, durante o período de quatro semanas, seguindo um esquema duplo cego, aleatório, de grupos paralelos. Foram estudados 60 pacientes que preencheram os seguintes critérios de inclusão: VEF₁ (Volume Expiratório Forçado no 1º segundo) >50%; variação diurna do PFE (Pico do Fluxo Expiratório) > 15% ou resposta do VEF₁ ao BD >15%, gradação de sintomas >2 (escala de 0 a 5) em quatro dos últimos sete dias.

RESULTADOS. Dos 60 pacientes estudados, sete foram excluídos no período de tratamento (ver Métodos), sendo concluído o estudo com 25 pacientes no grupo salmeterol e 28 no grupo salbu-

tamol. No período de estabilização, não houve diferença significativa entre os grupos, comparando-se os valores de VEF₁ em % do prev., PFE matinal, gradação de sintomas e gravidade da asma. O percentual de melhora do VEF₁ e do PFE matinal nos pacientes que receberam salmeterol foi significativamente mais elevado entre 2 e 4 semanas de tratamento, em relação aos pacientes que receberam salbutamol (p<0,05). Da mesma forma, o grupo salmeterol apresentou redução significativa nos valores médios dos sintomas no período noturno na 1ª quinzena de tratamento. Em relação ao número de inalações de socorro utilizadas, efeitos colaterais, freqüência cardíaca, pressão arterial sistêmica e dosagem de potássio, não houve diferença significativa entre os grupos.

CONCLUSÃO. Este estudo demonstrou que, em pacientes com asma leve e moderada, o salmeterol na dose de 100mcg/dia elevou o VEF₁, o PFE matinal e apresentou diminuição significativamente maior dos sintomas noturnos em relação aos observados no grupo salbutamol, e que a tolerância aos medicamentos estudados foi semelhante nos dois grupos.

UNITERMOS: Asma. Salmeterol — tratamento.

INTRODUÇÃO

Nos últimos 20 anos, houve um significativo avanço no conhecimento da fisiopatologia da asma brônquica, reconhecida atualmente como uma doença inflamatória¹, o que alterou o enfoque do seu tratamento. Drogas antiinflamatórias são utilizadas para atuar no mecanismo etiopatogênico básico da doença e drogas broncodilatadoras, no alívio imediato do sintoma, através do relaxamento da musculatura lisa. Os β_2 -agonistas têm sido o tratamento de escolha para a crise aguda da asma e também são utilizados de forma regular no tratamento da asma, apesar de controvérsias existentes na literatura^{2,5}. Quando utilizados de forma regular, os β_2 -agonistas convencionais têm a desvantagem de apresentar curta duração de ação⁶, exigindo o uso freqüente e a associação de outras drogas

broncodilatadoras, principalmente em pacientes com asma noturna, não controlados por anti-inflamatórios.

O xinafoato de salmeterol é um β_2 -agonista de longa duração, cuja ação prolongada tem sido atribuída, principalmente, a interações físico-químicas desse fármaco com a membrana bipolar do músculo liso⁷. Vários estudos clínicos têm comprovado a eficácia do salmeterol como droga broncodilatadora protegendo contra a hiper-responsividade provocada pela histamina, metacolina, exercício e ar frio⁸⁻¹¹. É administrado por via inalatória, produzindo broncodilatação por 12 horas¹², sendo referidos efeitos colaterais comuns aos β_2 -agonistas convencionais¹³. Trabalhos clínicos têm demonstrado que o salmeterol promove uma melhora global da asma brônquica, com melhora da função pulmonar, diminuição dos sinto-

Quadro – Gradação de sintomas do período noturno e diurno	
Período noturno	Período diurno
0 = Sem sintomas durante a noite	0 = Sem sintomas durante o dia
1 = Sintomas que o despertem uma vez durante a noite ou que façam período durante o dia despertar mais cedo pela manhã	1 = Sintomas em um pequeno período durante o dia
2 = Sintomas que o despertem duas ou mais vezes à noite (inclusive despertar mais cedo)	2 = Sintomas em dois ou mais pequenos períodos durante o dia
3 = Sintomas que o mantenham acordado a maior parte da noite	3 = Sintomas durante a maior parte do dia afetando a atividade diária normal
4 = Os sintomas são tão graves que o impedem de dormir	4 = Sintomas de tal gravidade que impeçam o comparecimento ou desenvolvimento de atividades diárias normais

mas noturnos e diurnos e redução da utilização da medicação de socorro^{13,14}.

