

**UNIVERSIDADE FEDERAL DO RIO GRANDE DO SUL - UFRGS**

**CURSO DE PÓS-GRADUAÇÃO EM PNEUMOLOGIA**

**NÍVEL MESTRADO**

**O EFEITO DA NEBULIZAÇÃO SEQÜENCIAL DO SALBUTAMOL**

**NO MANEJO TERAPÊUTICO INICIAL DA ASMA AGUDA**

**NA SALA DE EMERGÊNCIA.**

***PAULO DE TARSO ROTH DALCIN***

**Porto Alegre, Agosto de 1991.**

ORIENTAÇÃO:

**Prof. Mário Rigatto**

**FACULDADE DE MEDICINA**  
**UFRGS HCPA**  
**BIBLIOTECA**

DEDICADO

A ALICE

**AOS FILHOS GUILHERME E ALINE**

## AGRADECIMENTOS

A Prof<sup>a</sup> **Rosemary Petrik Pereira** pela contribuição na metodologia de avaliação funcional pulmonar.

Ao Médico-residente **Ari Rainer Elbern** pela contribuição na coleta dos dados.

Ao Professor **Sílvio Possoli** pela análise estatística.

**A Chefia, Médicos e demais funcionários do Serviço de Emergência do HCPA** pela cooperação na realização deste estudo.

# ÍNDICE

RESUMO .....	i
ABSTRACT .....	ii
<b>1 - INTRODUÇÃO .....</b>	<b>1</b>
<b>2 - OBJETIVOS .....</b>	<b>10</b>
<b>3 - MATERIAL E MÉTODOS .....</b>	<b>12</b>
3.1 SITUAÇÃO.....	13
3.2 ÉTICA .....	13
3.3 SELEÇÃO DOS PACIENTES .....	13
3.3.1 Critérios de Inclusão da População no Estudo .....	13
3.3.2 Critérios de Exclusão da População do Estudo .....	13
3.4 AVALIAÇÃO CLÍNICA INICIAL.....	14
3.5 AVALIAÇÃO DA FUNÇÃO PULMONAR BASAL .....	15
3.6 ALEATORIZAÇÃO.....	15
3.7 PREPARAÇÃO DA MEDICAÇÃO BRONCODILATADORA.....	16
3.8 ADMINISTRAÇÃO DA MEDICAÇÃO BRONCODILATADORA.....	16
3.9 AVALIAÇÕES CLÍNICAS E FUNCIONAIS PULMONARES AO LONGO DO ESTUDO.....	19
3.10 ANÁLISE ESTATÍSTICA .....	20
3.10.1 Formas de Expressão dos Parâmetros de Função Pulmonar.....	20
3.10.2 Testes Empregados .....	21
<b>4 - RESULTADOS.....</b>	<b>22</b>
4.1 DADOS GERAIS.....	23
4.2 ANÁLISE ESTATÍSTICA DAS AVALIAÇÕES DA FUNÇÃO PULMONAR.....	30
4.2.1 Volume Expiratório Forçado no Primeiro Segundo (VEF <sub>1</sub> ).....	30
4.2.1.1 Variação do VEF <sub>1</sub> , em Percentagem do Previsto, em Relação ao Momento Basal.....	30

4.2.1.2	Percentual de Melhora do VEF <sub>1</sub> em Relação ao Momento Basal .....	31
4.2.2	Fluxo Médio Expiratório Forçado 25-75% (FMEF 25-75%).....	32
4.2.2.1	Variação do FMEF 25-75%, em Percentagem do Previsto, em Relação ao Momento Basal .....	32
4.2.2.2	Percentual de Melhora do FMEF 25-75% em Relação ao Momento Basal.....	34
4.2.3	Fluxo Teleinspiratório Forçado 75-90% (FTEF 75-90%).....	36
4.2.3.1	Variação do FTEF 75-90%, em l/min, em Relação ao Momento Basal.....	36
4.2.3.2	Percentual de Melhora do FTEF 75-90% em Relação ao Momento Basal.....	37
4.2.4	Pico de Fluxo Expiratório (PFE) .....	38
4.2.4.1	Variação do PFE, em Percentagem do Previsto, em Relação ao Momento Basal .....	38
4.2.4.2	Percentual de Melhora do PFE em Relação ao Momento Basal .....	40
4.2.5	Capacidade Vital Forçada (CVF).....	41
4.2.5.1	Variação da CVF, em Percentagem do Previsto, em Relação ao Momento Basal.....	41
4.2.5.2	Percentual de Melhora da CVF em Relação ao Momento Basal.....	43
4.2.6	Análise de Variância Multivariada (MANOVA).....	44
4.2.6.1	MANOVA para os Dados Expressos em Variação em Relação ao Momento Basal.....	44
4.2.6.2	MANOVA para os Dados Expressos em Percentual de Melhora em Relação ao Momento Basal.....	45
4.3	<b>ANÁLISE ESTATÍSTICA DAS AVALIAÇÕES CLÍNICAS.....</b>	<b>47</b>
4.3.1	Frequência Respiratória (FR).....	47
4.3.2	Frequência Cardíaca (FC) .....	47
4.3.3	Palpitações .....	48
4.3.4	Tremor .....	49
4.4	<b>ANÁLISE ESTATÍSTICA DOS SUBGRUPOS DE CASOS COM OBSTRUÇÃO MAIS SEVERA DO FLUXO AÉREO .....</b>	<b>50</b>
<b>5</b>	<b>- DISCUSSÃO .....</b>	<b>51</b>
5.1	<b>MATERIAL E MÉTODO .....</b>	<b>52</b>

5.1.1	Caracterização do Estudo como Ensaio Clínico.....	52
5.1.2	Seleção dos Pacientes.....	52
5.1.3	Aleatorização dos Grupos .....	54
5.1.4	Não-Cegamento do Ensaio Clínico .....	54
5.1.5	Seleção dos Parâmetros de Função Pulmonar.....	55
5.1.6	Formas de Expressão das Variações dos Parâmetros Funcionais Pulmonares .....	57
5.1.7	Avaliação Clínica e Funcional da Asma Aguda na Sala de Emergência .....	58
5.1.8	O Papel das Medicações Beta <sub>2</sub> Adrenérgicas no Manejo Inicial da Asma Aguda.....	60
5.1.9	Fatores que Interferem na Administração e na Resposta às Drogas Broncodilatadoras Inalatórias ...	61
5.1.10	Análise Estatística .....	64
5.1.10.1	Análise de Variância.....	64
5.1.10.2	Análise de Variância Multivariada .....	66
5.2	<b>RESULTADOS.....</b>	<b>67</b>
5.2.1	Comparação entre Grupos no Momento Basal .....	67
5.2.2	VEF <sub>1</sub> .....	68
5.2.2.1	Variação do VEF <sub>1</sub> em Relação ao Momento Basal .....	68
5.2.2.1	Percentual de Melhora do VEF <sub>1</sub> em Relação ao Momento Basal .....	69
5.2.3	Avaliação das Pequenas Vias Aéreas .....	70
5.2.4	PFE e CVF .....	72
5.2.5	Resultado da MANOVA .....	72
5.2.6	Resultados das Avaliações Clínicas .....	72
5.3	<b>A ANÁLISE GLOBAL DOS RESULTADOS E O SEU SIGNIFICADO CLÍNICO .....</b>	<b>73</b>
5.4	<b>A INTERPRETAÇÃO DO FENÔMENO.....</b>	<b>74</b>
6	<b>- CONCLUSÕES.....</b>	<b>76</b>
7	<b>- BIBLIOGRAFIA .....</b>	<b>79</b>

## RESUMO

Na busca de otimização das doses e dos intervalos de administração das medicações beta adrenérgicas no tratamento da asma aguda, na sala de emergência, a forma de administração em doses seqüenciais a intervalos regulares e freqüentes de tempo, teria, potencialmente, a vantagem da obtenção de uma broncodilatação mais ampla e sustentada, com menos efeitos colaterais.

Neste trabalho, objetivou-se comparar, no manejo terapêutico inicial da asma aguda, o efeito da nebulização seqüencial de salbutamol (quatro doses de 1,25 mg, administradas a intervalos de 20 minutos) com o efeito da nebulização da mesma medicação em dose única (5 mg).

Para tanto, foram estudados 40 pacientes asmáticos, atendidos no Serviço de Emergência do Hospital de Clínicas de Porto Alegre, divididos aleatoriamente em dois grupos de 20 pacientes cada. O Grupo 1 foi submetido à nebulização única de salbutamol e o Grupo 2 à nebulização seqüencial.

Os pacientes foram avaliados através de testes de função pulmonar ( $VEF_1$ , FMEF 25-75%, FTEF 75-90%, PFE e CV) e de parâmetros clínicos (freqüência cardíaca, freqüência respiratória, tremor e palpitações), realizadas em sete avaliações, durante um período de 150 minutos a partir do início de cada estudo.

A avaliação conjunta dos testes de função pulmonar mostrou diferença estatisticamente significativa entre as duas formas de tratamento. Uma maior resposta broncodilatadora foi obtida ao longo do estudo, com a administração da nebulização seqüencial de salbutamol. Isto ficou demonstrado pelos valores médios do  $VEF_1$ , PFE e CVF significativamente mais elevados, ao longo do estudo, para o Grupo 2 comparado com o Grupo 1.

Quanto aos parâmetros clínicos estudados, não houve diferença entre formas de tratamento para a variação da freqüência cardíaca, e a diferença encontrada para a variação da freqüência respiratória, embora estatisticamente significativa, não apresentou importância clínica maior devido a sua pequena magnitude. O Grupo 1 apresentou maior freqüência de palpitações que o Grupo 2, ficando esta diferença restrita à avaliação clínica realizada aos 20 minutos do estudo. O Grupo 1 apresentou maior freqüência de tremor na avaliação clínica realizada aos 20 minutos, enquanto o Grupo 2 apresentou maior freqüência de tremor, nas avaliações clínicas realizadas aos 95 e 120 minutos.



## ABSTRACT

Regarding the optimization of the administration of doses and intervals of beta adrenergic medications when treating acute asthma, in the emergency room, the sequential administration of doses, at regular and frequent intervals of time would have, potentially, the advantage of presenting a wider and more sustained bronchodilatation, with fewer side effects.

In this work, the aim was to compare, in the initial therapeutical handling of acute asthma, the effect of the sequential nebulization of salbutamol (four doses of 1.25 mg each, administered at intervals of 20 minutes) with the effect of the nebulization of this medication in a single dose (5 mg).

Therefore, 40 asthmatic patients, cared for at the Emergency Service of the Hospital de Clínicas of Porto Alegre, have been studied. They were randomly divided in two groups of 20 patients each. For Group 1 it was adopted a single nebulization of salbutamol, while for Group 2 it was adopted the sequential nebulization.

The patients were evaluated through pulmonary function tests (FEV<sub>1</sub>, FEF 25-75%, FEF 75-90%, PEF<sub>R</sub> and FVC) and clinical examination (heart rate, respiratory rate, tremor and palpitations), performed in seven evaluations, during a period of 150 minutes, starting from the beginning of each study.

The combined evaluation of the pulmonary function tests showed a statistically significant difference between the two ways of treatment. A greater bronchodilator response was obtained, along the study, with the administration of the sequential nebulization of salbutamol. This became clear by the significantly higher average values of FEV<sub>1</sub>, PEF<sub>R</sub> and FVC, during the study, for Group 2, when compared with Group 1.

As to the clinical parameters studied, there was no difference between the ways of treatment for the heart rate variation and, although statistically significant, the difference found for the variation of respiratory rate was not considered clinically important, due to its small magnitude. Group 1 presented a frequency of palpitations higher than Group 2, and this difference concerned only the clinical evaluation performed at 20 minutes of study. Group 1 presented a higher frequency of tremor in the clinical evaluation performed at 20 minutes, while Group 2 presented a higher frequency of tremor in the evaluations performed at 95 and 120 minutes.

**1 - INTRODUÇÃO**

---

Asma foi definida pela American Thoracic Society, em 1960, como:

*"uma doença caracterizada por um aumento da responsividade da traquéia e dos brônquios a vários estímulos e manifestada por um estreitamento generalizado das vias aéreas que se altera em severidade, quer espontaneamente, quer como resultado da terapêutica" (3).*

Em 1986, a definição ganhou, da American Thoracic Society, maior detalhamento:

*"síndrome clínico caracterizado por aumento da responsividade da árvore traqueobrônquica a uma variedade de estímulos. Os maiores sintomas da asma são paroxismos de dispnéia, sibilância e tosse, os quais podem variar de leves e quase indetectáveis a severos e sem remissão (estado de mal asmático). A manifestação fisiológica primária desta hiperresponsividade é a obstrução variável das vias aéreas. Isto pode apresentar-se como flutuações espontâneas na severidade da obstrução, melhoras substanciais na severidade da obstrução após broncodilatadores ou corticóides, ou aumento na obstrução causada por drogas ou outros estímulos. Histologicamente, pacientes com asma fatal apresentam evidências de edema da mucosa brônquica; infiltração da mucosa ou submucosa brônquicas por células inflamatórias, especialmente eosinófilos; e descamação do epitélio e obstrução das vias aéreas periféricas por muco" (4).*

Segundo dados norte-americanos, pacientes asmáticos com broncoconstrição aguda contribuem com 1 a 5 % dos atendimentos realizados anualmente nos setores de emergência médica, o que corresponde aproximadamente a um milhão de consultas médicas nos Estados Unidos (91). Como as taxas de recidiva são muito elevadas, oscilando entre 25 e 37 %, estes pacientes tornam-se visitantes freqüentes no setor de emergência (46,73). Ainda que a mortalidade seja considerada baixa, cerca de 4.000 mortes a cada ano nos Estados Unidos (8), as taxas de internação hospitalar representam cerca de 47 % das consultas de emergência (57).

Em nosso meio, levantamento realizado pelo Serviço de Emergência do Hospital de Clínicas de Porto Alegre (HCPA) mostra que a asma brônquica aparece em terceiro lugar entre os diagnósticos mais comuns no setor de emergência, compreendendo 9% dos atendimentos realizados nos meses de julho e agosto de 1989 (48). No que se refere à ocupação de leitos da sala de observação da Emergência do hospital, a asma brônquica aparece em segundo lugar em freqüência de ocupação dos leitos clínicos de adultos, representando 6,5 % dos atendimentos (58).

É de aceitação geral que as medicações agonistas adrenérgicas constituem a terapêutica de primeira linha para os episódios de asma aguda (6,36,40,43,62,63,64,76,89,90,91,114). O protótipo dos agonistas adrenérgicos é a adrenalina, agente que foi utilizado por mais tempo no tratamento da asma aguda. Entretanto, não sendo seletiva para os receptores beta<sub>2</sub>

adrenérgicos, seu uso implicava em efeitos adversos como ansiedade, tremor, náusea, cefaléia, taquicardia, hipertensão e arritmias. Isto levou a sua substituição por agentes mais seletivos, inicialmente os agonistas beta adrenérgicos e, logo depois, os agonistas beta<sub>2</sub> adrenérgicos, cujo uso resultou numa redução do espectro de efeitos adrenérgicos, particularmente os do tipo alfa e beta<sub>1</sub>, preservando a potência de broncodilatação (38,39,96,106).

Dentre as medicações atualmente utilizadas, destacam-se o salbutamol e a terbutalina, agentes broncodilatadores beta<sub>2</sub> adrenérgicos de maior uso, devido à sua maior seletividade (60,67,69,106).

Inicialmente, as medicações broncodilatadoras beta<sub>2</sub> adrenérgicas foram utilizadas por via parenteral no tratamento da asma aguda severa. Estudos subseqüentes demonstraram que a administração por via inalatória produzia uma broncodilatação tão significativa quanto aquela obtida por via parenteral, com a vantagem de oferecer menor risco de toxicidade sistêmica (37,52,89,90,113).

A administração por via inalatória das medicações broncodilatadoras para o tratamento da asma aguda pode ser feita através da nebulização de aerossol gerado a partir de jatos dosimetrados de câmara pressurizada ou a partir de fluxo contínuo de fonte de gás pressurizado. Ainda que ambas as formas de administração sejam igualmente eficazes no alívio do broncoespasmo, a nível da sala de emergência há uma preferência pela utilização de nebulizadores a fluxo contínuo. Isto porque, nesta situação, a ansiedade e a dispnéia levam a uma insuficiente coordenação motora para o uso adequado do aerossol produzido por jatos dosimetrados (15,70,71,72, 95,97,107).

Embora a aceitação geral de que as medicações broncodilatadoras beta<sub>2</sub> adrenérgicas se constituem na terapêutica mais eficaz para o tratamento da asma aguda, e de que a administração inalatória deva ser a sua via de eleição, há uma grande controvérsia na literatura no que se refere a doses e à frequência de administração da medicação (17,35,88,101,108).

Correntemente, a terapêutica padrão, na maioria dos hospitais, envolve a administração dos beta<sub>2</sub> agonistas a intervalos freqüentes, geralmente a cada 30 a 120 minutos (91). Em geral, uma dose entre 2,5 e 5 mg de salbutamol por via inalatória é preconizada para o tratamento inicial da asma aguda severa (10).

No Serviço de Emergência do HCPA, conforme observações de nossa prática clínica, a frequência da administração da medicação broncodilatadora beta<sub>2</sub> adrenérgica para o

tratamento da asma aguda envolve intervalos de uma a quatro horas, com doses de 1,25 a 5 mg (cinco a vinte gotas) de fenoterol ou salbutamol.

A inalação seqüencial dos broncodilatadores beta<sub>2</sub> adrenérgicos, isto é, o fracionamento de uma mesma dose total de medicação em várias administrações, a intervalos regulares de tempo ao invés da administração em uma única dose, tem sido tema de debate na literatura. Teoricamente, o mérito deste fracionamento residiria no fato de que as múltiplas inalações causariam uma maior broncodilatação, porque a primeira inalação, ao produzir um determinado grau de broncodilatação, permitiria uma maior penetração da dose subsequente em vias aéreas mais periféricas e assim sucessivamente. Ao contrário, ao ser administrada em uma única dose, a medicação se depositaria em vias aéreas mais centrais, levando a uma menor eficácia broncodilatadora. Além disso, a administração seqüencial, ao fracionar a dose da medicação e ao prolongar o tempo de sua administração, acarretaria menores efeitos colaterais e permitiria uma broncodilatação mais duradora (11,35,45,88,109).

Capel (1959) descreveu o efeito benéfico de uma segunda inalação de aerossol de adrenalina após ter se obtido a resposta broncodilatadora máxima com a primeira dose. Pareceu possível, então, que repetidas doses de um broncodilatador poderiam produzir repetidos aumentos da resposta até que um platô máximo fosse atingido. A explanação, então sugerida, foi de que cada dose permitiria penetração adicional das inalações subsequentes (66).

Mushin (1967) estudou 18 pacientes com obstrução parcialmente reversível das vias aéreas, administrando três ou quatro inalações de isoprenalina a intervalos de 30 minutos. O volume expiratório forçado no primeiro segundo (VEF<sub>1</sub>) foi medido após cada inalação. Houve uma resposta broncodilatadora adicional após doses sucessivas, até atingir um platô, usualmente após a terceira dose. Uma resposta similar foi obtida em quatro pacientes que usaram orciprenalina, administrada a intervalos de uma hora. Quatro pacientes receberam inalações repetidas de isoprenalina até que a resposta atingisse um platô. A partir daí, receberam 250 mg de aminofilina endovenosamente. Nenhum destes pacientes mostrou melhora adicional com a aminofilina. A implicação terapêutica destes achados estaria na orientação dos pacientes com broncoespasmo a usarem os broncodilatadores inalatórios em três doses, em intervalos que dependeriam da duração da medicação utilizada (66).

Simonsson (1972) estudou doze pacientes com obstrução reversível das vias aéreas, avaliando-os com espirometria dinâmica e medidas repetidas do pico de fluxo expiratório (PFE), e submetendo-os à inalação de salbutamol 0,10 mais 0,20 mg no primeiro dia, e à inalação de terbutalina 0,25 mais 0,50 mg de terbutalina no segundo dia. O intervalo de tempo

entre as doses de cada broncodilatador foi de 30 minutos. O estudo, realizado em protocolo duplo cego, embora designado a comparar os efeitos broncodilatadores e circulatórios da nebulização de salbutamol com os da nebulização de terbutalina, mostrou que a administração da segunda dose de salbutamol ou terbutalina causava substancial acréscimo na broncodilatação observada (100).

Prime e Kamburoff (1972) compararam a administração do rimiterol em dose única de 0,5 mg com a administração em cinco doses separadas de 0,1 mg, a intervalos de 15 minutos, ambos por via inalatória. As medidas do VEF<sub>1</sub> e da condutância específica das vias aéreas foram realizadas cinco minutos após a administração de cada dose, tendo se obtido os mesmos resultados nas medidas em cinco minutos após ambas as administrações iniciais. As doses sucessivas de 0,1 mg serviram para manter o nível de melhora do VEF<sub>1</sub> e da condutância específica das vias aéreas, atingidos após a primeira dose, enquanto que o efeito da administração de 0,5 mg desapareceu rapidamente durante a primeira hora. Em termos práticos, sugeriram que os broncodilatadores em aerossóis dosimetrados fossem administrados em doses menores e a intervalos de tempo repetidos, até atingir uma melhora na obstrução das vias aéreas, o que acarretaria a vantagem de uma melhora mais sustentada, com menores efeitos colaterais (84).

Chaieb, Kamburoff e Prime (1974) estudaram o efeito de quatro jatos de 0,25 mg de terbutalina, a intervalos de 15 a 20 minutos, sobre o VEF<sub>1</sub> e a resistência das vias aéreas, observando que o aumento no VEF<sub>1</sub> ocorreu após a primeira e segunda doses, mas não após a terceira e a quarta. A resistência das vias aéreas também diminuiu nas duas primeiras medidas, mas continuou a cair lentamente até a quinta medida. Concluíram que a dose ótima de terbutalina deveria ser dois jatos de 0,25 mg, administrados a intervalos de 5 a 15 minutos (14).

Williams e Kane (1975) estudaram doze pacientes asmáticos submetidos à inalação de aerossol de isoproterenol. Compararam as doses de 0,02 mg e 0,16 mg, e observaram que não houve diferença no PFE dos dois Grupos. Estudaram também um grupo de onze asmáticos tratados com doses de isoproterenol que variavam de 0 (placebo) a 0,08 mg. Um efeito máximo no PFE foi notado após a inalação de 0,02 mg de isoproterenol, não havendo diferença quando comparado com as inalações de doses maiores. Concluíram que a administração de 0,02 mg de isoproterenol, por via inalatória, produzia um efeito máximo sobre o PFE. Embora este trabalho fosse originalmente designado a determinar qual a dose mínima de isoproterenol que produziria um efeito broncodilatador pleno sobre as vias aéreas de pacientes asmáticos, observaram que seus resultados contrastavam com vários estudos na literatura, indicadores de que doses maiores eram necessárias para produzir tal efeito. Atribuíram este contraste ao fato

de que estes outros estudos utilizavam a administração seqüencial de broncodilatadores, seguidas das medidas de função pulmonar. Concluíram que, ao avaliar o efeito da dose ou do tipo de broncodilatador, era essencial que a comparação não fosse realizada sob influência de medicação prévia, isto é, que estudos seqüenciais não fossem realizados antes dos valores de função pulmonar retornarem ao nível basal. Assim, estudos em que a curva dose-resposta tivesse sido determinada, comparando vários jatos de medicação com um jato único, deveriam ser invalidados, pelo fato de que a dose maior teria sido, inevitavelmente, administrada seqüencialmente, fazendo com que um efeito broncodilatador maior resultasse da melhor penetração obtida pela forma de administração e não pelo aumento da dose (112).

Dulfano, Glass e McPhillips (1977) estudaram a inalação de 0,5 mg de terbutalina, administrada em uma dose única, comparando-a com duas doses consecutivas de 0,25 mg e com quatro doses consecutivas de 0,125 mg. Cada regime de tratamento produziu melhora equivalente na capacidade vital forçada (CVF), no VEF<sub>1</sub>, no fluxo médio expiratório forçado (FMEF), na ventilação voluntária máxima, no PFE, no fluxo expiratório máximo a 25 e a 50% da capacidade vital. Nenhum efeito colateral foi encontrado com estas dosagens e via de administração. A significância clínica deste estudo seria que, em pacientes treinados no uso correto de aerossóis dosimetrados, uma inalação única de 0,5 mg de terbutalina poderia ser suficiente para fornecer a dose terapêutica necessária a uma resposta broncodilatadora segura e eficaz. Assim, a administração da droga através de múltiplas inalações não ofereceria vantagem comparada com a mesma dose em inalação única. Entretanto, os autores salientaram que, se doses sucessivas fossem administradas a intervalos maiores, os resultados poderiam indicar efeitos acumulativos, como nos trabalhos de Chaieb e cols. e de Simonsson e cols (19).

Riley, Liu e Edelman (1979) realizaram estudo para determinar se manobras respiratórias poderiam aumentar a resposta aos broncodilatadores inalatórios. Nove pacientes inalaram, seqüencialmente, quatro doses de 200 microgramas de isoproterenol, a intervalos de 20 minutos, a partir de volumes pulmonares elevados (80 % da capacidade vital) e a partir de volumes pulmonares baixos (20 % da capacidade vital), respectivamente em dias separados. Quinze outros pacientes inalaram doses únicas de 200, 400, 600 e 800 microgramas de isoproterenol, em quatro dias separados, apenas a partir de volumes pulmonares elevados. Ao compararem a inalação de isoproterenol a partir de volumes pulmonares elevados com a inalação a partir de volumes pulmonares baixos, observaram que o VEF<sub>1</sub> e a condutância específica foram significativamente maiores quando a inalação foi realizada a partir de volumes pulmonares elevados. Ao compararem a inalação seqüencial de isoproterenol, em quatro doses, com a inalação em dose única, ambas a partir de volumes pulmonares elevados, evidenciaram

que apenas a condutância específica foi significativamente maior no grupo que inalou o isoproterenol de maneira seqüencial. Estes achados sugeririam que a resposta broncodilatadora ao isoproterenol poderia ser aumentada pela inalação da droga a partir de volumes pulmonares elevados e pela sua administração seqüencial em doses divididas (87).

Weber, Petty e Nelson (1979) estudaram doze pacientes com asma brônquica, submetidos a três formas diferentes de tratamento, em dias separados. Utilizando aerossol dosimetrado, administraram 0,5 mg de terbutalina em dose única, duas inalações de 0,25 mg e quatro inalações de 0,125 mg. A dose total, portanto, era a mesma, isto é, 0,5 mg. Os intervalos entre as inalações eram de um minuto. Não foi obtida diferença estatisticamente significativa na resposta do  $VEF_1$  (109).

Heimer, Shim e Williams (1980) estudaram 19 pacientes asmáticos, comparando a administração de uma dose única de 1,95 mg de metaproterenol, seguida de placebo aos 10 e 20 minutos, com a de 0,65 mg aos 0, 10 e 20 minutos. A dose total do medicamento era a mesma, e um mesmo paciente era estudado em dias diferentes. Os testes de função pulmonar eram realizados imediatamente anterior a cada inalação e a 30 e a 60 minutos. Na primeira avaliação funcional, 0,65 mg de metaproterenol produziu igual aumento no  $VEF_1$  que a dose muito maior de 1,95 mg. Porém, a cada inalação subsequente de 0,65 mg de metaproterenol, houve aumento significativo no  $VEF_1$ , sugerindo melhor penetração do aerossol broncodilatador, após ter ocorrido algum grau de broncodilatação inicial. Ao final, o  $VEF_1$  foi significativamente maior quando a droga foi administrada seqüencialmente (35).

Lawford e McKenzie (1983) estudaram quatorze pacientes com doença obstrutiva reversível das vias aéreas. Os pacientes foram estudados em duas ocasiões, em dias diferentes, através de protocolo duplo cego. Num dia os pacientes receberam dois jatos de fenoterol (200 microgramas cada), em rápida seqüência, seguidos por um jato de placebo, após um intervalo de dez minutos. Em outro dia, um jato inicial de 200 microgramas de fenoterol foi seguido imediatamente de um de placebo e, após dez minutos, por um segundo jato de 200 microgramas de fenoterol. Não houve diferença significativa no  $VEF_1$  e na CVF nas duas formas de inalação (53).

Britton e Tattersfield (1984) compararam as técnicas acumulativa e não-acumulativa para obter as curvas broncodilatadoras dose-resposta para os beta-agonistas, em pacientes com asma. Estudaram dez pacientes com asma estável, nos quais foram administradas inalações únicas de 10, 20, 40 e 400 microgramas de isoprenalina, em dias separados, através de aerossóis dosimetrados e de maneira duplo cega. No quinto dia, as mesmas



quatro doses eram administradas de forma acumulativa, em ordem ascendente de magnitude, a intervalos de cinco minutos entre cada uma. A área sob a curva dose-resposta acumulativa do VEF<sub>1</sub> foi maior do que a área sob a curva não-acumulativa. Este foi o primeiro estudo que comparou diretamente curvas dose-resposta acumulativa e não-acumulativa para os mesmos indivíduos. Comentam que pequenas doses de beta-agonistas, administradas a intervalos que permitam tempo para broncodilatação, podem ser tão ou mais eficazes que doses maiores administradas em uma única vez (11).

Robertson e cols. (1985) realizaram estudo visando a determinar o benefício da administração de pequenas e sucessivas doses de salbutamol, por via inalatória, no manejo inicial da asma aguda em crianças. Trinta e três pacientes entraram no estudo. Dezesesseis pacientes, incluídos no grupo 1, foram medicados com salbutamol 0,15 mg/kg, até o máximo de 5 mg, a intervalos de uma hora, por um total de três doses. Dezesete pacientes, incluídos no grupo 2, foram medicados com a mesma dose inicial e, após, com 0,05 mg/kg, até o máximo de 1,7 mg, a intervalos de 20 minutos, num total de seis doses. Todos os pacientes do grupo 2 melhoraram nos primeiros 20 minutos e continuaram a melhorar durante a primeira hora. Trinta por cento dos pacientes do grupo 1, após uma melhora nos primeiros 20 minutos, mostraram deterioração de pelo menos 15% no VEF<sub>1</sub> até que fosse administrada a próxima dose. Aos 60 minutos, o VEF<sub>1</sub> no grupo 2 apresentava melhora de 84%, enquanto o do grupo 1, apenas 38% (p,05). Após 60 minutos, a despeito das doses subseqüentes de salbutamol, os pacientes do grupo 2 melhoraram somente 9%, para atingir uma média de VEF<sub>1</sub> de 60% do previsto. No Grupo 1, houve um aumento de 19%, para atingir uma média de 50% do previsto. A diferença dos valores do VEF<sub>1</sub> dos dois grupos, ao final do estudo, não foi estatisticamente significativa. Concluíram que o uso freqüente da nebulização de salbutamol, na asma aguda, é seguro, além de resultar em uma resposta broncodilatadora máxima mais precocemente, evitando deterioração entre as doses. Embora o tratamento agressivo com doses freqüentes de salbutamol a cada 20 minutos, na primeira hora, não seja necessário para o tratamento de rotina da asma aguda, em pacientes com obstrução mais severa, é um método superior para atingir uma broncodilatação mais precoce (88).

Pedersen (1986) estudou 16 crianças com asma induzida pelo exercício, com objetivo de determinar se uma pausa de 3 ou 10 minutos, entre dois jatos de terbutalina (0,25mg por jato), por aerossol dosimetrado e com espaçador, melhorava a resposta broncodilatadora. Em dias diferentes, os pacientes foram submetidos a quatro formas de tratamento: dois jatos consecutivos de terbutalina, seguidos de dois consecutivos de placebo aos 3 e aos 10 minutos; um jato de terbutalina mais um de placebo, seguidos de um jato de terbutalina mais um de

placebo aos 3 minutos e de dois jatos de placebo aos 10 minutos; um jato de terbutalina mais um de placebo, seguidos de dois jatos de placebo aos 3 minutos e de um de terbutalina mais um de placebo aos 10 minutos; dois jatos de placebo aos 0, 3 e 10 minutos. Em condições basais, não houve diferença significativa no VEF<sub>1</sub> entre os grupos tratados com terbutalina. Durante crises agudas de sibilância, entretanto, uma pausa entre os dois jatos de terbutalina melhorou significativamente a broncodilatação de 49% para 68% e 78% (respectivamente: administração imediata, pausa de 3 minutos e pausa de 10 minutos). Não houve diferença significativa entre o intervalo de 3 e 10 minutos. Concluíram que as pausas, entre as doses de terbutalina, melhoravam a broncodilatação durante episódios de sibilância ou controle precário dos sintomas. Não haveria necessidade de recomendar pausas entre os jatos no manejo diário de crianças com asma moderada (79).

Desta maneira, na busca de otimização das doses e dos intervalos de administração das medicações beta adrenérgicas no tratamento da asma aguda, o estudo da administração em doses seqüenciais destas medicações, a intervalos regulares e freqüentes de tempo, teria a vantagem de obter uma broncodilatação máxima mais precoce e com menores efeitos colaterais, garantindo uma broncodilatação mais duradoura, quando comparada com a administração em dose única (17,45,88).

**2 - OBJETIVOS**

---

Este trabalho tem por objetivo comparar, no manejo terapêutico inicial da asma aguda, o efeito da nebulização seqüencial de salbutamol (quatro doses de 1,25 mg, administradas a intervalos de vinte minutos) com a nebulização única (5mg) da mesma medicação, compreendendo igual dose total.

### **3 - MATERIAL E MÉTODOS**

---

### **3.1 SITUAÇÃO**

O presente estudo foi realizado no Serviço de Emergência do Hospital de Clínicas de Porto Alegre, com sua coleta de dados efetuada no período de junho de 1988 a dezembro de 1989.

### **3.2 ÉTICA**

O protocolo do estudo só foi executado após sua aprovação pela Comissão Científica e pela Comissão de Ética do Hospital de Clínicas de Porto Alegre. Os pacientes foram esclarecidos verbalmente quanto à natureza, objetivos e possíveis riscos do trabalho, só sendo incluídos no protocolo após o seu consentimento verbal ou o de seu responsável, no caso de menores de 18 anos. Todo o paciente incluído no estudo foi informado quanto à sua inteira liberdade em abandonar a pesquisa a qualquer momento e por qualquer motivo.

### **3.3 SELEÇÃO DOS PACIENTES**

#### **3.3.1 Critérios de Inclusão da População no Estudo**

- A população do estudo se constituiu de pacientes com diagnóstico anterior de asma brônquica, conforme critérios definidos pela American Thoracic Society (4), e que foram atendidos ambulatorialmente em episódios de asma aguda, isto é, com queixas de dispnéia e/ou sibilância, no Serviço de Emergência do HCPA;

- Os pacientes deveriam ter idade entre 12 e 55 anos;

- Os pacientes não deveriam ter feito uso de medicações broncodilatadoras beta adrenérgicas, por via inalatória, nas quatro horas antecedentes ao seu atendimento no Serviço de Emergência, ou de brometo de ipatrópio, por via inalatória, nas seis horas antecedentes.

#### **3.3.2 Critérios de Exclusão da População do Estudo**

- Foram excluídos do estudo pacientes cuja severidade do episódio de asma aguda não permitisse que a terapêutica broncodilatadora se restringisse exclusivamente ao uso de salbutamol inalatório. Desta forma, foram excluídos aqueles com qualquer um dos seguintes

achados clínicos: cianose, alteração do nível de consciência ou confusão mental, hipotensão, sudorese excessiva, tórax "silencioso" à ausculta, frequência cardíaca maior que 130 ou menor que 50 batimentos por minuto, frequência respiratória maior que 36 movimentos por minuto;

- Pacientes portadores de outras doenças que contra-indicassem o uso da medicação beta adrenérgica nas doses propostas ou a realização das provas de função pulmonar da maneira proposta pelo estudo;

- Pacientes gestantes;

- Pacientes com suspeita clínica de pneumonia;

- Pacientes que não quisessem cooperar ou não consentissem sua participação no protocolo.

### **3.4 AVALIAÇÃO CLÍNICA INICIAL**

Uma vez identificado na triagem do Serviço de Emergência, e preenchidos os critérios de seleção, o paciente asmático era submetido a uma avaliação clínica inicial, onde recebia as informações sobre o protocolo de pesquisa, consentindo ou não sua participação. Havendo seu consentimento para participação no trabalho, registravam-se os seguintes dados do paciente: nome; idade; sexo; peso; altura; duração da asma; uso de medicações regulares; duração aproximada da crise atual (em horas); uso de medicações broncodilatadoras na crise atual e intervalo de tempo desde a última dose; presença e grau de dispnéia; frequência cardíaca; frequência respiratória; pressão arterial; presença ou não de pulso paradoxal e sua quantificação; presença ou não do uso da musculatura acessória da respiração e de tiragem; presença ou não de tremor, avaliada pelo médico; e presença ou não de palpitações. Caso o paciente estivesse utilizando medicação do grupo das xantinas, este fato era registrado e coletada amostra de sangue venoso para a dosagem sérica de teofilina.

### 3.5 AVALIAÇÃO DA FUNÇÃO PULMONAR BASAL

Na seqüência do estudo, o paciente era submetido à avaliação da função pulmonar basal. Todas as provas de função pulmonar foram realizadas por duas pessoas, uma delas o autor do trabalho, no próprio Serviço de Emergência. Registrava-se o melhor resultado de três tentativas realizadas pelo paciente. Caso, em três tentativas, as manobras realizadas fossem julgadas inadequadas, o paciente era reinstruído e submetido a uma nova série de tentativas. Persistindo no erro, era excluído do estudo.

Inicialmente, obtinha-se a medida do PFE, através do aparelho Mini-Wright Peak Flow Meter<sup>®</sup> (Airmed - Clement Clark International Ltd., Londres, Inglaterra).

A espirometria era realizada através do Registrador de Função Pulmonar Med Graf<sup>®</sup> (Formed S.A., Rio de Janeiro, R.J., Brasil). Obtinha-se a curva expiratória forçada, da qual, em momento posterior, eram extraídos os seguintes parâmetros: CVF, VEF<sub>1</sub>, FMEF 25-75% e FTEF 75-90%.

Todos os volumes gasosos eram medidos em temperatura e pressão ambientes, saturados com vapor d'água (ATPS), mas eram convertidos à temperatura e pressão corporais, saturados com vapor d'água (BTPS), pela aplicação de um fator de correção.

Os valores obtidos para a medida do PFE, em litros/minuto, foram transpostos para valores percentuais em relação ao previsto para sexo, idade e altura, utilizando-se o normograma de Gregg e Nunn (33).

Os valores obtidos para CVF e VEF<sub>1</sub>, em litros, foram transpostos para valores percentuais em relação ao previsto para sexo, idade e altura, utilizando-se os normogramas de Kory e cols. (49,50).

Os valores obtidos para o FMEF 25-75%, em litros/minuto, foram transpostos para valores percentuais em relação ao previsto para sexo e idade, utilizando-se o normograma de Leuallen e Fowler (54).

### 3.6 ALEATORIZAÇÃO

Após a realização das avaliações clínica e funcional iniciais, o paciente era distribuído aleatoriamente em um dos dois grupos, denominados de Grupo 1 (G1) e Grupo 2



(G2), através de sorteio com envelopes lacrados que continham os números 1 ou 2 em seu interior. Os pacientes incluídos no G1 foram tratados com dose única de 5 mg de salbutamol, administrado por nebulização. Os pacientes incluídos no G2 foram tratados através de quatro doses de 1,25 mg de salbutamol, a intervalos de 20 minutos, contados a partir do final de cada nebulização.

### **3.7 PREPARAÇÃO DA MEDICAÇÃO BRONCODILATADORA**

A medicação broncodilatadora beta<sub>2</sub> adrenérgica utilizada no estudo foi o salbutamol, apresentado comercialmente como Aerolin<sup>®</sup> Solução Para Nebulização a 0,5% (Glaxo do Brasil S.A.), contendo 5 mg de sulfato de salbutamol por cada ml de solução.

A obtenção da dose de 5 mg de "Aerolin" foi feita retirando-se 1 ml da solução inalatória através de uma seringa de 1 ml (Plastipak<sup>®</sup> - Seringa descartável 1 ml B - D), permitindo a dosagem precisa da medicação. Caso o paciente fosse incluído no G1, a dose total de 5 mg era colocada no nebulímetro; caso fosse incluído no G2, a dose de 1,25 mg (0,25 ml do conteúdo da seringa) era colocada no nebulímetro, em cada uma das quatro nebulizações. Ao nebulímetro, eram também adicionados 2 ml de solução fisiológica 0,9%, em cada uma das nebulizações para diluição da medicação. A preparação da medicação foi sempre realizada pelas mesmas duas pessoas (uma delas o autor do trabalho).

### **3.8 ADMINISTRAÇÃO DA MEDICAÇÃO BRONCODILATADORA**

A administração da solução inalatória de "Aerolin" foi feita através de nebulização por fluxo contínuo de ar comprimido. O sistema de nebulização era constituído de (Figura 1):

a) Válvula para ar comprimido - localizada na parede da "Sala de Pequenos Procedimentos" do Serviço de Emergência do HCPA e conectada com o sistema de ar comprimido do Hospital;

b) Fluxômetro de ar comprimido (Fluxômetro de ar comprimido 0-15/l K. Takaoka), conectado à válvula;

c) Tubo de látex;

d) Nebulímetro (Inalador Medicosol<sup>®</sup> - Pró Médico, Rio de Janeiro, R.J., Brasil).



FIGURA 1: Sistema de nebulização. A: Válvula para ar comprimido; B: fluxômetro; C: tubo de látex; D: Nebulímetro.

As nebulizações foram realizadas sempre com um fluxo constante de 8 litros/minuto de ar comprimido.

Ao nebulizar, os pacientes receberam as seguintes recomendações:

- Manterem-se sentados com o tronco em posição ereta;
- Manter o nebulímetro a uma distância aproximada de 3 cm da boca;
- Inspirarem lenta e profundamente pela boca.



A

B

FIGURA 2: Demonstração da técnica inalatória utilizada.

Durante a realização das nebulizações, os pacientes permaneceram sob supervisão médica, possibilitando a constatação do desempenho correto das manobras inalatórias e a correção de eventuais erros de técnica na inalação da medicação.

Considerou-se como "Momento 0" o início da primeira nebulização (vide Figura 3).