O propósito de nosso estudo foi avaliar a eficácia e tolerabilidade do salmeterol 50mcg duas vezes ao dia, comparativamente ao salbutamol, 200mcg quatro vezes ao dia, no tratamento de pacientes com asma leve e moderada durante período de quatro semanas. Nossa hipótese é de que o salmeterol, um β_2 -agonista de longa ação, produz um melhor controle da asma, sem aumento da incidência de efeitos colaterais em relação ao salbutamol, um β_2 -agonista de curta ação.

MATERIAL E MÉTODOS

O diagnóstico de asma baseou-se na história clínica, com os pacientes classificados como tendo asma leve a moderada, de acordo com o consenso internacional¹⁵, e preenchendo os seguintes critérios de inclusão: gradação de sintomas >2 (quadro acima), VEF_1 (volume expiratório forçado no 1º segundo) >50% do previsto e reversibilidade do VEF_1 >15% após 15 minutos da inalação de 200mcg de salbutamol ou uma variação diurna do pico do fluxo expiratório (PFE) de pelo menos 15% em 4 dos últimos 7 dias, calculada da seguinte maneira:

$$PFE = \frac{PFE \text{ noturno} - PFE \text{ manhã}}{PFE \text{ noturno}} \times 100\%$$

De 136 pacientes avaliados que preencheram os critérios iniciais de inclusão, 76 foram excluídos durante a fase de estabilização por não apresentar os critérios referentes à função pulmonar e/ou cooperação ao protocolo, permanecendo, então, 60 pacientes que foram informados dos detalhes e objetivos do estudo e cujo consentimento foi obtido por escrito. Dos pacientes selecionados, 43 eram do sexo feminino e 17 do masculino (idade entre 18 e 64 anos, com média de 37 anos).

Após uma etapa de estabilização de duas semanas, os pacientes utilizaram salmeterol 50mcg, duas vezes ao dia (6-7h; 22-23h), mais placebo, duas vezes ao dia (11-12h; 17-18h), ou salbutamol

200mcg, quatro vezes ao dia, seguindo um esquema duplo cego, aleatório, de grupos paralelos. Os pacientes utilizaram salbutamol como medicação de socorro, e os corticosteróides orais (até 20mg de prednisona/dia) e inalatórios, quando previamente utilizados, foram mantidos; outros β_2 -agonistas, xantinas e anticolinérgicos foram suspensos. O uso de β_2 -agonistas (diferente das drogas em estudo), metilxantinas, corticosteróides e anticolinérgicos foram permitidos nas exarcebações agudas da asma. Os pacientes que necessitaram de tratamento de manutenção com estas drogas e tiveram necessidade de dose superior a 20mg/dia de esteróides, por período superior a três dias, foram retirados do estudo. Em cada consulta eram anotados dados antropométricos e clínicos dos pacientes, incluindo pressão arterial sistêmica e frequência cardíaca em repouso. Os pacientes recebiam um registro diário padronizado, sendo orientados a anotar, pela manhã e à noite, a gradação dos sintomas (escala de 0 a 5 – ver quadro), o número de inalações de socorro utilizadas e três medidas consecutivas do PFE com um aparelho *mini-wright*, antes da inalação da droga em estudo, sendo considerada a medida de maior valor. Espirometrias pré e pós-broncodilatador foram realizadas com o objetivo de preencher os critérios de seleção e servir como parâmetro de função ventilatória basal do paciente e repetidas em cada consulta da etapa de tratamento, em horário próximo às anteriores (9-10h). O aparelho utilizado foi o *Diagnostic System Med Graphics MCG-CPX*¹⁶. Na etapa de estabilização e no término do tratamento, foram efetuadas eletrocardiogramas de 12 derivações e coleta de sangue para realização de exames hematológicos e bioquímicos.

A eficácia do tratamento foi analisada através das seguintes variáveis: gradação de sintomas, número de inalações de socorro utilizadas, pico do fluxo expiratório e espirometria e variação diurna do PFE (calculada no período de sete dias). Em relação a tolerabilidade, foram analisados: efeitos

Tabela 1 – Características clínicas e antropométricas dos pacientes do grupo salmeterol e salbutamol

	Salmeterol	Salbutamol
No de pacientes	25	28
Sexo		
Masculino (n)	7	9
Feminino (n)	18	19
Idade (anos)*	32,5	42,4
Altura (cm)*	157,7	156,1
Peso (kg)*	62,7	65,5
Duração da asma (anos)*	16,9	19,5
Tabagismo (n)		
Não	21	22
Sim	-	1
Ex	4	5
Gravidade da asma (n)		
Leve	11	13
Moderada	14	15

*= Média do grupo; n= número de pacientes.

colaterais relacionados a medicação em estudo (avaliação de segurança), análise da frequência cardíaca e pressão arterial sistêmica e das alterações eletrocardiográficas e bioquímicas, especificamente, dosagem de potássio.

ANÁLISE ESTATÍSTICA

Para comparar os períodos pré (estabilização), T₁ e T₂ (respectivamente 1ª e 2ª quinzena de tratamento), em relação às variáveis espirométricas, gradação de sintomas, número de inalações de socorro utilizadas e PFE, foi utilizada a análise de variância por postos de Friedman¹⁷, e quando mostrou diferença significativa foi complementada pelo teste de comparações múltiplas¹⁸. Utilizamos o teste de Mann-Whitney para duas amostras independentes, a fim de comparar os dois grupos em relação às variáveis analisadas. O teste de Wilcoxon para dados pareados foi utilizado para comparar os períodos pré e pós-tratamento em relação aos valores de potássio. As diferenças percentuais (DT) das etapas consideradas foram calculadas pela seguinte fórmula:

$$DT = \frac{\text{Etapa T}_1 \text{ ou T}_2 - \text{Etapa pré}}{\text{Etapa pré}} \times 100$$

Em todos os testes, fixou-se em 0,05 ou 5% o nível de rejeição da hipótese de nulidade, assinando-se com um asterisco os valores significantes.

RESULTADOS

Dos 60 pacientes incluídos no protocolo, sete pacientes foram excluídos durante a etapa de tratamento. Do grupo salmeterol (SM), dois pacientes

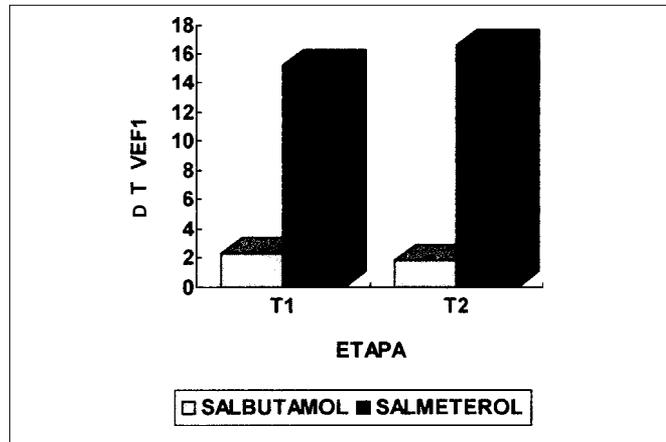


Gráfico 1 – Valores da variação percentual $DT = (T - PRÉ / PRÉ)$ em % do volume expiratório forçado no 1º segundo (VEF_1) em % do previsto, aos 15 dias (T1) e aos 30 dias (T2), dos pacientes com asma recebendo salmeterol e salbutamolo * $p < 0,05$.

foram excluídos devido à crise de asma, dois por não aderência ao tratamento e um paciente, por efeito colateral (tremores e palpitação) atribuídos ao medicamento. Do grupo salbutamol (SB), dois pacientes foram excluídos devido à crise de asma. Dos 53 pacientes analisáveis, 25 eram do grupo salmeterol e 28 do grupo salbutamol. Do ponto de vista clínico, os pacientes de ambos os grupos tinham duração e gravidade da asma brônquica semelhantes (tabela 1). Em relação a corticoterapia, 56% dos pacientes do grupo salmeterol e 42% do grupo salbutamol faziam uso de corticosteroídes inalatório e/ou orais.