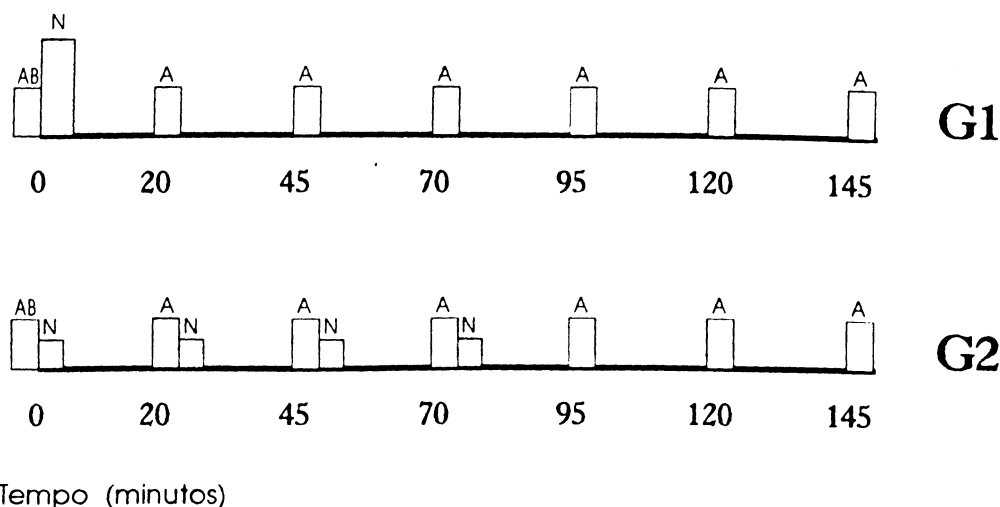
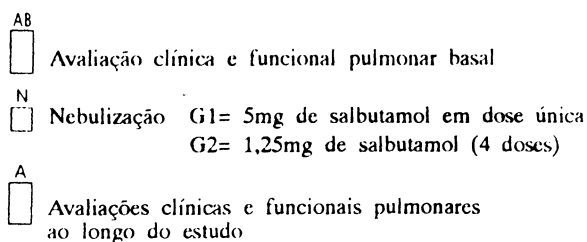


Figura 3: Representação gráfica dos momentos de realização das nebulizações e das avaliações clínicas e funcionais pulmonares.



Os pacientes incluídos no G1 foram medicados com a administração de uma única nebulização de 5 mg de salbutamol (1 ml de "Aerolin Solução para Nebulização"), diluídos em 2 ml de soro fisiológico a 0,9%. Esta nebulização tinha duração aproximada de 6 minutos. Os pacientes incluídos no G2 foram medicados com a administração de quatro nebulizações de 1,25 mg de salbutamol (0,25 ml de "Aerolin Solução para Nebulização"), diluídos em 2 ml de soro fisiológico a 0,9% cada uma delas. Estas nebulizações tiveram início respectivamente aos 0,25, 50 e 75 minutos. Cada uma delas tinha uma duração aproximada de 5 minutos, resultando, portanto, num intervalo de 20 minutos entre elas, contados a partir do final de cada nebulização.

### 3.9 AVALIAÇÕES CLÍNICAS E FUNCIONAIS PULMONARES AO LONGO DO ESTUDO

Além da avaliação inicial, denominada de "basal", os pacientes foram submetidos a mais seis avaliações clínicas e funcionais pulmonares ao longo do estudo. Estas avaliações ocorreram aos 20, 45, 70, 95, 120 e 145 minutos do estudo, conforme demonstrado na Figura 3.

As avaliações tinham uma duração máxima de cinco minutos e passaram a ser designadas respectivamente de "Momentos 20, 45, 70, 95, 120 ou 145", correspondendo ao tempo (em minutos) do início de sua realização.

Na avaliação clínica, registrava-se: a frequência cardíaca, a frequência respiratória, a presença ou não de palpitações e a presença ou não de tremor, avaliada pelo médico examinador.

Na avaliação funcional pulmonar, seguiu-se a mesma seqüencia e metodologia já descritas para a avaliação do Momento Basal.

### **3.10 ANÁLISE ESTATÍSTICA**

#### **3.10.1 Formas de Expressão dos Parâmetros de Função Pulmonar**

Os valores obtidos ao longo do estudo para os cinco parâmetros de função pulmonar estudados (CVF, VEF<sub>1</sub>, FMEF 25-75%, FTEF 75-90% e PFE) foram expressos de duas formas diferentes para subsequente análise estatística:

##### *a) Variação em Relação ao Momento Basal*

Dos valores expressos em percentagem do previsto, exceto para o FTEF 75-90%, que permaneceu em l/min, obteve-se a transformação denominada "Variação em Relação ao Momento Basal", subtraindo-se dos valores de cada parâmetro de função pulmonar nos momentos 0, 20, 45, 70, 95, 120 e 145, o valor obtido no momento 0:  $x_0-x_0$ ,  $x_{20}-x_0$ ,  $x_{45}-x_0$ ,  $x_{70}-x_0$ ,  $x_{95}-x_0$ ,  $x_{120}-x_0$  e  $x_{145}-x_0$ ; onde  $x$ =variável de função pulmonar em estudo e 0, 20, 45, 70, 95, 120 e 145 = momento de estudo.

##### *b) Percentual de Melhora em Relação ao Momento Basal*

Dos valores originais em l ou l/min, obteve-se a transformação denominada "Percentual de Melhora em Relação ao Momento Basal", através da fórmula:

$(X_i/X_0 - 1) \times 100$ , onde:

$x$  =variável de função pulmonar em estudo; 0 = momento basal

i = momento do estudo da variável de função pulmonar (0, 20, 45, 70, 95, 120 ou 145).

### 3.10.2 Testes Empregados

Os dados foram analisados com o auxílio de dois programas estatísticos para computador: "Statistical Analysis System" (SAS) (102) e "Statistical Package For The Social Sciences" (SPSS) (41).

A análise dos dados no momento basal, para comparação entre grupos, foi feita através do teste "t" para amostras não-pareadas, para os dados numéricos, e do teste do qui-quadrado, para os dados nominais.

Os dados de função pulmonar, nas suas duas formas de expressão, a frequência cardíaca e a frequência respiratória foram analisados pela análise de variância (ANOVA) para dois fatores: Grupo (forma de tratamento) e Momento (tempo em que se realizou cada uma das avaliações clínico-funcionais). O fator Grupo ficou constituído de dois níveis (Grupo 1 e Grupo 2) e o fator Momento, de sete níveis (momentos 0, 20, 45, 70, 95, 120 e 145).

Uma vez constatado o efeito do fator em estudo pela ANOVA, prosseguiu-se a análise a fim de localizar as diferenças entre as médias nos diferentes tratamentos estatísticos, utilizando-se o teste de Tukey para comparações múltiplas.

Com o objetivo de se obter uma conclusão conjunta da ANOVA das cinco variáveis de função pulmonar em estudo, utilizou-se a análise de variância multivariada (MANOVA) para cada forma de expressão destas variáveis.

Para efeito de significância da MANOVA, utilizou-se o critério de Lambda de Wilks.

As variáveis nominais Tremor e Palpitações foram analisadas através do teste do qui-quadrado.

Repetiu-se esta seqüência de análise para dois subgrupos de casos: casos com  $VEF_1$  igual ou menor a 70% do previsto no momento basal; casos com  $VEF_1$  igual ou menor a 50% do previsto no momento basal. Por motivos de simplificação, os resultados da análise destes dois subgrupos não são apresentados em sua totalidade, mas são apenas mencionados, comparando-os com os obtidos pela análise da amostra global.

Para efeito de significância estatística, o erro foi fixado em 5% (0,05).

## **4 - RESULTADOS**

---

Foram incluídos no estudo quarenta e sete pacientes, divididos aleatoriamente em dois grupos: Grupo 1 com vinte e três pacientes e Grupo 2 com vinte e quatro. Destes, quarenta pacientes completaram o estudo, sendo incluídos vinte em cada grupo; dois pacientes foram excluídos por técnica inadequada na realização das provas de função pulmonar; dois pacientes, um de cada grupo, pioraram ao longo do estudo e foram excluídos, pois necessitaram terapêutica adicional além da medicação beta adrenérgica inalatória; três pacientes abandonaram o estudo.

#### **4.1. DADOS GERAIS**

As características clínicas dos pacientes incluídos no estudo são apresentadas nas Tabelas 1 (Grupo 1) e 2 (Grupo 2).

Os valores obtidos nas avaliações funcionais pulmonares são apresentados nas Tabelas 3 (Grupo 1) e 4 (Grupo 2).

Nas Tabelas 5 (Grupo 1) e 6 (Grupo 2) são apresentados os valores obtidos nas avaliações funcionais pulmonares expressos em percentagem do previsto.

Os valores obtidos nas avaliações clínicas são apresentados nas Tabelas 7 (Grupo 1) e 8 (Grupo 2).

A Tabela 9 apresenta a comparação entre grupos dos valores médios das variáveis clínicas e funcionais pulmonares no momento basal. Observa-se que houve diferença significativa entre grupos para as seguintes variáveis: idade ( $p=0,048$ ), PFE ( $p=0,036$ ), FMEF 25-75% ( $p=0,0359$ ) e uso da musculatura acessória da respiração ( $p=0,0485$ ).



TABELA 1: CARACTERISTICAS CLINICAS DOS PACIENTES INCLUIDOS NO GRUPO 1

CASOS	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12	13	14	15	16	17	18	19	20
VARIAVEL																				
SEXO	F	M	M	F	F	F	F	M	F	M	F	M	F	F	F	F	F	F	M	F
IDADE	16	20	20	16	35	16	50	14	17	47	16	28	19	21	16	34	30	34	13	22
ALTURA (CM)	172	172	170	155	157	155	161	153	150	167	147	163	160	163	155	158	141	145	161	174
TIRAGEM	N	S	N	N	N	S	S	S	N	S	N	N	S	S	N	N	S	N	N	S
USO DA MUSCULATURA ACESSORIA	N	N	N	N	N	N	N	N	N	S	N	N	S	S	N	N	N	N	N	S
PULSO PARADOXAL	N	N	N	N	N	N	N	N	N	N	N	N	S	N	N	N	N	N	N	N
BETA-ADRENERGICO VIA ORAL	N	N	N	N	N	N	S	N	N	S	N	N	N	N	N	N	N	S	N	N
TEOFILINA SERICA *	4,3	0	0	0	0	0	1,0	0	2,3	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1,5	0
CORTICOIDE VIA ORAL	N	N	N	N	N	N	N	N	N	S	N	N	N	N	N	N	N	S	N	N
DURACAO DA CRISE-HORAS	120	9	12	24	48	24	168	48	96	6	48	24	24	12	12	72	3	6	48	10

NOTAS: F=FEMININO; M=MASCULINO  
S=SIM; N=NAO  
\* A DOSAGEM DE TEOFILINA SERICA FOI REALIZADA APENAS QUANDO O PACIENTE FAZIA USO DE ALUGNA MEDICACAO CONTENDO XANTINA.  
TODOS OS CASOS INDICADOS COM "0" NAO ESTAVAM EM USO DA MEDICACAO

TABELA 2: CARACTERISTICAS CLINICAS DOS PACIENTES INCLUIDOS NO GRUPO 2

CASOS	21	22	23	24	25	26	27	28	29	30	31	32	33	34	35	36	37	38	39	40
VARIAVEL																				
SEXO	F	M	M	F	M	F	F	M	M	M	F	F	F	F	F	F	F	M	F	F
IDADE	28	43	27	48	32	30	35	20	36	15	19	26	35	16	15	45	45	19	54	44
ALTURA (CM)	155	163	179	151	168	160	156	174	162	158	152	144	157	160	158	154	144	167	149	162
TIRAGEM	N	S	N	S	S	S	S	S	S	S	S	S	N	S	S	S	N	S	N	S
USO DA MUSCULATURA ACESSORIA	N	S	N	S	N	N	S	S	N	S	S	S	N	N	N	S	N	S	N	S
PULSO PARADOXAL	N	S	N	S	N	N	S	N	N	S	N	N	N	N	N	N	N	N	N	S
BETA-ADRENERGICO VIA ORAL	S	S	N	N	N	N	N	N	N	N	N	N	N	N	N	S	S	N	N	S
TEOFILINA SERICA *	0	0	0	0	0	0	4,7	0	1,4	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
CORTICOIDE VIA ORAL	N	N	N	S	N	N	N	N	N	N	N	N	N	N	N	N	N	N	N	N
DURACAO DA CRISE-HORAS	72	4	24	24	96	48	96	24	12	6	12	48	24	24	4	12	6	12	12	12

NOTAS: F=FEMININO; M=MASCULINO  
S=SIM; N=NAO  
\* A DOSAGEM DE TEOFILINA SERICA FOI REALIZADA APENAS QUANDO O PACIENTE FAZIA USO DE ALUGNA MEDICACAO CONTENDO XANTINA.  
TODOS OS CASOS INDICADOS COM "0" NAO ESTAVAM EM USO DA MEDICACAO

TABELA 3: VALORES OBTIDOS NAS AVALIAÇÕES FUNCIONAIS PULMONARES: GRUPO 1

CASOS	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12	13	14	15	16	17	18	19	20	
MOMENTO																					
VARIA-																					
VEL	0	400	271	216	335	477	226	323	446	356	226	229	366	237	323	290	410	323	161	289	224
	20	482	401	269	400	543	280	392	484	376	333	353	470	376	484	452	475	398	204	385	242
	45	537	456	290	410	521	333	441	495	376	349	363	545	376	462	449	486	409	215	406	342
PFE	70	537	456	312	410	532	280	435	495	392	349	385	572	398	495	428	486	400	258	406	342
	95	510	456	267	400	532	323	446	473	376	323	374	545	430	473	446	486	410	237	406	331
l/min	120	521	488	310	410	543	290	430	495	376	333	353	534	430	462	425	497	400	215	417	333
	145	508	456	321	421	532	290	452	484	366	335	353	535	419	495	423	486	400	204	417	333
CUF																					
	0	3,46	2,80	1,73	2,27	3,42	2,47	2,80	2,80	3,35	2,10	2,66	3,71	2,26	2,58	3,33	3,78	2,63	1,56	2,99	2,25
	20	3,78	3,96	3,06	2,48	3,64	3,39	3,28	2,90	3,12	3,12	2,89	4,49	2,80	3,44	3,66	4,05	2,80	2,04	3,85	2,99
	45	3,91	4,12	3,01	2,59	3,58	3,55	3,33	3,12	3,39	3,01	2,89	4,70	2,74	3,60	3,74	3,94	2,85	2,20	4,01	2,89
	70	3,74	4,02	3,01	2,59	3,58	3,71	3,28	3,12	3,33	3,23	2,67	4,70	3,06	3,44	3,74	4,05	2,81	2,15	3,85	2,78
	95	3,85	4,12	2,99	2,59	3,58	3,66	3,44	3,06	3,33	3,06	2,78	4,70	3,44	3,33	3,67	4,00	2,86	2,15	3,96	2,89
1	120	3,69	4,02	2,99	2,70	3,47	3,71	3,23	3,06	3,39	3,44	2,78	4,76	3,39	3,44	3,72	4,00	2,70	2,15	3,96	2,90
	145	3,78	3,96	2,99	2,70	3,47	3,49	3,39	3,01	3,28	3,19	2,78	4,65	3,44	3,60	3,59	4,00	2,86	1,83	3,96	2,80
VEF1																					
	0	2,59	1,19	0,81	1,57	2,50	1,48	1,94	2,26	2,38	0,86	1,92	1,83	1,51	1,45	2,20	2,54	2,04	0,62	1,71	1,28
	20	2,43	2,60	1,51	1,94	2,82	2,31	2,37	2,74	2,31	1,51	2,25	2,62	2,04	2,63	2,80	2,86	2,58	1,02	2,46	2,03
	45	3,31	2,77	1,45	2,05	2,82	2,39	2,37	2,80	2,53	1,56	2,03	2,57	2,15	2,69	2,89	2,75	2,53	1,18	2,51	1,95
	70	3,15	2,82	1,29	2,21	2,93	2,53	2,39	2,88	2,47	1,72	2,03	2,57	2,42	2,69	2,67	2,97	2,48	1,08	2,57	1,82
	95	3,53	3,09	1,50	2,05	2,88	2,47	2,42	2,71	2,47	1,61	2,03	2,35	2,58	2,58	2,76	3,02	2,59	1,08	2,51	1,82
1	120	3,58	2,93	1,48	2,16	2,82	2,42	2,47	2,74	2,53	1,83	1,98	2,67	2,69	2,69	2,76	3,02	2,38	1,08	2,67	1,83
	145	3,62	3,02	1,39	2,21	2,82	2,88	2,47	2,58	2,47	1,67	2,01	3,21	2,69	2,69	2,64	2,92	2,54	0,86	2,62	1,72
FVEF 25-75%																					
	0	143	41	26	67	130	54	94	148	119	28	102	77	66	45	98	111	116	20	59	46
	20	110	123	49	108	169	110	110	247	117	49	133	121	100	139	153	140	215	31	98	91
	45	239	126	49	123	171	113	102	228	130	51	118	117	115	134	157	133	196	40	87	81
	70	206	135	46	160	204	116	125	241	133	61	112	113	135	146	135	151	197	37	113	76
	95	266	161	45	130	179	116	118	209	125	60	105	114	140	140	148	160	212	37	102	77
l/min	120	293	156	47	136	191	118	135	191	129	65	95	126	153	140	142	171	177	35	114	72
	145	313	163	40	149	187	97	116	170	129	56	102	137	156	148	142	158	199	28	114	67
FVEF 75-90%																					
	0	41	15	13	12	27	13	14	33	25	11	22	24	20	14	25	24	27	9	16	13
	20	36	46	14	18	27	28	16	78	19	17	45	40	18	24	54	31	70	11	24	18
	45	58	43	20	19	34	19	19	59	27	15	29	42	19	22	52	35	58	12	28	17
	70	75	40	15	36	33	27	24	77	29	23	31	34	32	25	35	39	48	11	31	16
	95	105	53	16	21	27	23	20	58	26	18	32	32	32	23	32	39	44	66	11	29
l/min	120	150	56	18	19	23	23	34	76	24	19	31	30	27	38	44	37	42	11	22	18
	145	135	62	14	29	25	16	34	65	24	21	28	30	28	28	44	32	49	8	22	15

TABELA 4: VALORES OBTIDOS NAS AVALIAÇÕES FUNCIONAIS PULMONARES: GRUPO 2

CASOS	21	22	23	24	25	26	27	28	29	30	31	32	33	34	35	36	37	38	39	40	
MOMENTO																					
VARIÁVEL																					
VEL	0	324	161	333	110	248	313	161	484	430	161	301	237	228	378	355	173	130	163	215	65
	20	389	215	355	175	330	475	333	602	554	280	409	301	391	486	430	238	227	244	204	228
	45	486	247	376	197	454	432	366	645	591	323	441	323	412	497	441	229	238	282	215	260
PFE	70	508	269	363	230	410	543	387	645	624	376	446	355	391	518	452	216	259	304	215	282
	95	518	269	385	219	421	586	398	656	637	403	473	323	443	518	468	238	313	336	226	288
l/min	120	540	280	428	186	410	583	419	656	648	409	484	349	421	540	462	238	313	342	215	304
	145	540	269	438	186	421	594	419	656	656	419	452	333	421	551	449	216	319	380	204	282
CUF																					
	0	3,24	1,59	3,12	0,99	2,92	3,46	1,67	5,05	2,74	1,61	2,90	2,15	2,82	3,56	1,83	1,73	1,46	1,85	1,56	0,81
	20	3,29	2,26	3,55	1,10	4,00	3,89	2,74	5,43	3,76	2,47	3,01	2,42	3,09	4,10	2,69	2,21	1,94	2,71	1,83	1,85
	45	3,56	2,42	4,09	1,37	4,00	3,89	3,33	5,48	3,92	2,90	3,33	2,42	3,26	4,43	2,80	2,11	2,00	3,47	1,83	2,06
	70	3,46	2,69	4,38	1,32	4,27	4,23	3,33	5,48	3,92	3,23	3,39	2,42	3,15	4,54	2,96	2,05	2,00	3,47	1,67	2,17
	95	3,56	2,69	4,54	1,43	4,32	4,34	3,76	5,59	4,16	3,44	3,55	2,42	3,46	4,70	3,01	2,16	2,16	3,69	1,83	2,12
1	120	3,56	2,63	4,38	1,43	3,94	4,32	3,66	5,54	4,16	3,33	3,55	2,31	3,35	4,70	2,80	2,16	2,05	3,58	1,67	2,17
	145	3,46	2,80	4,54	1,32	3,94	4,43	3,55	5,81	4,28	3,39	3,55	2,42	3,46	4,70	2,99	2,16	2,00	3,69	1,77	2,17
VEF1																					
	0	2,59	0,70	1,40	0,49	1,46	2,21	0,99	2,85	1,61	0,70	1,99	1,29	1,85	2,27	1,88	0,99	0,81	0,87	0,97	0,54
	20	2,70	0,97	1,83	0,55	2,21	2,59	1,83	3,82	2,47	1,29	2,15	1,67	2,28	2,92	2,15	1,30	1,08	1,47	1,08	1,09
	45	2,89	1,02	2,02	0,66	2,27	3,13	2,10	3,98	2,63	1,67	2,47	1,72	2,28	3,46	2,37	1,19	1,08	1,90	1,08	1,14
	70	2,92	1,24	2,35	0,71	2,54	3,26	2,20	4,83	2,69	1,94	2,58	1,72	2,33	3,46	2,47	1,19	1,08	2,06	1,10	1,25
	95	3,00	1,05	2,46	0,71	2,65	3,45	2,31	4,35	2,81	2,15	2,74	1,72	2,48	3,67	2,47	1,19	1,24	2,14	1,13	1,30
1	120	3,00	1,18	2,35	0,71	2,59	3,56	2,15	4,25	2,81	2,10	2,74	1,67	2,41	3,81	2,42	1,24	1,19	2,22	1,08	1,30
	145	2,92	1,29	2,54	0,66	2,38	3,62	2,26	4,25	2,90	2,26	2,74	1,72	2,41	3,56	2,46	1,19	1,24	2,28	1,08	1,30
FIEF 75-90%																					
	0	124	23	42	24	48	104	40	113	58	18	82	49	80	102	37	37	29	31	30	25
	20	164	33	59	16	78	151	78	194	99	44	103	73	113	150	130	46	33	58	40	35
	45	181	33	65	22	82	205	77	211	106	59	127	81	105	210	159	39	38	69	39	36
	70	197	40	75	22	97	189	94	215	106	74	138	85	117	197	153	39	38	81	46	47
	95	190	37	78	24	97	208	92	258	117	86	170	82	123	205	151	41	41	80	42	46
l/min	120	203	40	73	20	98	240	82	253	109	86	155	74	112	205	166	45	41	89	47	49
	145	212	41	81	21	85	260	91	231	120	98	155	72	125	205	154	38	40	93	35	49
FIEF 75-90%																					
	0	37	13	14	7	16	26	8	28	19	8	18	12	20	25	10	9	10	17	9	12
	20	44	16	19	7	23	43	35	41	20	17	23	17	25	38	40	12	10	22	10	10
	45	37	13	24	5	23	45	20	46	24	16	26	16	25	50	43	12	12	22	11	10
	70	44	14	22	9	18	35	28	43	24	18	27	15	26	51	48	11	11	30	17	13
	90	42	12	22	9	18	35	38	60	25	22	28	16	30	51	39	11	11	29	13	13
l/min	120	48	16	19	7	24	40	24	62	23	20	29	12	21	58	51	12	12	29	18	13
	145	46	15	24	8	19	50	27	47	24	27	27	13	27	56	46	10	16	30	12	13