Na etapa de estabilização, não houve diferença significativa entre os grupos comparando-se os valores de VEF_1 em % prev., PFE matinal e noturno, gradação de sintomas e número de inalações de socorro utilizadas. Em relação a variação diurna do PFE, o grupo salmeterol apresentou uma variabilidade significativamente maior do que o grupo salbutamol.

Espirometria

Na etapa de tratamento, o percentual de melhora do VEF_1 matinal pré-broncodilatador dos pacientes que receberam salmeterol foi significativamente mais elevado ($p < 0,05$) em relação aos pacientes que receberam salbutamol com duas (SM=15,2%; SB=2,3%) e quatro semanas (SM=16,6%; SB=1,8%) de tratamento (gráfico 1). Os valores de CVF, $FEF_{25-75\%}$ e $FEF_{50\%}$ apresentaram comportamento semelhante ao VEF_1 , evidenciando melhora significativa no grupo salmeterol em relação ao salbutamol.

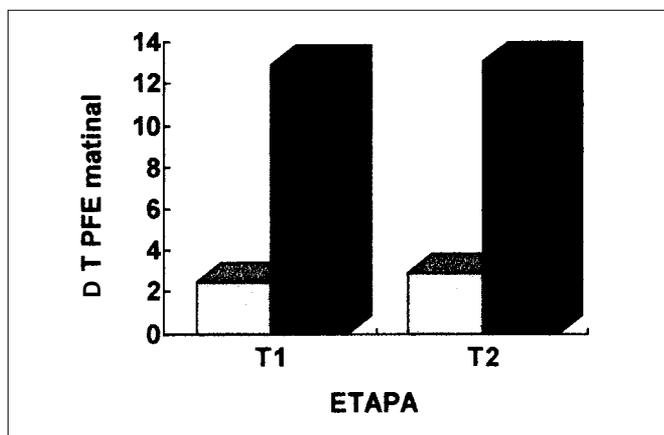


Gráfico 2 - Valores médios da variação percentual $DT = (T-PRÉ/PRÉ$ em %) do pico do fluxo expiratório matinal com 15 dias (T1) e 30 dias do tratamento (T2), dos pacientes com asma recebendo salmeterol e salbutamol * $p < 0,05$.

Pico do fluxo expiratório

Na etapa de estabilização, os valores médios do PFE matinal foram 328L/min para o grupo salmeterol e 311L/min para o grupo salbutamol. No horário noturno, os valores médios foram, respectivamente, 344L/min e 330L/min. Na etapa de tratamento, houve aumento significativo ($p < 0,05$) nos valores médios, tanto do PFE matinal como do noturno, no grupo salmeterol, o mesmo não ocorrendo com o salbutamol. Em relação ao percentual de melhora (DPFE), observamos que no horário matinal houve um aumento significativo do PFE durante o período de tratamento dos pacientes que fizeram uso do salmeterol (gráfico 2). No grupo salbutamol, não observamos diferença significativa entre a etapa de estabilização e a de tratamento, tanto no horário matinal como no noturno.

Quando analisamos a variação diurna do PFE, observamos que no grupo salmeterol houve significativa redução desta variação quando comparamos a etapa de estabilização com a 1ª (T₁) e 2ª (T₂) quinzena de tratamento (pré=18,5; T₁=11,7; T₂=12,4). Em relação ao grupo salbutamol, não observamos diferença significativa entre a etapa de estabilização e de tratamento (pré=13,7; T₁=11,93; T₂=11).