TABELA 5: VALORES OBTIDOS NAS AVALIAÇÕES FUNCIONAIS PULMONARES EXPRESSOS EM PORCENTAGEM DO PREVISTO: GRUPO 1

CASOS		1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12	13	14	15	16	17	18	19	20	
MOMENTO																						
VARIA- VEL	0	82	43	35	72	101	50	70	87	78	37	68	60	51	69	64	87	72	36	56	46	
	20	98	64	43	86	116	62	85	94	83	55	80	77	81	103	99	101	88	45	74	71	
	PFE	45	110	72	46	88	111	74	96	96	83	57	83	89	81	98	99	103	91	48	78	71
	70	110	72	50	88	113	62	95	96	86	57	88	94	86	105	94	103	89	57	78	71	
	%	95	104	72	43	86	113	72	97	92	83	53	85	89	92	101	98	103	91	53	78	68
PREV.	120	106	77	50	88	116	64	93	96	83	55	80	88	92	98	98	106	89	48	80	69	
PREV.	145	104	73	51	91	113	64	98	94	80	55	80	88	90	105	93	103	89	45	80	69	
CUF	0	84	58	36	67	109	73	92	68	105	51	88	86	63	71	98	118	103	59	66	55	
	20	92	80	63	73	115	100	108	71	98	76	95	104	79	95	108	127	110	77	85	73	
	45	95	83	62	76	114	105	109	76	106	73	95	109	77	99	110	123	112	83	88	70	
	70	91	81	62	76	114	110	108	76	105	79	88	109	86	95	110	127	110	81	85	68	
	%	95	94	83	62	76	114	108	113	75	105	75	91	109	97	92	108	125	112	81	87	70
PREV.	120	90	81	62	79	110	110	106	75	106	84	91	110	95	95	109	125	106	81	87	71	
PREV.	145	92	80	62	79	110	103	111	73	103	78	91	108	97	99	106	125	112	69	87	68	
VEF1	0	72	28	20	51	89	48	74	68	79	26	66	50	47	45	71	89	83	25	43	36	
	20	68	62	36	63	101	75	91	74	77	46	77	72	64	81	90	100	105	42	61	57	
	45	92	66	35	66	101	77	91	76	84	48	70	70	67	83	93	97	103	48	63	55	
	70	87	67	31	71	105	81	92	78	82	53	70	70	76	83	86	104	101	44	64	51	
	%	95	98	74	36	66	103	80	93	74	82	50	70	64	81	79	89	106	106	44	63	53
PREV.	120	99	70	36	70	101	78	95	74	84	56	68	73	84	83	89	106	97	44	67	51	
PREV.	145	101	72	33	71	101	74	95	70	82	52	70	88	84	83	85	102	104	35	65	48	
FNEF	0	66	15	9	31	58	25	53	52	55	11	47	27	31	21	45	49	51	9	21	21	
	20	51	44	17	50	75	51	62	88	54	19	62	43	46	64	71	62	95	14	35	42	
	25-75%	45	111	45	17	57	76	52	57	81	64	19	55	41	53	62	73	59	87	18	31	38
	70	95	48	16	74	90	54	70	85	62	23	52	40	63	68	63	67	87	16	40	35	
	%	95	123	57	16	60	79	54	66	74	58	23	49	40	65	65	69	71	94	16	36	36
PREV.	120	136	55	17	63	85	55	76	68	60	25	44	45	71	65	66	76	78	15	40	33	
PREV.	145	145	58	14	69	83	45	65	60	60	21	47	49	72	69	66	70	88	12	40	31	

TABELA 6: VALORES OBTIDOS NAS AVALIAÇÕES FUNCIONAIS PULMONARES EXPRESSOS EM PORCENTAGEM DO PREVISTO: GRUPO 2

CASOS		21	22	23	24	25	26	27	28	29	30	31	32	33	34	35	36	37	38	39	40	
MOMENTO																						
VARIA- VEL	0	70	25	52	24	40	66	34	82	70	31	66	53	49	82	77	38	29	28	50	14	
	20	84	33	55	38	53	100	71	102	90	54	90	67	83	106	93	52	51	42	47	49	
	PFE	45	105	38	59	43	73	91	78	109	96	62	97	72	88	108	96	50	53	49	50	55
	70	109	41	57	50	66	114	82	109	101	72	98	79	83	113	98	47	58	52	50	60	
	%	95	111	41	60	48	60	123	85	111	104	78	104	72	94	113	102	52	70	58	53	61
PREV.	120	116	43	67	40	66	123	89	111	105	79	106	78	90	117	100	52	70	59	50	65	
PREV.	145	116	41	68	40	68	125	89	111	107	81	99	74	90	120	98	47	72	66	47	60	
CUF	0	101	40	60	37	65	103	54	99	67	37	90	78	88	99	52	61	61	39	64	26	
	20	103	57	68	42	88	116	88	106	92	57	93	88	96	114	77	79	81	57	75	58	
	45	111	61	79	50	88	116	108	108	96	67	104	88	101	123	80	75	83	73	75	65	
	70	108	67	84	54	94	126	108	108	96	75	105	88	98	126	84	73	83	73	68	68	
	%	95	111	67	87	54	96	129	121	110	101	80	110	88	107	130	86	77	90	78	75	66
PREV.	120	111	66	84	54	87	129	118	109	101	77	110	84	104	130	80	77	86	75	68	68	
PREV.	145	108	70	87	50	87	132	114	114	104	78	110	88	107	130	86	77	83	78	72	68	
VEF1	0	89	22	33	21	39	74	36	66	47	18	66	50	64	69	34	40	37	21	45	20	
	20	93	30	43	24	59	86	66	89	73	34	72	64	79	89	67	52	49	36	50	39	
	45	100	31	47	28	60	104	76	93	77	44	82	66	79	106	74	48	49	46	50	41	
	70	101	38	55	31	68	109	80	94	79	51	86	66	81	106	77	48	49	50	51	45	
	%	95	104	32	57	31	71	115	83	101	83	56	91	66	87	112	77	48	56	52	53	47
PREV.	120	104	36	55	31	69	119	78	99	83	55	91	64	84	107	76	50	54	54	50	47	
PREV.	145	101	40	59	28	63	121	82	99	85	59	91	66	87	109	77	48	56	50	50	45	
FNEF	0	57	9	15	13	18	46	18	40	22	6	38	23	35	47	17	16	13	11	13	11	
	20	76	13	21	9	30	67	35	69	38	16	48	38	50	69	60	20	15	21	18	15	
	25-75%	45	84	13	23	12	31	91	34	75	40	21	59	38	46	97	74	17	17	24	17	16
	70	91	15	27	12	37	84	42	76	40	26	64	39	52	91	71	17	17	29	21	21	
	%	95	88	14	28	13	37	92	41	91	44	30	79	38	54	95	70	18	18	28	19	20

TABELA 7: VALORES OBTIDOS NAS AVALIAÇÕES CLÍNICAS: GRUPO 1

CASOS	MOMENTO	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12	13	14	15	16	17	18	19	20
VARIÁVEL	0	80	88	108	108	84	112	92	90	120	100	96	84	108	120	76	88	88	124	84	88
	20	108	108	112	120	108	132	84	104	120	88	100	96	108	96	80	88	80	110	108	120
	45	96	100	112	120	96	140	88	112	124	92	100	104	108	100	88	80	90	112	112	124
	70	108	100	112	108	108	140	88	104	108	92	100	100	108	100	72	84	92	108	96	120
	95	96	100	116	112	104	136	84	112	120	92	100	100	108	100	72	80	90	104	96	116
	120	96	100	112	108	104	128	80	104	120	80	100	104	96	100	72	76	80	104	96	116
145	92	100	112	120	104	128	84	90	120	84	100	100	96	96	72	76	90	104	104	116	
FR**	0	20	24	28	28	32	28	28	20	18	28	22	16	36	28	32	20	32	28	28	28
	20	20	20	24	24	24	20	24	16	20	24	18	20	28	20	28	20	32	24	24	14
	45	20	16	20	24	20	28	28	24	20	24	18	18	28	20	24	16	28	24	26	16
	70	20	20	20	24	20	28	24	16	22	24	22	22	24	20	24	20	28	24	22	16
	95	20	20	20	24	32	24	28	20	20	28	22	18	24	24	16	28	22	22	22	16
	120	20	20	20	24	32	24	30	20	20	24	16	20	24	24	24	16	26	24	22	16
145	20	24	20	24	28	28	26	20	20	24	24	20	20	24	24	16	26	22	24	16	
TREMOR	0	N	N	N	N	N	N	N	N	N	N	N	N	N	N	N	N	N	N	N	N
	20	S	S	N	S	S	N	S	S	N	N	N	S	S	S	S	S	N	N	S	S
	45	S	S	N	N	S	S	S	S	N	N	N	S	S	S	S	N	S	N	S	S
	70	N	S	N	N	S	N	S	N	N	N	S	N	S	S	N	N	N	N	S	N
	95	N	S	N	N	S	N	S	N	N	N	S	N	S	N	N	N	N	N	S	N
	120	N	N	N	N	S	N	N	N	N	N	N	N	N	N	N	N	N	N	N	S
145	N	N	N	N	S	N	N	N	N	N	N	N	N	N	N	N	N	N	N	S	N
PALPITAÇÕES	0	N	N	N	N	N	N	N	N	N	N	N	N	N	N	N	N	N	N	N	N
	20	S	S	S	S	S	N	N	S	N	N	S	S	S	S	N	N	N	S	N	S
	45	S	S	N	N	S	N	N	S	N	N	N	S	S	N	N	N	N	S	N	S
	70	N	N	N	N	S	N	N	N	N	N	N	S	N	N	N	N	N	S	N	N
	95	N	N	N	N	S	N	N	N	N	N	N	S	N	N	N	N	N	N	N	N
	120	N	N	N	N	S	N	N	N	N	N	N	N	N	N	N	N	N	N	N	N
145	N	N	N	N	S	N	N	N	N	N	N	N	N	N	N	N	N	N	N	N	

NOTAS: \* FC : FREQUENCIA CARDIACA EM BATIMENTOS POR MINUTO  
 \*\* FR: FREQUENCIA RESPIRATORIA EM MOVIMENTOS POR MINUTO  
 S=SIM; N=NAO

TABELA 8: VALORES OBTIDOS NAS AVALIAÇÕES CLÍNICAS: GRUPO 2

CASOS	MOMENTO	21	22	23	24	25	26	27	28	29	30	31	32	33	34	35	36	37	38	39	40
VARIÁVEL	0	84	100	108	84	112	96	120	88	96	120	88	108	108	110	96	110	94	120	108	108
	20	80	104	108	120	112	100	100	84	96	120	88	112	104	124	72	110	96	120	108	96
	45	80	104	112	108	116	108	108	84	100	116	88	112	96	128	80	100	96	104	112	104
	70	80	100	128	120	132	104	100	92	108	120	88	112	96	128	80	108	100	104	108	100
	95	92	100	128	108	128	112	96	92	120	128	100	120	96	130	88	104	98	96	104	100
	120	92	100	124	112	120	108	96	92	120	128	92	108	100	120	96	106	104	96	104	108
145	88	108	120	104	120	112	96	88	100	120	92	108	100	120	84	106	100	100	108	106	
FR**	0	20	24	24	16	20	32	32	24	24	24	24	36	20	20	16	24	24	18	34	28
	20	20	24	24	16	18	24	36	24	24	24	24	30	24	20	16	24	24	16	32	20
	45	20	20	24	16	16	32	36	24	24	24	24	28	24	20	16	18	20	20	26	24
	70	20	20	20	16	16	20	28	24	26	20	20	30	24	20	20	24	20	20	28	16
	95	20	20	20	16	24	16	20	24	24	20	20	32	24	20	24	18	20	20	26	16
	120	20	24	24	16	24	16	24	24	20	20	20	24	24	20	24	22	16	20	24	16
145	24	24	24	16	26	16	20	18	20	20	20	20	28	24	20	24	16	20	24	16	
TREMOR	0	N	N	N	N	N	N	N	N	N	N	N	N	N	N	N	N	N	N	N	N
	20	N	N	S	N	N	N	S	N	N	N	N	S	S	N	S	N	N	N	N	S
	45	N	S	N	N	N	N	S	S	S	S	N	N	S	N	S	N	N	N	N	S
	70	N	S	N	N	N	N	S	S	S	S	S	N	S	N	S	N	N	N	N	S
	95	N	S	S	S	N	N	S	S	S	S	S	S	S	S	S	N	S	N	S	N
	120	N	S	N	N	N	N	S	S	S	S	N	N	S	S	N	S	N	S	N	S
145	N	S	N	N	N	N	S	N	N	N	N	S	S	N	N	N	S	N	N	N	
PALPITAÇÕES	0	N	N	N	N	N	N	N	N	N	N	N	N	N	N	N	N	N	N	N	N
	20	N	N	N	N	N	N	S	S	N	N	S	N	N	N	N	N	N	N	N	N
	45	N	N	N	N	N	N	S	S	S	N	N	S	N	N	S	N	N	N	N	N
	70	N	N	N	N	N	N	S	S	S	N	N	S	N	N	S	N	N	N	N	N
	95	N	N	N	N	N	N	S	S	S	N	N	S	N	S	S	N	N	N	N	N
	120	N	N	N	N	N	N	S	S	S	N	N	S	N	N	S	N	N	N	N	N
145	N	N	N	N	N	N	N	N	N	N	N	S	N	N	N	N	N	N	N	N	

NOTAS: \* FC : FREQUENCIA CARDIACA EM BATIMENTOS POR MINUTO  
 \*\* FR: FREQUENCIA RESPIRATORIA EM MOVIMENTOS POR MINUTO  
 S=SIM; N=NAO

TABELA 9: COMPARAÇÃO ENTRE GRUPOS: VALORES NO MOMENTO BASAL

VARIÁVEL \ GRUPO	1	2	
IDADE	24,20 ± 10,85 (13,00-50,00)	31,60 ± 12,08 (15,00-54,00)	* (p=0,048)
SEXO M	6 (30%)	7 (35%)	ns
SEXO F	14 (70%)	13 (65%)	ns
PFE	63,20 ± 18,78 (35,00-101,00)	49,00 ± 21,11 (14,00-82,00)	* (p=0,036)
CVF	77,50 ± 21,95 (36,00-118,00)	66,05 ± 24,16 (26,00-103,00)	ns
VEF <sub>1</sub>	55,50 ± 22,14 (20,00-89,00)	44,55 ± 20,68 (18,00-89,00)	ns
FMEF 25-75%	34,85 ± 18,22 ( 9,00-66,00)	23,40 ± 14,85 (6,00-57,00)	* (p=0,0359)
FTEF 75-90%	19,90 ± 8,33 ( 9,00-41,00)	15,90 ± 8,01 ( 7,00-37,00)	ns
FC	96,90 ± 14,55 (76,00-124,00)	102,90 ± 11,65 (84,00-120,00)	ns
FR	26,20 ± 5,31 (16,00-36,00)	24,20 ± 5,69 (16,00-36,00)	ns
TREMOR	0	0	ns
PALPITAÇÕES	0	0	ns
TIRAGEM	9 (45%)	15 (75%)	ns
USO MUSCULATURA ACESSÓRIA	4 (20%)	10 (50%)	* (p=0,0485)
PULSO PARADOXAL	1(5%)	5(25%)	ns
USO BETA-ADRENÉRGICO VIA ORAL	3 (15%)	5 (25%)	ns
USO TEOFILINA	4 (20%)	2 (10%)	ns
USO CORTICÓIDE	2 (10%)	1 ( 5%)	ns
DURAÇÃO CRISE (HORAS)	40,70 ± 43,59 (3,00-168,00)	28,60 ± 28,76 ( 4,00-96,00)	ns

Os dados nominais são expressos em Frequências Absoluta e Relativa (%)

Os dados numéricos são expressos em: Média ± Desvio Padrão (Amplitude)

PFE, CVF, VEF<sub>1</sub>, FMEF = expressos em Percentagem do Previsto e FTEF = expresso em litros/minuto

\* Diferença significativa para  $\alpha=0,05$ . Entre parênteses encontra-se a significância

ns: diferença não significativa para  $\alpha=0,05$

## 4.2 ANÁLISE ESTATÍSTICA DAS AVALIAÇÕES DA FUNÇÃO PULMONAR

### 4.2.1 Volume Expiratório Forçado no Primeiro Segundo (VEF<sub>1</sub>)

#### 4.2.1.1 Variação do VEF<sub>1</sub>, em Percentagem do Previsto, em Relação ao Momento Basal.

Analisando-se as médias da variação do VEF<sub>1</sub>, em percentagem do previsto, em relação ao momento basal, observa-se que houve diferença estatisticamente significativa entre os grupos ( $p=0,0102$ ), sendo a média para o Grupo 2 (19,76) maior que a média para o grupo 1 (16,60). Ver Tabela 10.

TABELA 10: TESTE DE TUKEY PARA  $\Delta VEF_1$  EM % DO PREVISTO.

#### DIFERENÇA ENTRE GRUPOS: MÉDIAS E SIGNIFICÂNCIA

GRUPO	1	2	p
$\Delta VEF_1$	16,60	19,76	
CONCLUSÃO	B	A	0,0102

A,B= Letras diferentes indicam diferença significativa para  $\alpha=0,05$ .

Observa-se também que houve diferença significativa entre os momentos ( $p<0,0001$ ). Ver Tabela 11.

TABELA 11:TESTE DE TUKEY PARA  $\Delta VEF_1$  EM % DO PREVISTO.

#### DIFERENÇA ENTRE MOMENTOS: MÉDIAS E SIGNIFICÂNCIA

MOMENTOS	0	20	45	70	95	120	145	p
$\Delta VEF_1$	0,00	16,10	19,63	21,50	23,38	23,25	23,40	
CONCLUSÃO	C	B	AB	AB	A	A	A	<0,0001

A,B,C= Letras diferentes indicam diferença significativa para  $\alpha=0,05$

AB juntas= Indicam que a média não difere nem de A nem de B, mas difere de C

Não se observou interação significativa entre Grupo e Momento ( $p=0,9751$ ). Isto fica demonstrado pelo comportamento semelhante da curva de cada grupo, ao longo dos momentos sucessivos (Figura 4).

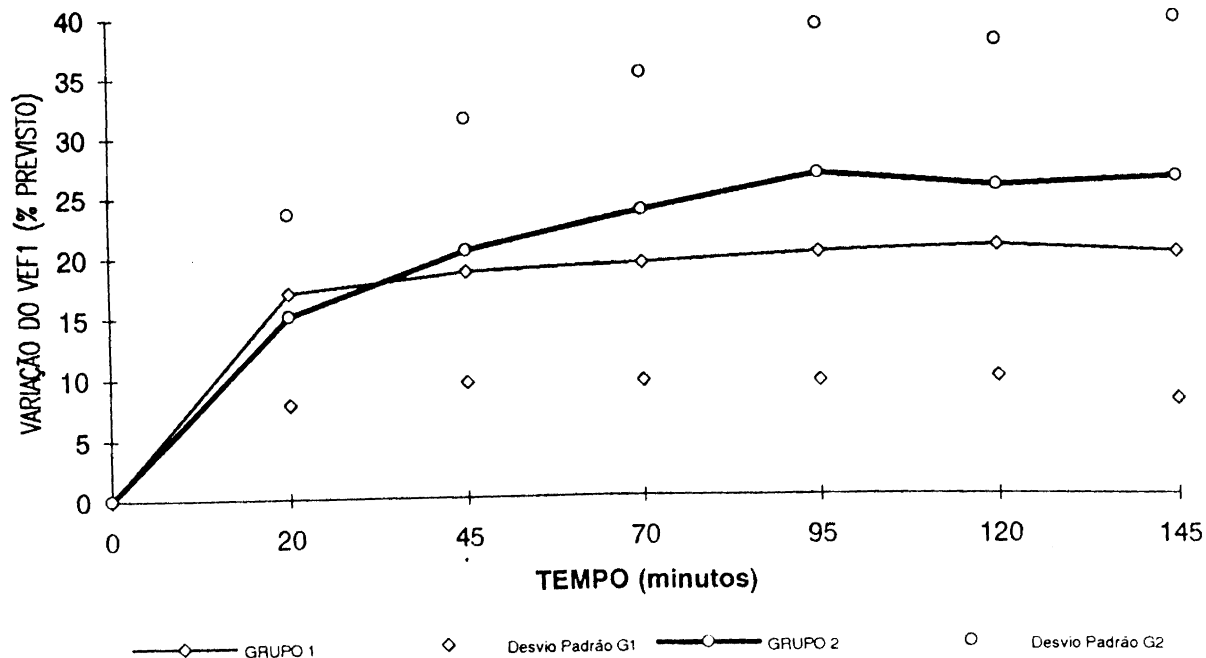


FIGURA 4:Variação do VEF<sub>1</sub> (% previsto) em relação ao momento basal.