Gradação de sintomas

Na etapa de tratamento, os valores médios dos sintomas do período diurno, tanto no grupo salmeterol como no salbutamol, foram significantemente menores em relação aos valores da etapa de estabilização, sendo esta redução mais pronuncia-

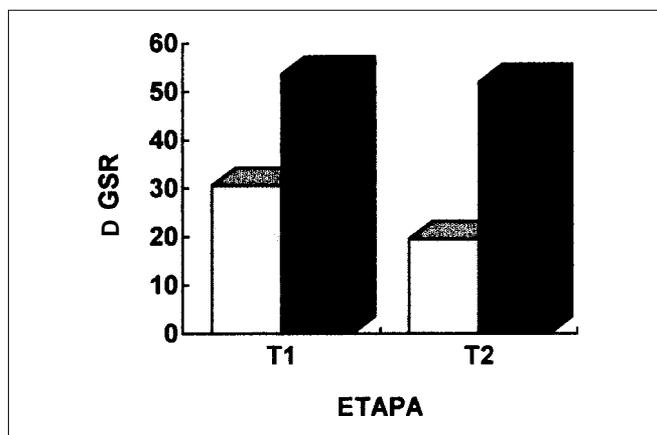


Gráfico 3 - Valores médios da variação percentual $DT = (T-PRÉ/PRÉ$ em %) da gradação de sintomas respiratórios (GSR) do período noturno com 15 dias (T1) e 30 dias do tratamento (T2), dos pacientes com asma recebendo salmeterol e salbutamol * $p < 0,05$.

da, embora não significante no grupo salmeterol. Em relação ao período noturno, tanto o grupo salmeterol como o salbutamol, apresentaram redução significativa nos valores médios dos sintomas em relação à etapa de estabilização. Quando comparamos a gradação de sintomas do grupo salmeterol (pré=0,73; T₁=0,33; T₂=0,33) com a do grupo salbutamol (pré=1,04; T₁=0,70; T₂=0,66) observamos, na primeira quinzena, uma diferença significativa ($p < 0,05$) na redução dos valores médios dos sintomas do grupo salmeterol em relação ao grupo salbutamol (SM=-53,6 vs. SB=-30,6) (gráfico 3). Na segunda quinzena, esta diferença, embora acentuada, como evidenciado pela variação percentual de melhora dos pacientes do grupo salmeterol (SM=-52 vs. SB=-19,5), não foi significativa. Em relação ao pós-tratamento, os valores médios dos sintomas, tanto do grupo salmeterol como do salbutamol, retornaram a valores próximos à etapa de estabilização.

Número de inalações de socorro utilizadas

Durante o tratamento, no período diurno, tanto o grupo salmeterol (pré=1,10; T₁=0,39; T₂=0,23) como o grupo salbutamol (pré=1,34; T₁=0,70; T₂=0,68), apresentaram valores médios significantemente menores em relação à etapa de estabilização. No período noturno, da mesma forma, os dois grupos apresentaram redução significativa nos valores médios do número de inalações utilizadas em relação à etapa de estabilização. Esta redução foi maior (mas não significante) no grupo salmeterol. Em relação ao pós-tratamento, os valores médios do número de inalações de socorro utilizadas, tan-

Tabela 2 – Efeitos colaterais apresentados pelos pacientes do grupo salmeterol e salbutamol durante a etapa de tratamento

Efeito colateral	Salmeterol Nº	Salbutamol Nº	Placebo Nº
Tremor	2	2	-
Palpitação	1	1	-
Cefaléia	1	-	-
Boca seca	2	1	-
Mal estar	-	-	1
Tontura	-	-	1
Insônia	1	1	-

*Placebo utilizado no grupo salmeterol

to no grupo salmeterol como no salbutamol, retornaram a valores próximos à etapa de estabilização.

Efeitos colaterais

Durante o tratamento, a incidência global de efeitos colaterais relacionados às medicações em estudo relatadas pelos pacientes foi de 25,9%. Foram relatados palpitação, cefaléia, boca seca e insônia, tanto no grupo salmeterol como no salbutamol (tabela 2).

Em relação à frequência cardíaca e pressão arterial sistêmica, não houve diferença significativa, tanto no grupo salmeterol como no salbutamol, quando comparado a etapa de estabilização com o tratamento; e nem apresentaram diferença significativa entre si aos 15 dias (T_1) e aos 30 dias (T_2) de tratamento.

Em relação aos registros eletrocardiográficos e dosagem de potássio realizadas antes e após o tratamento, não observamos variação significativa, tanto no grupo salmeterol como no salbutamol.

DISCUSSÃO

O salmeterol e o salbutamol, como já comentado, são drogas β_{2-a} drenérgicas com diferenças na duração de ação. Enquanto o salmeterol promove broncodilatação por um período de 12 horas, o salbutamol tem efeito broncodilatador até 6 de horas. O nosso protocolo, buscando demonstrar esta diferença, realizou as espirometrias com o intervalo maior que 6 horas da utilização das drogas em estudo. Em relação à espirometria, os pacientes do grupo salmeterol apresentaram aumento significativo nos valores de todas as variáveis analisadas, confirmando estudos anteriores, que mostraram o efeito broncodilatador prolongado do salmeterol. Em relação ao PFE, os valores médios do horário noturno foram mais elevados em ambos os grupos em relação ao horário matinal, o que é

compatível com o padrão circadiano apresentado pelos pacientes portadores de asma brônquica com uma variação que pode chegar a 50%¹⁹. Na etapa de tratamento, os valores médios do PFE dos pacientes do grupo salmeterol em relação ao salbutamol foram significativamente mais elevados, tanto no horário matinal como no noturno. Quando comparamos as duas drogas, observamos que, no horário matinal, o percentual de melhora do grupo salmeterol foi significativamente maior do que o salbutamol, o que não foi observado no horário noturno. Achados semelhantes são descritos por outros autores¹³. A melhora do PFE matinal reflete redução da broncoconstrição noturna pelo salmeterol, o que significa melhor controle dos pacientes portadores de asma noturna, corroborando os achados de outros autores que demonstraram uma melhora objetiva na qualidade do sono de pacientes portadores de asma noturna²⁰ e também melhora do padrão do sono através de um questionário de qualidade de vida²¹. Em relação à variação do PFE, apesar da escolha aleatória dos pacientes, o grupo salmeterol apresentou-a maior na etapa de estabilização em relação ao grupo salbutamol, o que prejudicou a comparação entre os grupos, porém não invalida o fato que, em relação à etapa de estabilização, o grupo salmeterol apresentou redução desta variação, o mesmo não se observando no grupo salbutamol. Outros estudos demonstram que o salmeterol reduz a variação do PFE, quando comparado ao salbutamol¹³.

Em nosso estudo, o grupo salmeterol apresentou redução significativa dos sintomas respiratórios, comparativamente ao salbutamol; entretanto somente no período noturno da primeira quinzena é que os valores médios foram significantes (gráfico 3). Nos outros períodos, a avaliação estatística mostrou comportamento marginal em relação à significância estatística para o grupo salmeterol. A redução dos sintomas apresentada pelo grupo salmeterol é particularmente importante para os pacientes portadores de asma noturna, como já demonstrada por outros estudos que compararam salmeterol com placebo²⁰ e com teofilina de liberação lenta associado ao cetotifeno na asma noturna²². Em relação ao número de inalações de socorro utilizadas, ambos os grupos apresentaram redução significativa dos valores médios durante a etapa de tratamento, entretanto, não diferindo significativamente entre si, ao contrário do referido em outro estudo¹³, que demonstrou redução significativa do número de inalações de socorro utilizadas, tanto durante o período diurno como no noturno no grupo salmeterol, em relação ao grupo salbutamol.

Tanto o grupo salmeterol como o salbutamol não apresentaram variação significativa da frequência cardíaca durante a etapa de tratamento, o que está de acordo com outros estudos, que demonstraram que a dose de 50mcg de salmeterol produziu efeito semelhante ao salbutamol sobre a frequência cardíaca e que a elevação da dose do salmeterol para 200mcg produzia aumento da frequência cardíaca com efeito máximo depois de duas horas¹². A pressão arterial sistêmica de ambos os grupos em nosso estudo também não apresentou variação significativa na etapa de tratamento em relação aos valores da etapa de estabilização. Achados semelhantes foram observados por outros autores²³.

Ambos os grupos apresentaram efeitos colaterais semelhantes e já esperados para β_2 -agonistas. Dos efeitos colaterais citados, boca seca, não foi relatado por quaisquer dos estudos^{13,23}. Outros estudos já demonstraram que a dose de 50mcg ao dia é bem tolerada pelos pacientes, e a incidência de efeitos colaterais com o salmeterol aumenta quando os pacientes utilizam a dose de 100mcg²³.