#### 4.2.1.2 Percentual de Melhora do VEF<sub>1</sub> em Relação ao Momento Basal

Analisando-se as médias do percentual de melhora do VEF<sub>1</sub> em relação ao momento basal, observa-se que houve diferença estatisticamente significante entre os grupos ( $p=0,0008$ ), sendo a média para o grupo 2 (55,07) maior que a média para o Grupo 1 (39,46). Ver Tabela 12.

TABELA 12:TESTE DE TUKEY PARA O PERCENTUAL DE MELHORA DO VEF<sub>1</sub>.  
DIFERENÇA ENTRE GRUPOS: MÉDIAS E SIGNIFICÂNCIA

GRUPO	1	2	p
% MELHORA VEF <sub>1</sub>	39,46	55,07	
CONCLUSÃO	B	A	0,0008

A,B≡ Letras diferentes indicam diferença significante para  $\alpha=0,05$ .

Observa-se também que houve diferença estatisticamente significante entre os momentos ( $p<0,0001$ ). O momento basal (0) difere significativamente dos outros momentos (20,45,70,95,120 e 145) que não diferem entre si. A média do momento 0 é inferior às dos outros momentos, como demonstra a Tabela 13.



TABELA 13:TESTE DE TUKEY PARA O PERCENTUAL DE MELHORA DO VEF<sub>1</sub>.  
DIFERENÇA ENTRE MOMENTOS: MÉDIAS E SIGNIFICÂNCIA

MOMENTOS	0	20	45	70	95	120	145	p
% MELHORA VEF <sub>1</sub>	0,00	41,42	50,91	56,38	60,42	60,69	61,01	
CONCLUSÃO	B	A	A	A	A	A	A	<0,0001

A,B≡ Letras diferentes indicam diferença significativa para  $\alpha=0,05$ .

No Grupo 1, com exceção do caso 9, que apresentou um percentual de melhora do VEF<sub>1</sub> máximo de 6,31%, todos os outros pacientes tiveram um percentual de melhora do VEF<sub>1</sub> maior que 15%, em pelo menos um dos momentos após serem medicados.

No Grupo 2, todos os pacientes tiveram um percentual de melhora do VEF<sub>1</sub> maior que 15%, em pelo menos um dos momentos após serem medicados. Não se observou interação significativa entre Grupo e Momento ( $p=0,9998$ ). Ver Figura 5.

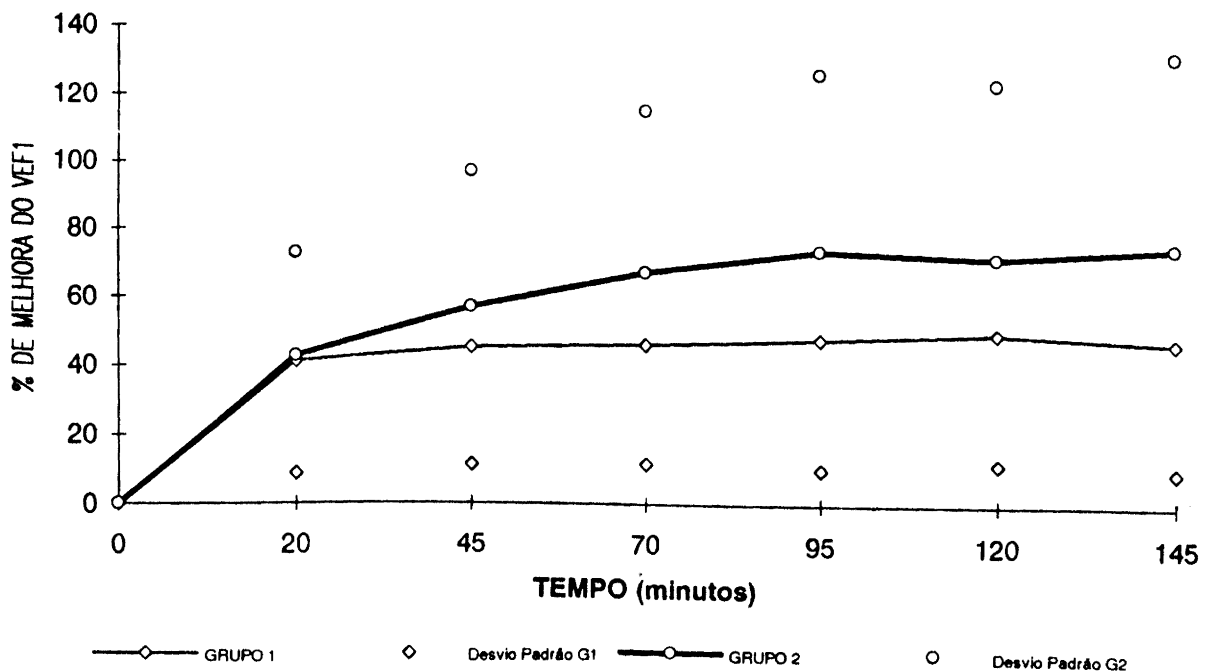


FIGURA 5: Percentual de melhora do VEF<sub>1</sub> em relação ao momento basal.

#### 4.2.2 Fluxo Médio Expiratório Forçado 25-75% (FMEF 25-75%)

##### 4.2.2.1 Variação do FMEF 25-75%, em Percentagem do Previsto, em Relação ao Momento Basal

Analisando-se as médias da variação do FMEF 25-75%, em % do previsto, em relação ao momento basal, observa-se que não houve diferença significativa entre os grupos ( $p=0,4497$ ), sendo a média para o Grupo 1 de 18,53 e para o Grupo 2 de 17,20. Ver Tabela 14.

TABELA 14:TESTE DE TUKEY PARA  $\Delta$ FMEF 25-75% EM % DO PREVISTO.

DIFERENÇA ENTRE GRUPOS: MÉDIAS E SIGNIFICÂNCIA

GRUPO	1	2	p
$\Delta$ FMEF	18,53	17,20	
CONCLUSÃO	A	A	0,4497

A $\equiv$  Letras idênticas indicam que não houve diferença significativa para  $\alpha=0,05$ .

Observa-se também que houve diferença significativa entre os momentos ( $p<0,0001$ ). Ver Tabela 15.

TABELA 15:TESTE DE TUKEY PARA  $\Delta$ FMEF 25-75% EM % DO PREVISTO.

DIFERENÇA ENTRE MOMENTOS: MÉDIAS E SIGNIFICÂNCIA

MOMENTOS	0	20	45	70	95	120	145	p
$\Delta$ FMEF	00,00	15,18	19,00	21,38	22,65	23,38	23,48	
CONCLUSÃO	B	A	A	A	A	A	A	<0,0001

A,B $\equiv$  Letras diferentes indicam diferença significativa para  $\alpha=0,05$ .

Não se observou interação significativa entre Grupo e Momento ( $p=0,9843$ ). Ver Figura 6.

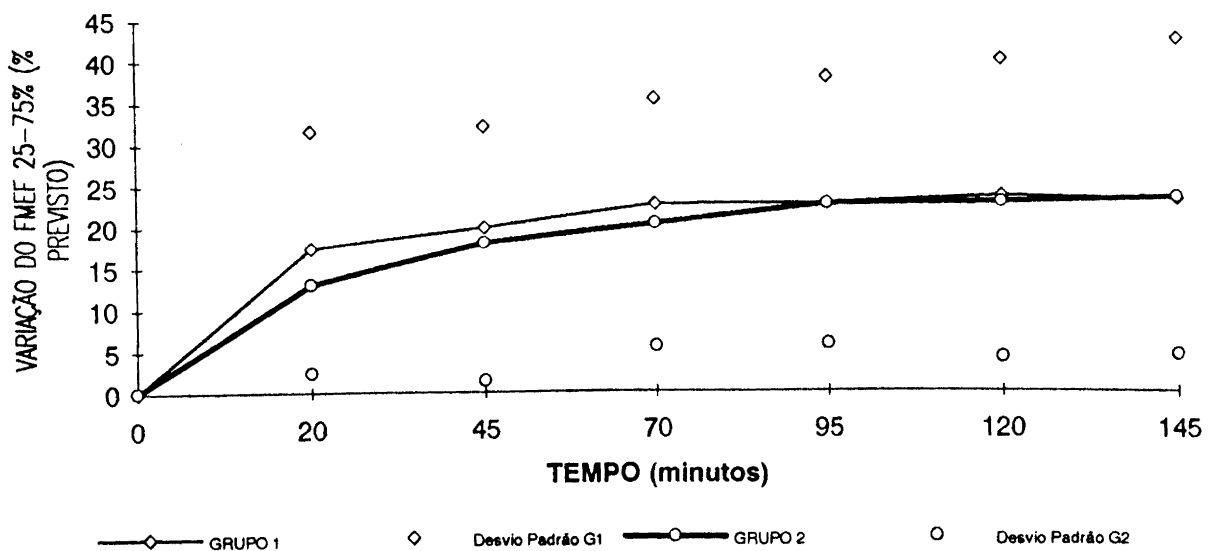


FIGURA 6:Variação do FMEF 25-75% (% previsto) em relação ao momento basal.

#### 4.2.2.2 Percentual de Melhora do FMEF 25-75% em Relação ao Momento Basal

Analisando-se as médias do percentual de melhora do FMEF 25-75% em relação ao momento basal, observa-se que não houve diferença significativa entre os grupos ( $p=0,1670$ ), sendo a média para o Grupo 1 de 68,57 e para o Grupo 2 de 80,26. Ver Tabela 16.

TABELA 16:TESTE DE TUKEY PARA O PERCENTUAL DE MELHORA DO FMEF 25-75%.  
DIFERENÇA ENTRE GRUPOS: MÉDIAS E SIGNIFICÂNCIA

GRUPO	1	2	p
% MELHORA FMEF	68,57	80,26	
CONCLUSÃO	A	A	0,1670

A= Letras idênticas indicam que não houve diferença significativa para  $\alpha=0,05$ .

Observa-se também que houve diferença significativa entre os momentos ( $p<0,0001$ ). Ver Tabela 17.

TABELA 17:TESTE DE TUKEY PARA O PERCENTUAL DE MELHORA DO FMEF 25-75%.  
DIFERENÇA ENTRE MOMENTOS: MÉDIAS E SIGNIFICÂNCIA

MOMENTOS	0	20	45	70	95	120	145	p
% MELHORA FMEF	00,00	63,43	76,85	89,92	96,85	96,87	97,01	
CONCLUSÃO	B	A	A	A	A	A	A	<0,0001

A,B≡ Letras diferentes indicam diferença significativa para  $\alpha=0,05$ .

No Grupo 1, o caso 9 teve um percentual de melhora do FMEF 25-75% máximo de 15,97% e o caso 11, de 30,39%. Os demais casos tiveram um percentual de melhora maior que 40% em pelo menos um dos momentos após serem medicados.

No Grupo 2, o caso 24 não apresentou melhora no FMEF 25-75% e o caso 36 teve um percentual de melhora máximo de 21,62%. Os demais casos tiveram um percentual de melhora maior que 40% em pelo menos um dos momentos após serem medicados.

Não se observou interação significativa entre Grupo e Momento ( $p=0,9178$ ). Ver Figura 7.

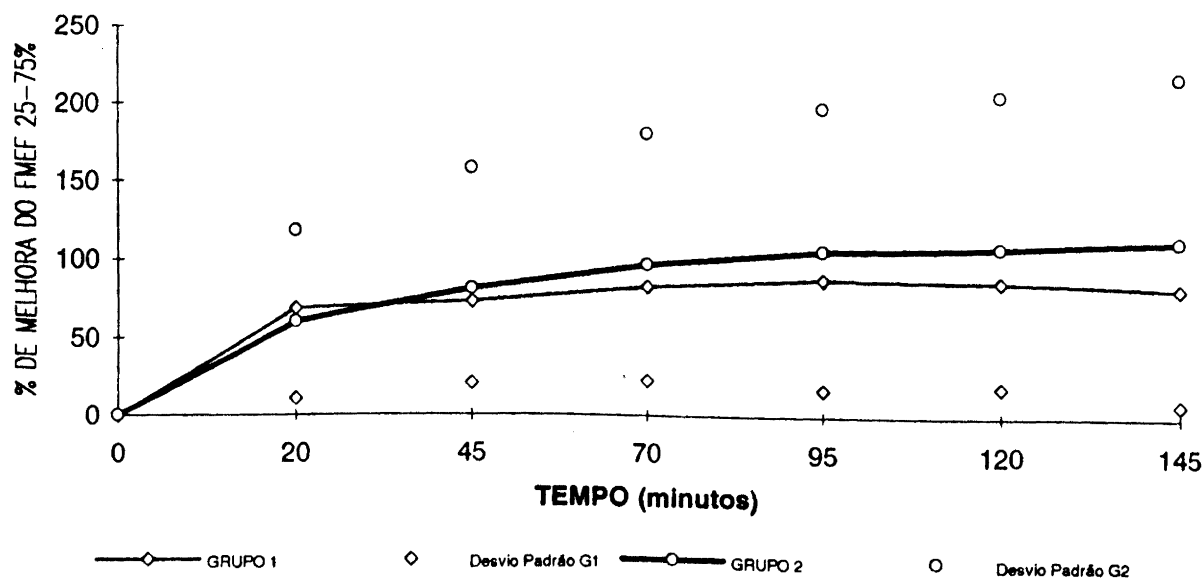


FIGURA 7: Percentual de melhora do FMEF 25-75% em relação ao momento basal.

### 4.2.3 Fluxo Teleinspiratório Forçado 75-90% (FTEF 75-90%)

#### 4.2.3.1 Variação do FTEF 75-90%, em l/min, em Relação ao Momento Basal

Analisando-se as médias da variação do FTEF 75-90%, em l/min, em relação ao momento basal, observa-se que houve diferença significativa entre grupos ( $p=0,0122$ ), sendo a média para o Grupo 1 (12,11) maior que a para o Grupo 2 (8,15). Ver Tabela 18.

TABELA 18:TESTE DE TUKEY PARA  $\Delta$ FTEF 75-90% (em l/min).

#### DIFERENÇA ENTRE GRUPOS: MÉDIAS E SIGNIFICÂNCIA

GRUPO	1	2	p
$\Delta$ FTEF	12,11	8,15	
CONCLUSÃO	A	B	0,0122

A,B≡ Letras diferentes indicam diferença significativa para  $\alpha=0,05$ .

Observa-se também que houve diferença significativa entre os momentos ( $p<0,0001$ ). Ver Tabela 19.

TABELA 19:TESTE DE TUKEY PARA  $\Delta$ FTEF 75-90% em l/min.

#### DIFERENÇA ENTRE MOMENTOS: MÉDIAS E SIGNIFICÂNCIA

MOMENTOS	0	20	45	70	95	120	145	p
$\Delta$ FTEF	00,00	9,57	9,78	11,60	12,78	14,08	13,45	
CONCLUSÃO	B	A	A	A	A	A	A	<0,0001

A,B≡ Letras diferentes indicam diferença significativa para  $\alpha=0,05$ .

Não se observou interação significativa entre Grupo e Momento ( $p=0,9843$ ). Ver Figura 8.

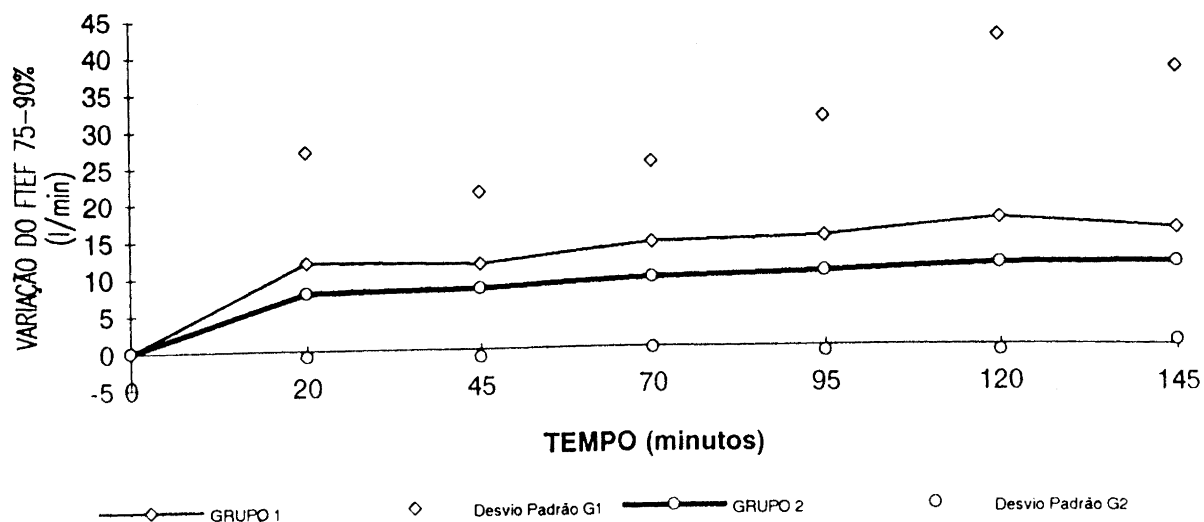


FIGURA 8:Variação do FTEF 75-90% (l/min) em relação ao momento basal.

#### 4.2.3.2 Percentual de Melhora do FTEF 75-90% em Relação ao Momento Basal

Analisando-se as médias do percentual de melhora do FTEF 75-90% em relação ao momento basal, observa-se que não houve diferença significativa entre grupos ( $p=0,9443$ ), sendo a média para o Grupo 1 de 59,10 e para o Grupo 2 de 59,72. Ver Tabela 20.

TABELA 20:TESTE DE TUKEY PARA O PERCENTUAL DE MELHORA DO FTEF 75-90%. DIFERENÇA ENTRE GRUPOS: MÉDIAS E SIGNIFICÂNCIA

GRUPO	1	2	p
% MELHORA FTEF	59,10	59,72	
CONCLUSÃO	A	A	0,9443

A= Letras idênticas indicam que não houve diferença significativa para  $\alpha=0,05$ .

Observa-se também que houve diferença significativa entre os momentos ( $p<0,0001$ ). Ver Tabela 21.

TABELA 21: TESTE DE TUKEY PARA O PERCENTUAL DE MELHORA DO FTEF 75-90%.  
DIFERENÇA ENTRE MOMENTOS: MÉDIAS E SIGNIFICÂNCIA

MOMENTOS	0	20	45	70	95	120	145	p
% MELHORA FTEF	00,00	59,72	56,48	71,86	73,06	78,04	76,73	
CONCLUSÃO	B	A	A	A	A	A	A	<0,0001

A,B≡ Letras diferentes indicam diferença significativa para  $\alpha=0,05$ .

Não se observou interação significativa entre Grupo e Momento ( $p=0,9999$ ). Ver Figura 9.

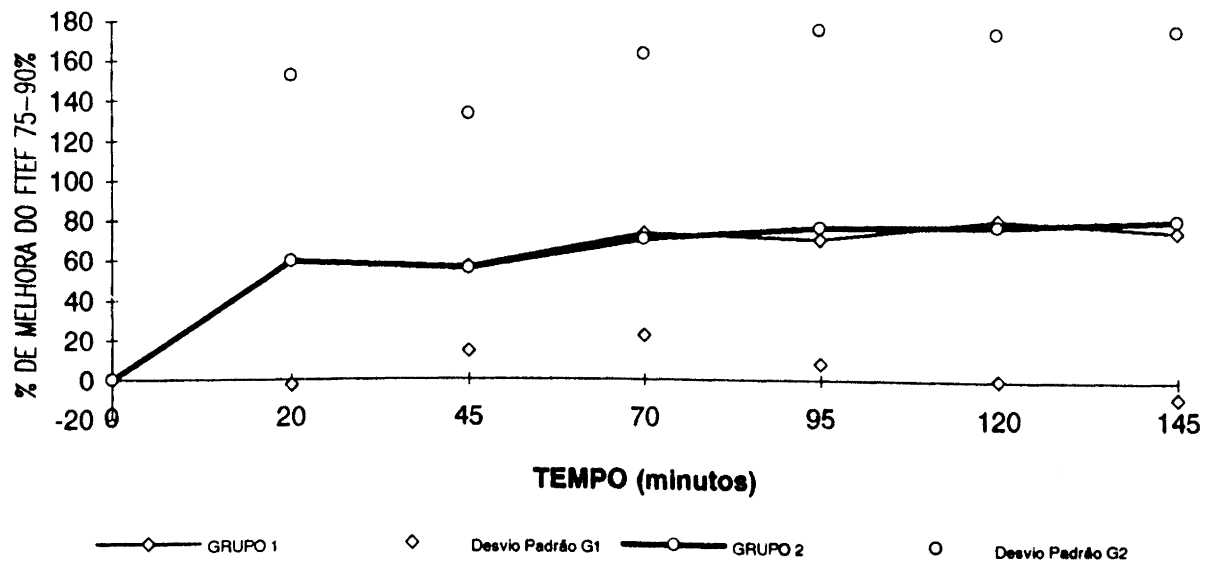


FIGURA 9: Percentual de melhora do FTEF 75-90% em relação ao momento basal.

#### 4.2.4 Pico de Fluxo Expiratório (PFE)

##### 4.2.4.1 Variação do PFE, em Percentagem do Previsto, em Relação ao Momento Basal

Analisando-se as médias da variação do PFE, em percentagem do previsto, em relação ao momento basal, observa-se que houve diferença significativa entre grupos ( $p<0,0001$ ), sendo a média para o Grupo 2 (23,77) maior que a média para o Grupo 1 (17,24). Ver Tabela 22.

TABELA 22:TESTE DE TUKEY PARA  $\Delta$ PFE EM % PREVISTO.