A utilização dos β_2 -agonistas é um dos pilares do tratamento da asma brônquica desde 1969²⁴, quando foi descrito o primeiro β_2 -agonista seletivo, porém o uso de β_2 -agonista de curta ação de forma regular tem sido motivo de controvérsias, tanto pelas evidências de associação com aumento da mortalidade²⁵, como pelo aumento da hiper-responsividade brônquica associada a deterioração do controle clínico da asma^{2,3}. O salmeterol, β_2 -agonista de longa ação, ainda não tem seu papel definido no tratamento da asma brônquica. Nosso estudo mostra, entretanto, que, após avaliação dos riscos e benefícios da utilização de um β_2 -agonista, torna-se evidente que o salmeterol, comparativamente ao salbutamol, apresenta efeitos colaterais similares; é uma opção terapêutica valiosa, principalmente para pacientes com necessidade de uso frequente de broncodilatadores e para aqueles portadores de asma noturna que necessitam de uma droga com ação suficiente para proporcionar alívio dos sintomas respiratórios durante uma noite de sono.

Este trabalho, parcialmente subsidiado pelo CNPq, FAPESP e Glaxo-Wellcome é a avaliação brasileira do estudo multicêntrico realizado com o salmeterol na América Latina. É parte da tese de Mestrado da Dr^a Maria Alenita de Oliveira.

SUMMARY

Efficacy and safety of inhaled salmeterol compared to salbutamol in patients with mild-to-moderate asthma

B_2 -agonists are considered one of the cornerstones of the asthma therapy, but their short action requires frequent administration and an association with other broncodilators. The development of long-acting β_2 -agonists may represent an important improvement in asthma treatment.

PURPOSE. THE PRESENT study was designed to assess the efficacy and safety of inhaled salmeterol compared to salbutamol in patients with mild-to-moderate asthma.

METHODS. AFTER the two run-in weeks, the patients received either salmeterol 50mg twice a day or salbutamol 200 mg four times a day, over a four week period, following a double blind, parallel group study. Sixty patients had the following inclusion criteria: $FEV_1 > 50\%$ or $PEFR$ over the past seven days $>50\%$ of predicted normal; reversibility of $FEV_1 >15\%$; symptoms scores >2 (score 0 and 5) in 4 of the last seven days or $PEFR$ variation $>15\%$.

RESULTS. Seven patients discontinued the protocol (see methods). Of the 53 analyzable patients, 25 were of the salmeterol group and 28 of the salbutamol group. Our results showed that in the run-in period there were not differences among the groups comparing the values of FEV_1 in % predicted, morning $PEFR$ and asthma symptoms scores. The improvement rate of morning FEV_1 and $PEFR$ in patients who received salmeterol was significantly higher ($p < 0.05$) compared to the patients who received salbutamol, for two and four weeks of treatment. Also, the salmeterol group have shown reduction of the symptoms in the nocturnal period (significantly in the first fortnight of treatment) demonstrated by the significative increase in the symptoms improvement rate when compared salmeterol and to salbutamol groups. The number of rescue medication inhaled, side effects, heart rate, blood pressure, serum potassium dosage and electrocardiograms, did no show significative differences between the groups.

CONCLUSION. This study showed that in mild to moderate asthmatic patients, salmeterol in the dosage of 100mg/day raised the FEV_1 and the morning PEF and led to pronounced decrease in the nocturnal symptoms as compared to salbutamol. The side effects were similar. [Rev Ass Med Brasil 1998; 44(3): 169-75]

KEY WORDS: Asthma – Long-acting β_2 -agonists-salmeterol.

REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Barnes PJ. Asthma. *British Medical Bulletin*. London, Churchill Livingstone. 1992; 48: 1.
2. Sears MR, Taylor DR., Print.CG *et al*. Regular inhaled beta-agonist treatment in bronchial asthma. *Lancet* 1990; 336: 1.391-6.
3. Taylor DR, Sears MR, Herbison GP *et al*. Regular inhaled ? agonist in asthma: effects on exacerbations and lung function. *Thorax* 1993; 48: 134-8.
4. Twentyman OP, Higenbottam TW. Controversies in respiratory medicine:regular inhaled β_2 -agonists-clear clinical benefit or a hazard to health?- (1) β_2 -agonists can be safely and beneficially in asthma. *Respir Med* 1992; 86: 471-6.
5. Page C, Costello J. Controversies in respiratory medicine: regular inhaled β_2 -agonists-clear clinical benefit or a hazard to health?- (2) Why β_2 -agonists should not be used regularly. *Respir Med* 1992; 86: 477-9.
6. Walker SR, Evans ME, Richards AJ *et al*. The clinical pharmacology of oral and inhaled salbutamol. *Clin Pharmacol Ther* 1972; 13(6): 861-7.
7. Anderson GP, Linden A, Rabe KF. Why are long-acting beta-adrenoceptor agonists long acting? *Eur Respir J* 1994; 7: 569-78.
8. Gongora HC, Wisniewski AFZ, Tattersfield AE. A single-dose comparison of inhaled albuterol and two formulations of salmeterol on airway reactivity in asthmatic subjects. *Am Rev Respir Dis* 1991; 144: 626-9.
9. Deron EY, Pauwels RA, Van Der Straeten MEF. The effect of inhaled salmeterol on methacholine responsiveness in subjects with asthma up to 12 hours. *J Allergy Clin Immunol* 1992; 89: 811-5.
10. Anderson SD, Rodwell LT, Du Toit J *et al*. Duration of protection by inhaled salmeterol in exercise-induced asthma. *Chest* 1991; 100: 1.254-1250 .
11. Nowak D, Jorres R, Rabe KF *et al*. Salmeterol protects against hyperventilation-induced bronchoconstriction over 12 hours. *Eur J Clin Pharmacol* 1992; 43: 591-5.
12. Ullman A, Svedmyr N. Salmeterol, a new long acting inhaled β_2 adrenoceptor agonist: comparison with salbutamol in adult asthmatic patients. *Thorax* 1988; 43: 674-8 .
13. Lundback B, Rawlinson DW, Palmer JBD. On behalf of a European study group. Twelve month comparison of salmeterol and salbutamol as dry powder formulations in asthmatic patients. *Thorax* 1993; 48: 148-53.
14. Pearlman DS, Chervinsky P, Laforce C *et al*. A comparison of salmeterol with albuterol in the treatment of mild-to-moderate asthma. *N Engl J Med* 1992; 327: 1.420-5.
15. National Health, Lung, and Blood Institute. *National Institutes of Health. Guidelines for the Diagnosis and Management of Asthma*. Bethesda, MD: 1991; N° 91-3042.
16. Medical Graphics Corporation. *Sistems Use's Manual*. 1989, 1990, 1991.
17. Siegel S. *Estadística no paramétrica*. México, Ed. Trillas, 1975.
18. Hollander M, Wolfe DA. *Nonparametric statistical methods*. New York, John Wiley & Sons, 1973.
19. Hetzel MR, Clark TJ. Comparison of normal and asthmatic circadian rhythms in peak expiratory flow rate. *Thorax* 1980; 35: 732-8.
20. Fitzpatrick MF, Mackay T, Driver H *et al*. Salmeterol in nocturnal asthma: a double blind, placebo controlled trial of a long acting inhaled β_2 -agonist. *Br Med J* 1990; 301: 1.365-8.
21. Mackowiak JI, Lawrence BJ, Boyer JG *et al*. Effects of salmeterol on sleep scores using a quality of life instrument in patients with mild/moderate asthma. In *ATS, San Francisco, 1993; A 60*.
22. Muir JF, Bertin L, Georges D. Salmeterol versus slow-release theophylline combined ketotifen in nocturnal: asthma: a Multicentre trial. *Eur Respir J* 1992; 5: 1.197-1200.
23. Dahl R, Earnshaw JS, Palmer JBD. Salmeterol; a four week study of a long-acting beta-adrenoceptor agonist for the treatment of reversible airways disease. *Eur Respir J* 1991; 4: 1.178-84.
24. Cullum Valerie AJB, Farmer D, Jack P *et al*. Salbutamol: a new selective adrenoceptive receptor stimulant. *Br J Pharmacol* 1969; 35: 141-51.
25. Crane J, Flatt A, Jackson R *et al*. Prescribed fenoterol and death from asthma in New Zealand. *Lancet* 1989; 29: 917-22.