## DIFERENÇA ENTRE GRUPOS: MÉDIAS E SIGNIFICÂNCIA

GRUPO	1	2	p
$\Delta$ PFE	17,24	23,77	
CONCLUSÃO	B	A	<0,0001

A,B≡ Letras diferentes indicam diferença significativa para  $\alpha=0,05$ .

Observa-se também que houve diferença significativa entre os momentos ( $p<0,0001$ ). Ver Tabela 23.

TABELA 23:TESTE DE TUKEY PARA  $\Delta$ PFE % PREVISTO.

## DIFERENÇA ENTRE MOMENTOS: MÉDIAS E SIGNIFICÂNCIA

MOMENTOS	0	20	45	70	95	120	145	p
$\Delta$ PFE	00,00	18,03	23,03	24,65	25,93	26,33	25,60	
CONCLUSÃO	C	B	AB	AB	A	A	A	<0,0001

A,B,C≡ Letras diferentes indicam diferença significativa para  $\alpha=0,05$ .

AB juntas≡ Indica que a média não difere de A nem de B, mas difere de C.

Não se observou interação significativa entre Grupo e Momento ( $p=0,0558$ ). Ver Figura 10.



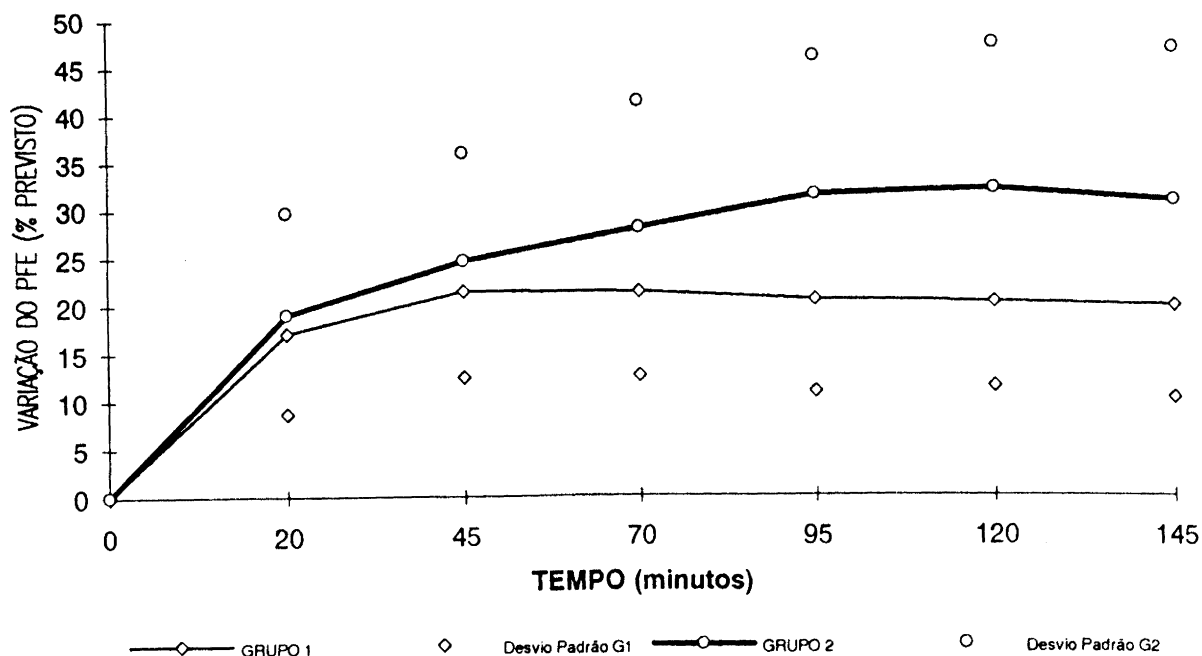


FIGURA 10:Variação do PFE (% previsto) em relação ao momento basal.

#### 4.2.4.2 Percentual de Melhora do PFE em Relação ao Momento Basal

Analisando-se as médias do percentual de melhora do PFE em relação ao momento basal, observa-se que houve diferença significativa entre os grupos ( $p < 0,0001$ ), sendo a média para o Grupo 1 (31,86) menor que a para o Grupo 2 (63,77). Ver Tabela 24.

TABELA 24:TESTE DE TUKEY PARA O PERCENTUAL DE MELHORA DO PFE.  
DIFERENÇA ENTRE GRUPOS: MÉDIAS E SIGNIFICÂNCIA

GRUPO	1	2	p
% MELHORA	31,86	63,77	
CONCLUSÃO	B	A	<0,0001

A,B≡ Letras diferentes indicam diferença significativa para  $\alpha=0,05$ .

Observa-se também que houve diferença entre momentos ( $p < 0,0001$ ). Ver Tabela 25.

TABELA 25:TESTE DE TUKEY PARA O PERCENTUAL DE MELHORA DO PFE.  
DIFERENÇA ENTRE MOMENTOS: MÉDIAS E SIGNIFICÂNCIA

MOMENTOS	0	20	45	70	95	120	145	p
% MELHORA PFE	00,00	41,54	52,05	57,88	60,75	61,75	60,73	
CONCLUSÃO	B	A	A	A	A	A	A	<0,0001

A,B≡ Letras diferentes indicam diferença significativa para  $\alpha=0,05$ .

Não se observou interação significativa entre Grupo e Momento ( $p=0,2322$ ). Ver Figura 11.

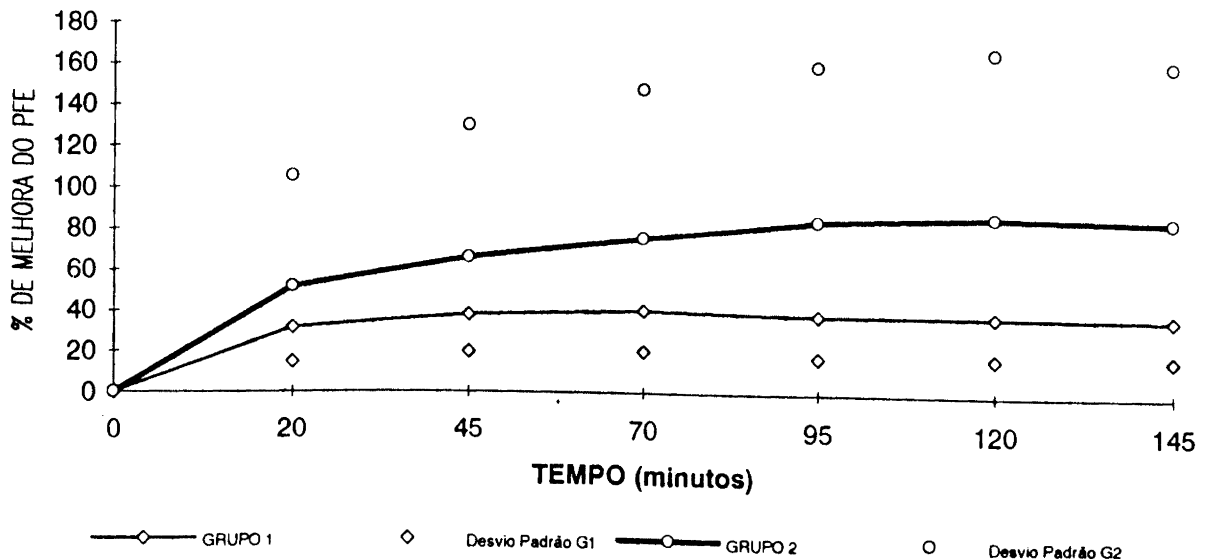


FIGURA 11: Percentual de melhora do PFE em relação ao momento basal.

#### 4.2.5 Capacidade Vital Forçada (CVF)

##### 4.2.5.1 Variação da CVF, em Percentagem do Previsto, em Relação ao Momento Basal

Analisando-se as médias da variação da CVF, em percentagem do previsto, em relação ao momento basal, observa-se que houve diferença significativa entre grupos ( $p<0,0001$ ), sendo a média para o Grupo 1 (13,26) menor que a média para o Grupo 2 (19,77). Ver Tabela 26.

TABELA 26:TESTE DE TUKEY PARA  $\Delta$ CVF EM % PREVISTO.

DIFERENÇA ENTRE GRUPOS: MÉDIAS E SIGNIFICÂNCIA

GRUPO	1	2	p
$\Delta$ CVF	13,26	19,77	
CONCLUSÃO	B	A	<0,0001

A,B≡ Letras diferentes indicam diferença significativa para  $\alpha=0,05$ .

Observa-se também que houve diferença significativa entre os momentos ( $p<0,0001$ ). Ver Tabela 27.

TABELA 27:TESTE DE TUKEY PARA  $\Delta$ CVF EM % PREVISTO.

DIFERENÇA ENTRE MOMENTOS: MÉDIAS E SIGNIFICÂNCIA

MOMENTOS	0	20	45	70	95	120	145	p
$\Delta$ CVF	00,00	14,78	18,63	19,40	21,75	20,50	20,58	
CONCLUSÃO	B	A	A	A	A	A	A	<0,0001

A,B≡ Letras diferentes indicam diferença significativa para  $\alpha=0,05$ .

Não se observou interação significativa entre Grupo e Momento ( $p=0,1510$ ). Ver Figura 12.

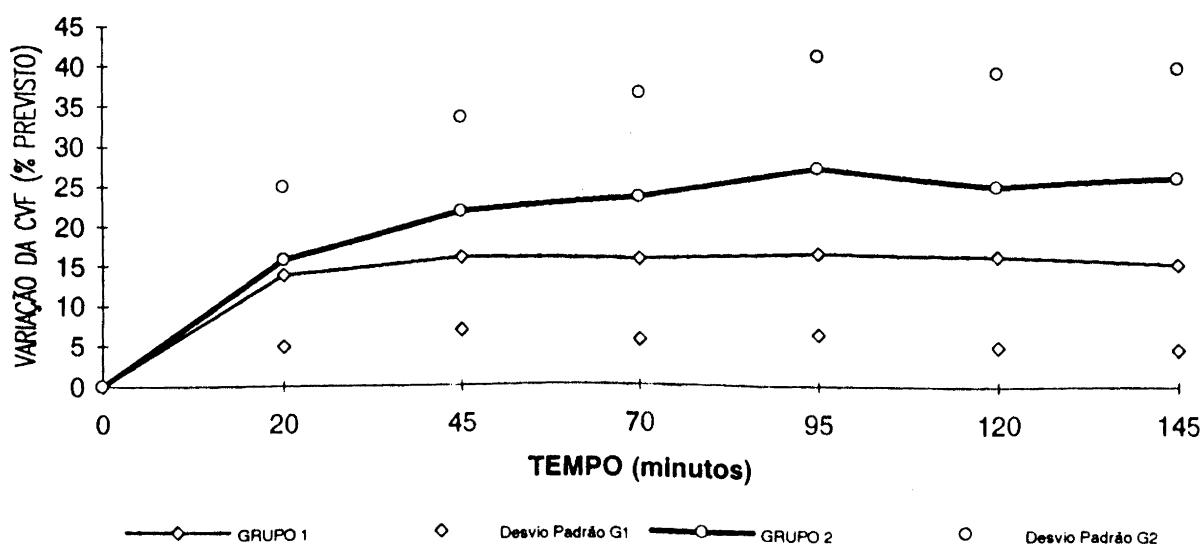


FIGURA 12:Variação da CVF (% previsto) em relação ao momento basal.

#### 4.2.5.2 Percentual de Melhora da CVF em Relação ao Momento Basal

Analisando-se as médias do percentual de melhora da CVF, observa-se que houve diferença significativa entre os grupos ( $p < 0,0001$ ), sendo a média para o Grupo 1 (20,90) menor que a para o Grupo 2 (38,74). Ver Tabela 28.

**TABELA 28:TESTE DE TUKEY PARA O PERCENTUAL DE MELHORA DA CVF.  
DIFERENÇA ENTRE GRUPOS: MÉDIAS E SIGNIFICÂNCIA**

GRUPO	1	2	p
% MELHORA CVF	20,90	38,74	
CONCLUSÃO	B	A	<0,0001

A,B≡ Letras diferentes indicam diferença significativa para  $\alpha=0,05$ .

Observa-se também que houve diferença significativa entre os momentos ( $p < 0,0001$ ). Ver Tabela 29.

**TABELA 29:TESTE DE TUKEY PARA O PERCENTUAL DE MELHORA DA CV.  
DIFERENÇA ENTRE MOMENTOS: MÉDIAS E SIGNIFICÂNCIA**

MOMENTOS	0	20	45	70	95	120	145	p
% MELHORA CVF	00,00	26,59	33,61	35,08	38,94	37,20	37,31	
CONCLUSÃO	B	A	A	A	A	A	A	<0,0001

A,B≡ Letras diferentes indicam diferença significativa para  $\alpha=0,05$ .

Não se observou interação significativa entre Grupo e Momento ( $p=0,3098$ ). Ver Figura 13.

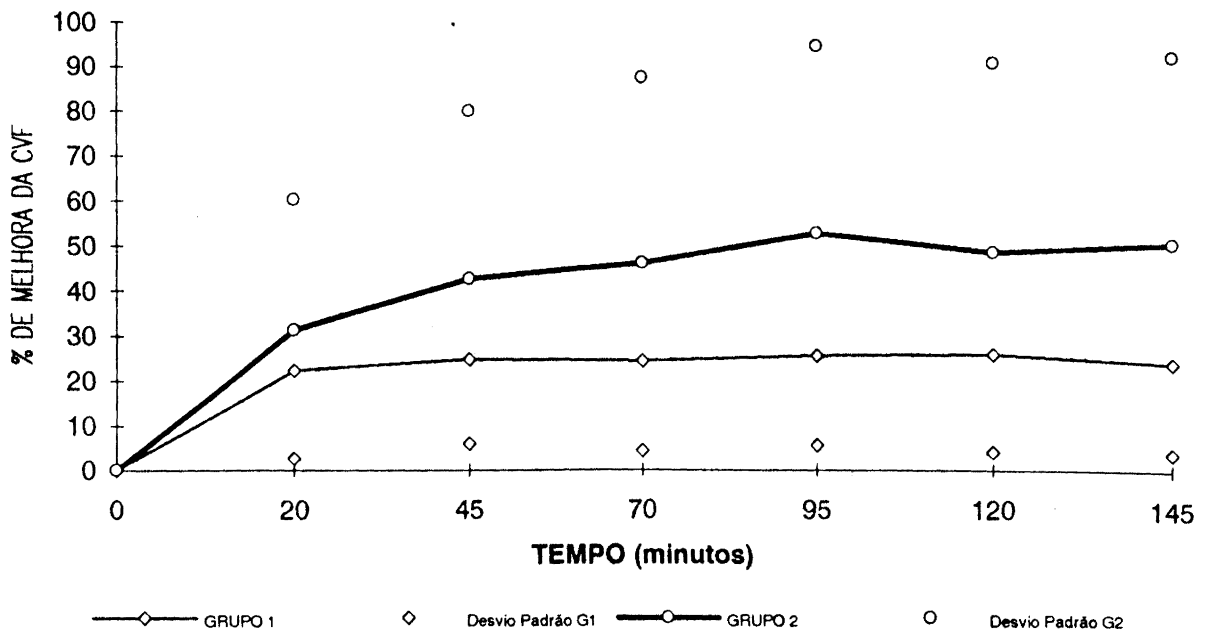


FIGURA 13: Percentual de melhora da CVF em relação ao momento basal.

#### 4.2.6 Análise de Variância Multivariada (MANOVA)

##### 4.2.6.1 MANOVA para os Dados Expressos em Variação em Relação ao Momento Basal

Analisando-se os efeitos conjuntos de todas as variáveis de função pulmonar ( $VEF_1$ , FMEF 25-75%, FTEF 75-90%, PFE e CVF), expressos em variação em relação ao momento basal, através da MANOVA, observa-se que:

- Os grupos são diferentes entre si ( $p < 0,0001$ );
- Os momentos são diferentes entre si ( $p < 0,0001$ );
- Não houve interação entre Grupo e Momento ( $p > 0,05$ ).

Ordem decrescente de importância das variáveis na decisão para a diferença entre grupos:

- FMEF 25-75%;
- PFE;
- CVF;
- FTEF 75-90%;

- VEF<sub>1</sub>.

Ordem decrescente de importância das variáveis na decisão para a diferença entre momentos:

- CVF;

- VEF<sub>1</sub>;

- PFE;

- FMEF 25-75%;

- FTEF 75-90%.

#### 4.2.6.2 MANOVA para os Dados Expressos em Percentual de Melhora em Relação ao Momento Basal

Analisando-se os efeitos conjuntos de todas as variáveis de função pulmonar (VEF<sub>1</sub>, FMEF 25-75%, FTEF 75-90%, PFE e CVF), expressas em percentual de melhora em relação ao momento basal, através da MANOVA, observa-se que:

- a) Os grupos são diferentes entre si ( $p < 0,0001$ );
- b) Os momentos são diferentes entre si ( $p < 0,0001$ );
- c) Não houve interação entre Grupo e Momento ( $p > 0,05$ ).

Ordem decrescente de importância das variáveis na decisão para a diferença entre grupos:

- CVF;

- VEF<sub>1</sub>;

- PFE;

- FMEF 25-75%;

- FTEF 75-90%.

Ordem decrescente de importância das variáveis na decisão para a diferença entre momentos:

- PFE;
- CVF;
- VEF<sub>1</sub>;
- FMEF 25-75%;
- FTEF 75-90%.

### 4.3 ANÁLISE ESTATÍSTICA DAS AVALIAÇÕES CLÍNICAS

#### 4.3.1 Freqüência Respiratória (FR)

Analisando-se as médias da variação da freqüência respiratória em relação ao momento basal, observa-se que não houve diferença significativa entre grupos ( $p=0,0307$ ), sendo a média para o Grupo 1 de  $-3,16$  e para o Grupo 2 de  $-1,99$ . Ver Tabela 30.

TABELA 30: TESTE DE TUKEY PARA  $\Delta$ FR.

DIFERENÇA ENTRE GRUPOS: MÉDIAS E SIGNIFICÂNCIA

GRUPO	1	2	p
$\Delta$ FR	-3,16	-1,99	
CONCLUSÃO	B	A	0,0307

A,B≡ Letras diferentes indicam diferença significativa para  $\alpha=0,05$ .

Observa-se também que houve diferença entre os momentos ( $p=0,0052$ ). Ver Tabela 31.

TABELA 31: TESTE DE TUKEY PARA  $\Delta$ FR.

DIFERENÇA ENTRE MOMENTOS: MÉDIAS E SIGNIFICÂNCIA

MOMENTOS	0	20	45	70	95	120	145	p
$\Delta$ FR	0,00	-1,85	-2,75	-3,40	-3,20	-3,30	-3,50	
CONCLUSÃO	A	AB	AB	B	B	B	B	0,0052

A,B≡ Letras diferentes indicam diferença significativa para  $\alpha=0,05$ .

AB juntas≡ Indicam que a média não difere nem de A nem de B.

Não se observou interação significativa entre Grupo e Momento ( $p=0,8675$ ).

#### 4.3.2 Freqüência Cardíaca (FC)

Analisando-se as médias da variação da FC em relação ao momento basal, observa-se que não houve diferença significativa entre grupos ( $p=0,0754$ ), sendo a média para o Grupo 1 de  $4,24$  e para o Grupo 2 de  $1,54$ . Ver Tabela 32.



TABELA 32: TESTE DE TUKEY PARA  $\Delta FC$ .

## DIFERENÇA ENTRE GRUPOS: MÉDIAS E SIGNIFICÂNCIA

GRUPO	1	2	p
$\Delta FC$	4,24	1,54	
CONCLUSÃO	A	A	0,0754

A≡ Letras idênticas indicam que não houve diferença significativa para  $\alpha=0,05$ .

Observa-se também que não houve diferença significativa entre os momentos ( $p=0,7058$ ). Ver Tabela 33.

TABELA 33: TESTE DE TUKEY PARA  $\Delta FR$ .

## DIFERENÇA ENTRE MOMENTOS: MÉDIAS E SIGNIFICÂNCIA

MOMENTOS	0	20	45	70	95	120	145	p
$\Delta FC$	0,00	3,20	3,75	4,40	4,45	2,65	1,80	
CONCLUSÃO	A	A	A	A	A	A	A	0,7058

A≡ Letras idênticas indicam que não houve diferença significativa para  $\alpha=0,05$ .

Não se observou interação significativa entre Grupo e Momento ( $p=0,5365$ ).

### 4.3.3 Palpitações

Analisando-se a presença ou não de palpitações nos diversos grupos e momentos, observa-se que:

-Dentro do Grupo 1 houve associação significativa entre as palpitações e os momentos ( $p<0,0001$ ). No Grupo 2, não houve esta associação ( $p=0,1251$ );

- Existe diferença entre os grupos quanto a palpitações;

-Analisando-se detalhadamente a associação entre as palpitações e o grupo, controlada pelo momento, somente no momento 20 houve associação significativa ( $p=0,0037$ ). O sentido da associação é: os pacientes do Grupo 1 têm mais palpitações que os pacientes do Grupo 2. Ver Figura 14.

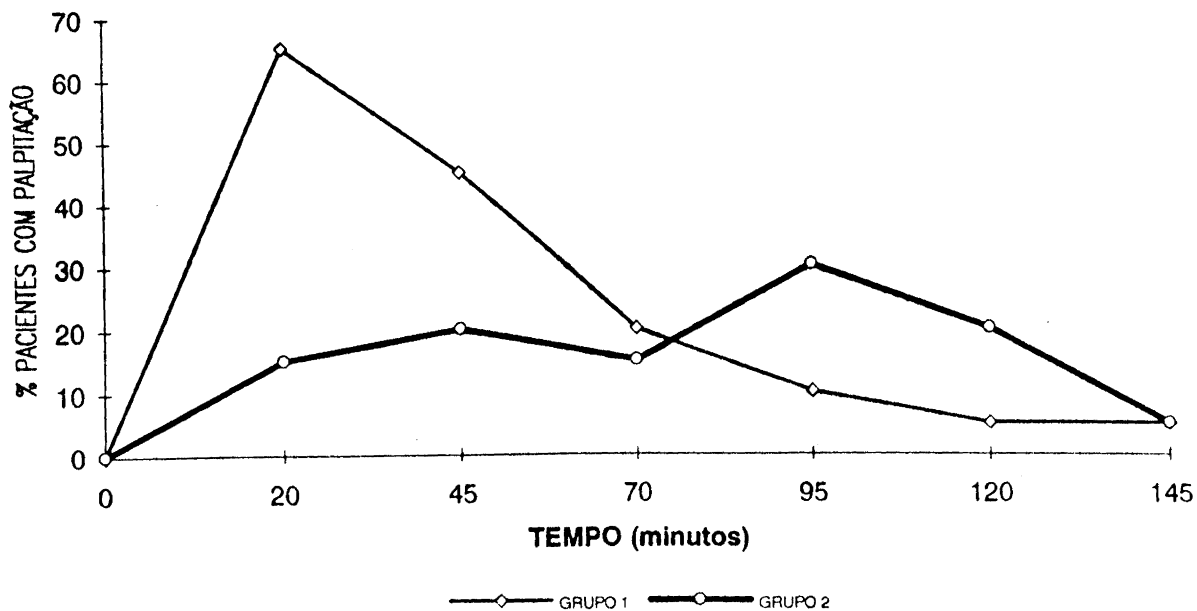


FIGURA 14: Frequência relativa da presença de palpitações.

#### 4.3.4 Tremor

Analisando-se a presença ou não de tremor nos diferentes grupos e momentos, observa-se que:

-Dentro do Grupo 1, houve associação significativa entre tremor e momento ( $p < 0,0001$ ); o mesmo ocorreu no Grupo 2 ( $p = 0,008$ );

-Analisando-se detalhadamente a associação entre Tremor e o Grupo, controlada pelo Momento, encontra-se associação significativa nos momentos 20, 95 e 120. O sentido da associação é: no Momento 20, os pacientes do Grupo 1 têm mais tremor que os do Grupo 2 ( $p = 0,0267$ ); nos Momentos 95 e 120, os pacientes do Grupo 2 têm mais tremor do que os do Grupo 1 (respectivamente  $p = 0,0269$  e  $p = 0,0336$ ). Ver Figura 15.

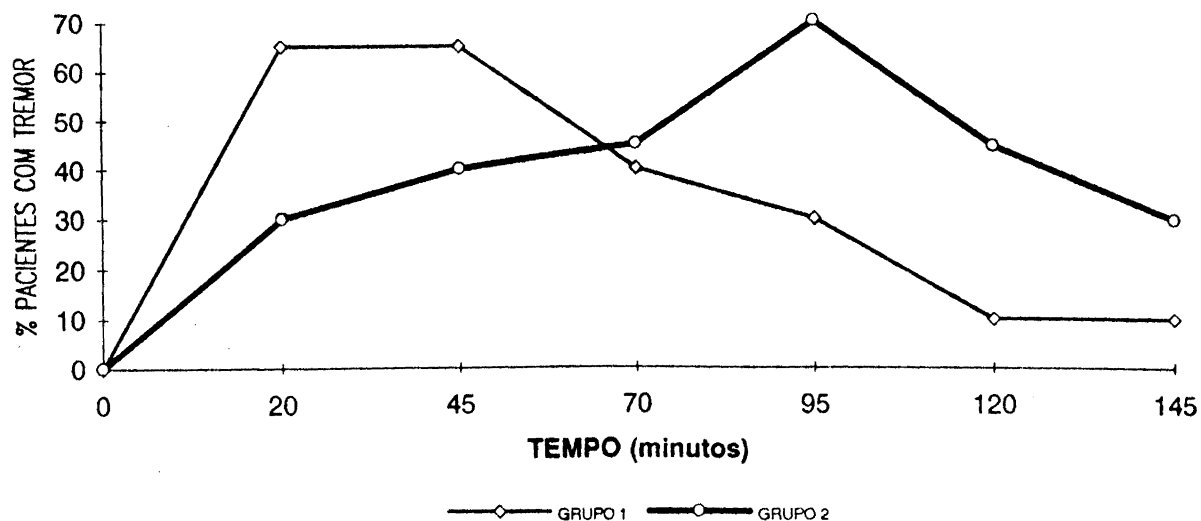


FIGURA 15: Frequência relativa da presença de tremor.

#### 4.4 ANÁLISE ESTATÍSTICA DOS SUBGRUPOS DE CASOS COM OBSTRUÇÃO MAIS SEVERA DO FLUXO AÉREO

A análise dos casos com  $VEF_1$  igual ou menor que 70% do previsto no momento basal e dos casos com  $VEF_1$  igual ou menor que 50% do previsto no momento basal consubstancia os resultados obtidos para a amostra global, isto é, analisando-se os efeitos conjuntos de todas as variáveis de função pulmonar em suas duas formas de expressão, através da MANOVA, observa-se que:

- Os grupos são diferentes entre si ( $p < 0,0001$ );
- Os momentos são diferentes entre si ( $p < 0,0001$ );
- Não houve efeito de interação entre Grupo e Momento ( $p > 0,05$ )

## 5 - DISCUSSÃO

---

Este estudo testou o efeito da nebulização seqüencial de quatro doses de 1,25 mg de salbutamol, administradas a intervalos de vinte minutos, comparando-a com a nebulização de uma dose única de 5 mg da mesma medicação, no manejo inicial da asma aguda na sala de emergência de um hospital geral.

## **5.1 MATERIAL E MÉTODO**

### **5.1.1 Caracterização do Estudo como Ensaio Clínico**

O presente estudo pode ser caracterizado como um ensaio clínico, de acordo com o conceito de Fletcher e cols:

*"Os ensaios clínicos constituem um tipo especial de estudo de coorte, onde as condições de estudo - seleção de grupos de tratamento, natureza das intervenções, manejo durante o seguimento, etc - são especificados pelo investigador para evitar comparações viciadas. Os ensaios clínicos, portanto, são controlados e manejados mais intensivamente que os estudos de coorte. Os investigadores conduzem, de fato, um experimento análogo àquele feito no laboratório. Assumem a responsabilidade (com a permissão de seus pacientes) de isolar, para estudo, a contribuição específica de um fator, mantendo constantes, tanto quanto possível, todos os outros determinantes do efeito clínico. Daí porque sinônimos de ensaios clínicos são: estudos de intervenção ou estudos experimentais" (27).*

A amostra de pacientes com asma aguda foi selecionada a partir de um número maior de pacientes com a condição de interesse, atendidos no Serviço de Emergência do HCPA. Os pacientes foram divididos em dois grupos, submetidos a formas diferentes de tratamento: o grupo TRATADO ou EXPERIMENTAL (Grupo 2), formado por vinte pacientes tratados com quatro nebulizações seqüenciais de 1,25 mg de salbutamol; e o grupo CONTROLE ou DE COMPARAÇÃO (Grupo 1), formado por outros vinte pacientes tratados com nebulização única de 5 mg de salbutamol.

### **5.1.2 Seleção dos Pacientes**

Os critérios para a inclusão dos pacientes neste estudo foram de natureza clínica: pacientes com diagnóstico de asma brônquica já estabelecido a nível ambulatorial, atendidos no Setor de Emergência com sintomas de asma aguda (dispnéia e/ou sibilância) pacientes com idade entre 12 e 55 anos; pacientes sem uso de medicação broncodilatadora beta adrenérgica por via inalatória nas últimas quatro horas.

Não houve, portanto, como pré-requisito, a exigência de um parâmetro de função pulmonar alterado, para que os pacientes fossem incluídos no estudo.

Observa-se que Robertson e cols., ao estudar a resposta a freqüentes nebulizações com pequenas doses de salbutamol na asma aguda em crianças, só incluíram em seu estudo pacientes que apresentavam VEF<sub>1</sub> menor ou igual a 50% do previsto, na avaliação funcional inicial (88).

As vantagens da seleção dos pacientes com redução mais severa do fluxo aéreo seriam basicamente duas: 1<sup>ª</sup>) excluir-se-iam os pacientes com obstrução leve do fluxo aéreo, que não necessitariam de tratamento tão agressivo, conseqüentemente a administração de doses menores de broncodilatadores seria suficiente para a melhora clínica e funcional; 2<sup>ª</sup>) esta relação reduz a dispersão dos valores dos parâmetros funcionais pulmonares na avaliação inicial, reduzindo o número de casos da amostra.

A não utilização de critério funcional pulmonar para a inclusão dos pacientes no presente estudo foi devida, em parte, às características técnicas do registrador de função pulmonar utilizando para a realização da espirometria. O tempo dispendido para se obter o valor do VEF<sub>1</sub>, a partir da curva expiratória forçada, prolongava a avaliação inicial, postergando a instituição da terapêutica broncodilatadora para o paciente em asma aguda.

Mesmo com a possibilidade de utilizar o PFE como critério funcional para inclusão no estudo, os autores optaram por incluir os pacientes baseados em critérios clínicos e, na análise subsequente, estudar também o subgrupo de pacientes com obstrução mais severa do fluxo aéreo (no caso, os subgrupos de pacientes com VEF<sub>1</sub> menor ou igual a 70% e a 50% do previsto no momento basal).

Um outro critério funcional pulmonar costumeiramente utilizado para o estudo de broncodilatadores em pacientes asmáticos, em laboratório de função pulmonar, é a demonstração de um percentual de melhora do VEF<sub>1</sub> de pelo menos 15 a 25%, após a administração de aerossol dosimetrado (14,35,53,66,68,79,86,93,109) Embora útil para a demonstração da reversibilidade da obstrução do fluxo aéreo, este critério não é factível de utilização quando se estudam pacientes asmáticos, com sintomas agudos, na sala de emergência. Nessa situação o diagnóstico prévio de asma brônquica à nível ambulatorial tem sido aceito para critério de inclusão no estudo (17,45,88).

A utilização de um intervalo de quatro horas sem a utilização de broncodilatadores por via inalatória, como critério de inclusão, parece suficiente para que o uso prévio de

medicações beta adrenérgicas não interferisse nos resultados, ainda que algum efeito broncodilatador residual pudesse existir após este intervalo com a utilização das medicações de uso corrente (60,86). Cabe salientar que este aspecto não tem sido observado nos trabalhos realizados em emergência (17,45,88).

Os critérios de exclusão, por nós utilizados (ver item 3.3.2), são superponíveis aos utilizados em outros estudos (17,88).

### **5.1.3 Aleatorização dos Grupos**

A utilização de um sistema de envelopes lacrados contendo a numeração do grupo no qual o paciente deveria ser incluído garantiu a aleatorização do ensaio clínico. Neste caso, a forma de administração do tratamento a cada grupo foi escolhida completamente ao acaso. Isto significa que cada paciente teve igual probabilidade de receber um ou outro dos esquemas de tratamento em comparação, não existindo restrição alguma por parte do critério de aleatorização utilizado.

### **5.1.4 Não-Cegamento do Ensaio Clínico**

O presente estudo constituiu-se em um ensaio clínico não-cego, no sentido de que pacientes e médicos sabiam a forma de tratamento utilizada.

As variáveis dependentes utilizadas neste estudo foram, em sua maioria, medidas de forma objetiva. Desta forma, constituíram-se variáveis objetivas todos os parâmetros funcionais pulmonares e alguns dos parâmetros clínicos, como as frequências cardíaca e respiratória. Variáveis não-objetivas foram apenas as palpitações e, em parte, o tremor. Os parâmetros de função pulmonar, cujos valores foram obtidos diretamente através de um instrumento de medida, no caso o registrador de função pulmonar e o aparelho para medida do PFE, têm a precisão de seus resultados pouco suscetíveis ao efeito da sugestão. Isto, por si só, se constitui em argumento contra a necessidade de cegamento do presente ensaio clínico.

Por outro lado, o cegamento do ensaio implicaria dois tipos de dificuldade: primeiro, a não disponibilidade de uma equipe técnica suficientemente numerosa para que, uma parte dela, só cuidasse do atendimento clínico do paciente e, a outra parte, só realizasse as mensurações das variáveis em estudo; segundo, haveria a necessidade do uso de placebo para igualar o número de nebulizações do Grupo 1 (tratado com nebulização única de 5 mg de salbutamol) ao do Grupo 2 (tratado com 4 nebulizações de 1,25 mg de salbutamol). O placebo costumeiramente utilizado nestas circunstâncias é a solução salina isotônica (soro fisiológico

a 0,9%), o qual, no entanto, pode determinar efeitos próprios sobre a árvore brônquica (47,55,56).

Em resumo, o cegamento do presente ensaio, além das dificuldades técnicas em que implicaria, não pareceu contribuir, de forma significativa, para uma maior precisão e confiabilidade dos resultados em questão.

### **5.1.5 Seleção dos Parâmetros de Função Pulmonar**

Existem várias técnicas de função pulmonar disponíveis para avaliar a resposta aos broncodilatadores e que podem ser divididas em:

- a) medidas de mecânica respiratória;
- b) determinação de volumes pulmonares e fluxos expiratórios (65).

Devido à complexidade do equipamento necessário para a sua determinação, boa parte das medidas de mecânica pulmonar ficam restritas a estudos que se realizam em laboratório de função pulmonar (65).

As características de nosso estudo exigiram que os testes de função pulmonar empregados fossem realizados no Serviço de Emergência e repetidos durante o estudo. Desta forma, foram utilizados testes de função pulmonar extraídos da curva expiratória forçada da espirometria, e o PFE, obtido através de um aparelho específico para tal fim. Os principais determinantes para a utilização destes testes, no presente estudo, foram:

- a) simplicidade e rapidez de realização;
- b) possibilidade de utilização de registradores portáteis, cujas avaliações pudessem ser realizadas ambulatorialmente;
- c) possibilidade de inúmeras repetições das medidas ao longo do estudo;
- d) boa reprodutibilidade;
- e) grande número de informações por elas fornecidas.

Os testes de expiração forçada se constituem em uma forma de medir indiretamente o calibre das vias aéreas. Eles são praticamente independentes da força muscular aplicada na realização do teste, exceto próximo à inflação pulmonar plena; refletem as propriedades mecânicas do pulmão, predominantemente o calibre global das vias aéreas e a elasticidade pulmonar. Como as alterações agudas na elasticidade pulmonar são incomuns,



alterações seqüenciais nos testes de expiração forçada usualmente podem ser atribuídas a alterações no calibre das vias aéreas (83).

Enquanto muitos estudos farmacológicos, sobre as vias aéreas, requerem um teste mais sensível para avaliar a resposta broncodilatadora, a maioria dos experimentos que envolvem asmáticos não requerem um teste particularmente sensível. Isto porque, nesta situação, qualquer alteração não detectada pelos testes de expiração forçada, principalmente pelo VEF<sub>1</sub> e pelo PFE, provavelmente não alcancem significado clínico (105).

Embora sem sensibilidade diagnóstica para detectar obstrução brônquica que não seja avançada (28,31,32), a CVF pode ser útil, particularmente no curso da recuperação da asma severa, situação em que a melhora clínica inicial não é acompanhada por variação no VEF<sub>1</sub> (98).

O VEF<sub>1</sub> constituiu-se no mais usado, simples e prático teste espirométrico para avaliar doença obstrutiva brônquica. Contribuem para isto a sua boa reprodutibilidade e pequena variabilidade (30,31,32,65).

O FMEF 25-75% é, dentre os testes espirométricos utilizados, o mais representativo como expressão de doença das pequenas vias aéreas. A crítica que se faz a sua sensibilidade diagnóstica, decorre da maior amplitude de variação de seus valores normais, quando comparado com o VEF<sub>1</sub> (31,32).

O FTEF 75-90% também tem sido utilizado para avaliar as pequenas vias aéreas. Nas porções finais da CVF, os fluxos máximos dependem do calibre das vias aéreas situadas entre os alvéolos e os pontos em que a pressão luminal iguala a pressão pleural (31,32). Devido à variabilidade de seus valores e da inexistência de tabelas fidedignas, o FTEF 75-90% foi utilizado em litros/minuto.

O PFE mede o maior fluxo sustentado por dez milissegundos. Em asmáticos, ele se correlaciona bem com o VEF<sub>1</sub>. Entretanto, as manobras para realizar a curva expiratória forçada geralmente precipitam tosse e acentuam a sibilância. Enquanto isto, as manobras para a realização do PFE são mais simples e menos propensas a exacerbar a tosse e a sibilância (98).

Com esta sistemática de avaliação funcional pulmonar, garantiu-se que fosse estimada, de maneira indireta, a contribuição de diferentes segmentos das vias aéreas ao componente obstrutivo próprio dos quadros de asma brônquica. Ainda que com maior ou menor superposição, o calibre das grandes vias aéreas teve sua aferição realizada pelas medidas do

VEF<sub>1</sub>, PFE e CVF; o calibre das pequenas e médias vias aéreas, pelo FMEF 25-75%; e o calibre das vias aéreas mais distais, pelo FTEF 75-90%. Este procedimento torna-se muito mais vantajoso, ao se considerar o debate na literatura sobre qual dos segmentos da árvore respiratória é mais acometido, fisiopatologicamente, pela asma brônquica (7).

### **5.1.6 Formas de Expressão das Variações dos Parâmetros Funcionais Pulmonares**

A revisão da literatura mostra que existem inúmeras formas de expressar as variações dos parâmetros funcionais pulmonares, que ocorrem após a administração de broncodilatadores a pacientes com obstrução reversível das vias aéreas. Mostra também que, dentre as várias formas de expressão, não existe consenso sobre qual a mais fidedigna a ser utilizada (22,65,93). Entretanto, existem algumas linhas gerais que auxiliam nesta escolha, dependendo do modelo experimental utilizado no estudo (65,93). Discutir-se-ão, a seguir, as formas de expressão mais utilizadas e os critérios tomados como base para a seleção das duas formas de expressão utilizadas neste ensaio clínico.

Vários trabalhos têm utilizado, para subsequente análise estatística, a medida direta do parâmetro de função pulmonar em sua própria unidade de aferição. Isto significa expressar os volumes pulmonares em litros (CVF e VEF<sub>1</sub>) e os fluxos em litros/minuto (FMEF 25-75%, FTEF 75-90% e PFE) (14,20,79,84,89,90). Também pode ser utilizada a variação desta medida em relação ao momento basal, obtida subtraindo-se o valor basal do valor registrado após a administração do broncodilatador, permanecendo o parâmetro em sua unidade de aferição (66,68,86,99). Estas formas de expressão da resposta broncodilatadora parecem ser pertinentes nos estudos cujo modelo utilizado é o de comparar, em um mesmo grupo de pacientes, formas diferentes de tratamento, administradas em momentos diferentes. Neste caso, o paciente é comparado consigo mesmo. Entretanto, estas formas de expressão têm sido passíveis de crítica, quando utilizadas em modelos experimentais que comparam a administração de formas diferentes de tratamento a grupos diferentes de pacientes (93).

Esta limitação pode ser minimizada, utilizando-se, em vez de valores absolutos, valores expressos em "percentagem do previsto" para o sexo, idade e altura do paciente. Esta parece ser a forma mais adequada, quando se estuda a administração de broncodilatadores a grupos diferentes de pacientes (17). Fatores como a idade, altura e sexo, introduzem substancial variabilidade nas provas funcionais pulmonares. Com base em estudos com grande população, equações de regressão têm sido propostas para prever o valor "normal" para os testes de função pulmonar (16,18). Da mesma forma, pode ser utilizada a variação dos valores em percentagem do previsto em relação ao momento basal (11,35,51,88).

Uma outra maneira muito utilizada de expressar as variações dos parâmetros funcionais, frente à resposta broncodilatadora, é o "percentual de melhora", em relação ao momento basal. Os trabalhos de Tiffenau e de sua escola sobre a aplicação do VEF<sub>1</sub> a testes farmacodinâmicos contribuíram para popularizar este método (65). A validade deste método postula que, sendo iguais todos os outros parâmetros, as variações dos valores fisiológicos, sob a ação de vários agentes, são proporcionais aos seus valores de referência. Nestas circunstâncias, se o indivíduo é alto e, portanto, têm um fluxo expiratório elevado, pode-se esperar que as variações do último, sob a ação de uma medicação broncodilatadora, sejam maiores em valores absolutos do que em um indivíduo no qual a altura é menor. Ao se expressar a resposta broncodilatadora em um percentual de melhora, em relação a um momento anterior à administração da medicação, estes parâmetros fisiológicos seriam considerados (65). Os argumentos contra esta forma de expressão baseiam-se em estudos que mostram a possível influência dos valores basais do VEF<sub>1</sub>, sobre a sua amplitude de variação. As melhoras obtidas, no VEF<sub>1</sub>, comportar-se-iam como uma função reversa da redução do VEF<sub>1</sub> inicial, como se um aumento máximo fosse possível em cada caso particular (42). Além disso, a interrelação entre a intensidade do síndrome obstrutivo e o grau de melhora esperado, a partir do uso do broncodilatador, poderia assumir formas mais complexas do que aquela proporção regular inversa (42). Há, no entanto, estudos que não evidenciaram estes dois fenômenos, sugerindo não haver razões para abandonar esta forma usual de expressar as variações nos parâmetros espirométricos (5,65). Não obstante a controvérsia, o percentual de melhora dos parâmetros de função pulmonar, em relação ao momento inicial, se mantém como uma das formas mais utilizadas para expressar a resposta broncodilatadora (19,44,81,93,100,109,112).

No presente estudo, em que se compararam amostras independentes, optou-se pela expressão dos parâmetros de função pulmonar sob duas formas: variação dos valores, em percentagem do previsto, e percentual de melhora dos valores absolutos, ambos em relação ao momento basal. Esta metodologia permitiu, por um lado, o controle de variáveis fisiológicas como sexo, idade e altura e, por outro lado, que a análise se restringisse à broncodilatação ocorrida ao longo do estudo, "zerando" os valores de função pulmonar no momento basal.

### **5.1.7 Avaliação Clínica e Funcional da Asma Aguda na Sala de Emergência**

O paciente com asma aguda apresenta-se à emergência com sintomas de dispnéia, sibilância e tosse. Uma vez que o diagnóstico muito raramente se constitui em dúvida, a meta primária do atendimento passa a ser a avaliação da severidade da crise asmática (91).

Embora os clínicos continuem a se basear nos sintomas e sinais para avaliar a severidade da asma aguda, não há boa correlação entre estes parâmetros clínicos e a severidade da obstrução das vias aéreas avaliada pelos testes de função pulmonar. Todos os sintomas de asma desaparecem quando o VEF<sub>1</sub> atinge 30% a 49% do previsto (59). Os pacientes podem ser julgados clinicamente bem para a alta sem que haja nenhuma melhora em suas medidas de função pulmonar (46,94). Os médicos têm uma percepção mais precária da limitação do fluxo aéreo do paciente em asma aguda, do que a percepção subjetiva do próprio paciente, quando baseados apenas nos dados da história e exame físico (94).

Também a frequência cardíaca, a frequência respiratória e o pulso paradoxal não mostram correlação com o VEF<sub>1</sub>, tanto pré como pós-tratamento, evidenciando que estes parâmetros clínicos não têm confiabilidade para avaliar o grau de obstrução das vias aéreas na asma aguda (13,25).

Os resultados de testes laboratoriais também têm pouca relação com a severidade clínica de uma crise asmática. O leucograma pode mostrar eosinofilia ou, talvez, uma neutrofilia, devido à infecção ou ao aumento intrínseco de catecolaminas. As amostras de escarro, usualmente escassas e de difícil obtenção, podem evidenciar eosinofilia ou sugerir infecção. A avaliação bioquímica, que pode ter alguma importância em termos de monitorização do paciente durante a fase aguda da asma, inclui o potássio sérico (beta-agonistas, aminofilina e corticóides podem causar hipopotassemia) e a glicemia (corticóides podem causar hiperglicemia) (26).

Os exames radiológicos do tórax, de rotina na asma aguda, embora úteis em crianças (12), não têm tanto valor em adultos (24). Nestas circunstâncias, tem sido sugerido que a realização do exame radiológico do tórax seja reservada a pacientes cuja severidade da crise requeira internação hospitalar, quando não haja resposta apropriada ao tratamento ou quando existam sintomas sugerindo complicações (dor pleurítica, secreção copiosa sugerindo infecção, ou outro sintoma sugerindo pneumonia) (26,85,91).

A gasometria arterial é importante na asma aguda, quando a crise for muito severa ou houver resposta inadequada ao tratamento ou, ainda, quando houver necessidade de internação hospitalar. Nas crises leves a moderadas, a PaCO<sub>2</sub> é baixa. Uma PaCO<sub>2</sub> normal ou elevada pode indicar fadiga iminente dos músculos respiratórios. Os valores acima de 40 mmHg indicam necessidade de monitorização subsequente cuidadosa. Obviamente, quando um paciente tem uma PaCO<sub>2</sub> elevada e está se deteriorando objetiva e clinicamente, a monitorização da gasometria arterial se torna necessária para estabelecer a indicação de ventilação mecânica (26,34,92). No que se refere à hipoxemia, a dificuldade de documentá-la clinicamente é descrita

na literatura. Embora haja correlação entre  $VEF_1$  e  $PaO_2$ , a dispersão é grande, dificultando sua utilização para casos individuais (85).

O padrão "ouro" para avaliação da severidade da asma aguda é constituído pelas provas de função pulmonar. Aparelhos para medir o PFE e o  $VEF_1$  podem agora estar disponíveis em salas de emergência e se constituem na maneira mais barata, fácil e apropriada de avaliar e monitorar o paciente asmático. Os testes de função pulmonar devem ser realizados imediatamente em todos os pacientes que entram na sala de emergência com broncoespasmo agudo. Eles devem ser repetidos a intervalos regulares (30 a 60 minutos), durante o tratamento, até a alta (61,91,110). O uso de espirometria limita a necessidade de gasometria arterial e, assim, o desconforto e a despesa que isto envolve (75). A escolha entre o aparelho para medir o PFE e o espirômetro portátil depende primariamente do custo e das circunstâncias de determinado Serviço de Emergência. Embora o PFE seja mais influenciado pelo esforço do paciente, um estudo realizado por Nowak e cols. mostrou boa correlação entre PFE e  $VEF_1$ , na asma aguda (74).

Desta forma, os critérios de melhora utilizados no presente estudo para avaliar a resposta a cada forma de tratamento foram primordialmente os testes de função pulmonar ( $VEF_1$ , FMEF 25-75%, FTEF 75-90%, PFE e CVF). Os dados clínicos utilizados, exceto a frequência respiratória, serviram para avaliar os efeitos colaterais, decorrentes da administração da medicação beta2 adrenérgica (frequência cardíaca, tremor e palpitações).

#### **5.1.8 O Papel das Medicções Beta2 Adrenérgicas no Manejo Inicial da Asma Aguda**

As drogas simpaticomiméticas se constituem nos mais potentes dilatadores da musculatura lisa brônquica e nos agentes com o mais rápido início de ação. Os receptores beta2 adrenérgicos são os que predominam no pulmão e, quando estimulados, causam relaxamento da musculatura lisa brônquica, com conseqüente broncodilatação. Por outro lado, pouco influem sobre o sistema cardiovascular. Por estas razões, os agentes beta2 adrenérgicos tornaram as medicações de primeira linha para o tratamento da asma aguda (38,82).

A via de eleição para o seu uso é a inalatória, pois a aplicação direta dos agentes broncodilatadores nas vias aéreas permite o uso de doses menores, com menores paraefeitos adrenérgicos e ação broncodilatadora tão potente quanto aquela obtida pela via parenteral (37,52,89,90,113).

O salbutamol é considerado por muitos como o tratamento de escolha para os episódios agudos de obstrução reversível das vias aéreas (60,104,111). Quando administrado

pela via inalatória, produz broncodilatação significativa em 15 minutos e seus efeitos são demonstráveis por três a quatro horas (60). A frequência de sua administração tem sido preconizada a intervalos de 30 a 60 minutos, durante as horas iniciais de tratamento (91).

No nosso meio, segundo nossa experiência, a frequência de administração tem sido de intervalos de 1 a 4 horas. O fato de haver broncodilatação significativa em 15 minutos após a sua administração forneceu subsídio para testar a nebulização seqüencial de doses fracionadas a intervalos de 20 minutos, comparando-a com a forma convencional, ou seja, administração de um bolo único (mesma dose total).

O papel da aminofilina no manejo de emergência da asma aguda severa tem sido questionado. Alguns trabalhos descrevem um efeito aditivo da aminofilina, quando combinada com os agentes adrenérgicos (90); outros estudos não confirmam este achado (21,44,99). As razões para estas diferenças não foram estabelecidas. Tem sido sugerido que esta variabilidade poderia decorrer da dose e da potência do beta-agonista utilizado (21). Uma abordagem inicial sugerida é de iniciar o tratamento da broncoconstrição aguda com um beta-agonista, preferencialmente pela via inalatória. Se o tratamento com o beta-agonista não causar broncodilatação suficiente, o tratamento com a aminofilina por via endovenosa deve ser acrescentado ao esquema broncodilatador (91). Esta orientação tem sido seguida pelo Serviço de Emergência do HCPA para o tratamento inicial da asma aguda e forneceu subsídio para que o salbutamol fosse utilizado como medicação única no presente estudo.

A possibilidade da utilização de apenas uma medicação broncodilatadora no estudo, no caso o salbutamol, respaldada no conhecimento vigente, possibilitou um estudo melhor controlado, sem a possível interferência de outros fármacos como a aminofilina e o corticóide.

### **5.1.9 Fatores que Interferem na Administração e na Resposta às Drogas Broncodilatadoras Inalatórias**

Há uma dificuldade maior que envolve os experimentos clínicos que estudam a resposta às drogas broncodilatadoras administradas por via inalatória: não existe um modo de estabelecer precisamente qual a dose que realmente se deposita nas vias aéreas e qual a sua distribuição exata na árvore brônquica. Isto decorre da existência de uma constelação de variáveis, que podem afetar os resultados da administração inalatória de broncodilatadores: tamanho, forma e densidade das partículas aerossolizadas; volume do espaço morto; capacidade vital; doença pulmonar subjacente; anatomia do aparelho respiratório; padrão de respiração;

volume da solução administrada (9). A seguir, discutiremos as variáveis mais comuns e quais as suas possíveis interferências no presente estudo.

*a) Tamanho da partícula:*

O tamanho da partícula aerossolizada é um dos principais determinantes da penetração e da distribuição do aerossol nas vias aéreas. O diâmetro médio de massa (DMM) tem sido utilizado como forma de sua medição. O DMM das partículas, geradas por um nebulizador que utiliza fluxo contínuo de gás pressurizado, depende do gás utilizado na administração, já que ele determina a energia com a qual as partículas são cominutadas (56,78). No presente estudo, um fluxo constante de 8 l/min de ar comprimido foi mantido para todas as administrações, com o objetivo de eliminar este fator de influência.

Muitos fabricantes de nebulizadores têm se omitido em fornecer informações adequadas sobre o DMM das partículas geradas por estes aparelhos. Isto dificulta, ainda mais, ao pesquisador, estimar a extensão ou o ritmo de deposição dos aerossóis utilizados (9,56). Da mesma forma, não obtivemos referências sobre a determinação precisa do DMM das partículas geradas pelo nebulizador utilizado ("Inalador Medicosol").

*b) Padrão de ventilação*

O padrão de ventilação é um fator chave na determinação da penetração e da distribuição do aerossol nas vias aéreas. A impactação inercial das partículas, nas vias aéreas, é tanto maior quanto maior a velocidade do fluxo aéreo (2,9,78). Além disso, com inalações rápidas, as partículas maiores, que normalmente se depositariam no nebulizador por forças gravitacionais, poderão se incorporar ao aerossol inspirado, aumentando o DMM (56). Na tentativa de minimizar a interferência desta variável no nosso estudo, orientamos os pacientes para que as manobras ventilatórias fossem realizadas de maneira lenta. Um outro aspecto do padrão ventilatório, o qual não pode ser controlado no nosso estudo, é que o volume minuto determina a quantidade total de partículas que entra no trato respiratório, variando, portanto, de indivíduo para indivíduo.

*c) Volume da solução administrada*

O DMM parece ser largamente independente do volume contido no nebulímetro, quando se utiliza sistema de nebulização com fluxo contínuo. Entretanto, deve-se considerar que existe um determinado volume residual da solução inalatória para cada aparato de nebulização utilizado. É importante considerar este volume residual, já que ele contém a droga

que foi prescrita, mas que não se tornou disponível à árvore brônquica do paciente. Quanto maior a concentração inicial da droga, maior será a quantidade da droga residual no nebulímetro. Desta forma, o volume do diluente deve ser sempre especificado, como também a quantidade de droga utilizada, a fim de essa quantidade possa ser controlada (23,56).

No presente estudo, a diluição empregada foi diferente para cada forma de tratamento administrado e, por conseguinte, a concentração da droga broncodilatadora também foi diferente: para o Grupo 1, tratado com a nebulização única de 5 mg de salbutamol, a medicação broncodilatadora foi diluída em 2 ml de soro fisiológico 0,9%; para o Grupo 2, tratado com nebulização seqüencial de quatro doses de 1,25 mg de salbutamol, a medicação broncodilatadora foi diluída em 2 ml de soro fisiológico em cada uma das nebulizações, totalizando 8 ml de solução diluente. É possível, portanto, que a diferença da solução diluente tenha interferido nos resultados, permitindo uma maior disponibilidade de medicação para os pacientes do Grupo 2.

Robertson e cols., ao estudarem a resposta às doses freqüentes e baixas de salbutamol nebulizado na asma aguda, fixaram também o volume de diluição de 2 ml para cada nebulização permitindo que o grupo que nebulizava mais freqüentemente tivesse a medicação broncodilatadora administrada com um volume de diluente maior que o grupo que nebulizava a intervalo de 1 hora (88).

Colacone e cols., ao estudarem a nebulização contínua de salbutamol na asma aguda, utilizaram diluições diferentes para o grupo que nebulizava de maneira intermitente (diluição com 2 ml de soro fisiológico 0,9% para cada 5 mg de salbutamol) e para o grupo que nebulizava continuamente (25 ml de soro fisiológico para cada 5 mg de salbutamol) (17).

Esta variável, embora tenha importância teórica quando se tenta justificar a maior eficácia broncodilatadora da administração seqüencial, em termos clínicos é desconsiderada. Isto porque o desejado é obter uma forma de administração que seja mais eficaz e de menor efeito colateral, independente da justificativa teórica que se tenha para ela.

#### *d) Respiração Nasal versus oral*

As vias nasal e oral têm propriedades diferentes, e a troca de uma via pela outra pode acarretar mudanças significativas. Há evidências de que grandes frações das partículas inaladoras maiores que 5 Mm se depositam na nasofaringe. Desta forma, a utilização da via oral para a nebulização possibilita a administração de maior quantidade de medicação ao compartimento traqueobrônquico (9).



No presente estudo, os pacientes foram orientados e supervisionados pelo autor do trabalho a realizar a nebulização por via oral. Não utilizamos grampo nasal devido ao incômodo e à piora da dispnéia que este artifício poderia ocasionar ao paciente em asma aguda.

#### *e) Temperatura e umidade*

A avaliação da dose da medicação administrada ao paciente é ainda mais complexa, quando se considera que a nebulização também envolve evaporação. A evaporação leva também a um aumento da concentração da droga dentro da solução residual, à medida que o vapor d'água é liberado. Com temperaturas mais elevadas, ocorre maior evaporação, aumentando o débito pelo aparelho. Em termos de umidade relativa, quando a umidade do ar inspirado cai, há uma diminuição no tamanho da partícula devido à evaporação (56).

Acreditamos que, no nosso estudo, a temperatura ambiente não tenha se constituído em um fator de interferência, já que o sistema de ar condicionado do Serviço de Emergência mantém a temperatura ambiente com uma variação estreita de 22 a 26<sup>o</sup> C

Não tivemos controle sobre o fator umidade.

### **5.1.10 Análise Estatística**

#### **5.1.10.1 Análise de Variância**

A ANOVA tem sido o método estatístico utilizado para a análise os resultados de experimentos que testam formas diferentes de tratamento com broncodilatadores, e cuja resposta broncodilatadora é avaliada ao longo do tempo através de medições repetidas das provas de função pulmonar (14,17,19,20,21,29,68,86,87,88,90).

O nosso trabalho se constituiu em um experimento com dois fatores: Grupo (forma de tratamento) e Momento (instante de realização de cada uma das avaliações clínicas e funcionais pulmonares). O fator Grupo foi constituído por dois níveis: Grupo 1 e Grupo 2. O fator Momento foi constituído por sete níveis: Momentos 0, 20, 45, 70, 95, 120 e 145. Desta forma, utilizou-se a ANOVA para experimentos com dois fatores, com estrutura descrita na Figura 16.

FV	g.l.	SQ	QA	F
A	a-1	SQA	QMA	$F_{01} = QMA/QMR$
B	b-1	SQB	QMB	$F_{02} = QMB/QMR$
AB	(a-1)(b-1)	SQAB	QMAB	$F_{03} = QMAD/QMR$
resíduo	ab(r-1)	SQR	SQR	
TOTAL	abr-1	SQT		

FV = Fonte de Variação

gl = Graus de liberdade

SQ = Soma dos quadrados

SQT = Soma dos quadrados total

QM = Quadrado médio

F = Valor de F

R = Resíduo

FIGURA 16: ANOVA para experimentos com dois fatores

Esta forma de planejamento estatístico fez com que cada variável dependente, submetida à ANOVA (VEF<sub>1</sub>, FMEF 25-75%, FTEF 75-90%, PFE, FC e FR), apresentasse três fontes de variação: Grupo, Momento e efeito de interação entre Grupo e Momento. Desta forma, as conclusões decorrentes da ANOVA de cada variável foram três:

- a) Efeito Grupo
- b) Efeito Momento
- c) Efeito de interação entre Grupo e Momento

Os efeitos Grupo e Momento são denominados "efeitos principais" (80).

Não havendo efeito de interação entre Grupo e Momento, considerou-se que o comportamento da variável em estudo, ao longo dos momentos sucessivos de avaliação, foi o mesmo para as duas formas testadas de tratamento. Foi dito, nesse caso, que os efeitos Grupo e Momento foram aditivos. Em experimentos deste tipo, toda a informação sobre os efeitos dos fatores Grupo e Momento, na variável dependente, pode ser obtida fazendo-se inferências apenas sobre as médias amostrais de Grupo e Momento. Isto decorre do fato de que, em experimentos aditivos, a diferença entre as médias amostrais, em quaisquer dos níveis de um fator, é a mesma, qualquer que seja o nível do outro fator (77,80). Observa-se que, em nosso

estudo, não houve efeito de interação entre Grupo e Momento em nenhuma das ANOVA realizadas.

Em experimentos onde ocorre o efeito de interação, considera-se que o comportamento da variável dependente em estudo, ao longo dos momentos sucessivos de avaliação, não é o mesmo para as duas formas de tratamento testadas. Nesse caso, o padrão de diferença entre os níveis de um fator dependem dos níveis do outro fator. Em experimentos onde existem interação, para avaliarmos os efeitos existentes na variável dependente, devemos fazer inferências sobre todas as médias amostrais (no caso do Grupo e Momento) (80).

O teste de hipóteses no presente estudo compreendeu:

H01:  $G1 = G2 = 0$  (não existe efeito do fator Grupo)

H02:  $M0 = M1 = \dots = M6 = 0$  (não existe efeito do fator Momento)

H03:  $G1M0 = G1M1 = \dots = G2M6 = 0$  (Não existe efeito de interação entre Grupo e Momento).

#### 5.1.10.2 Análise de Variância Multivariada

A estatística multivariada é um conjunto de técnicas estatísticas úteis para análise de dados complexos. Elas possibilitam um sistema de análise de condições em que existem muitas variáveis independentes e muitas outras variáveis dependentes, todas correlacionadas umas com as outras em vários níveis. Em consequência da dificuldade em responder muitas questões da pesquisa moderna com as restrições impostas pelas análises univariadas, somadas à facilidade de técnicas computacionais que possibilitam a análise multivariada, a estatística multivariada tem se tornado uma técnica de largo uso (103).

Deve-se recordar que "variáveis" são medidas tomadas como unidade de pesquisa. Podem ser dicotomizadas em dois tipos maiores: independentes e dependentes. As variáveis independentes constituem o conjunto de fatores que determinam as condições sob as quais os valores das variáveis dependentes são obtidos. A variável dependente constitui a medida das unidades experimentais (103).

Com a estatística multivariada, múltiplas variáveis dependentes e independentes podem ser analisadas. Com a possibilidade de medir uma variedade de comportamentos conjuntamente dentro de um único experimento, sem violar o número de erros aceitáveis, a estatística multivariada se constitui numa técnica estatística mais robusta, que torna o experimento mais eficiente e mais realista (1,103).

A utilização da MANOVA em experimentos que testam a resposta a diferentes formas de tratamento broncodilatador em asmáticos se constituiu, até onde saibamos, em inovação. Seu uso teve a finalidade de analisar o efeito conjunto das cinco variáveis dependentes ( $VEF_1$ , FMEF 25-75%, FTEF 75-90%, PFE e CVF) utilizadas para medir a resposta ao broncodilatador, permitindo uma conclusão única para cada variável independente (Grupo, Momento e interação Grupo e Momento), em cada forma de expressão dos testes de função pulmonar.

## 5.2 RESULTADOS

### 5.2.1 Comparação entre Grupos no Momento Basal

A comparação, no momento basal, dos valores das variáveis clínicas e funcionais pulmonares entre grupos (Tabela 9), mostra que não houve diferença estatisticamente significativa para as seguintes variáveis: sexo, CVF,  $VEF_1$ , FTEF 75-90%, FC, FR, tremor, palpitações, tiragem, pulso paradoxal, uso de medicação beta-adrenérgica via oral, uso de teofilina, uso de corticóide e duração da crise.

A comparação entre grupos, no momento basal, mostrou, entretanto, diferença estatisticamente significativa para a idade ( $p=0,048$ ), PFE ( $p=0,036$ ), FMEF 25-75% ( $p=0,0359$ ) e uso da musculatura acessória da respiração ( $p=0,0485$ ).

No que se refere à idade, a diferença decorreu do fato de que a aleatorização não foi realizada por estrato e o limite de idade, utilizado como critério de inclusão no estudo (12-55 anos), foi muito amplo. Idealmente, isto exigiria que a amostra fosse ampliada, já que a diferença ocorreu não por vício de seleção, mas por erro aleatório. Entretanto, acreditamos que a utilização dos valores de função pulmonar corrigidos para a idade, no caso do cálculo da variação em relação ao momento basal, e a utilização dos valores de função pulmonar, expressos em percentual de melhora em relação ao momento basal, eliminem a idade como possível fator de interferência no estudo.

A diferença encontrada entre os dois parâmetros de função pulmonar, PFE e FMEF 25-75%, também foi atribuída ao acaso, já que a aleatorização ocorreu de forma completa. Novamente, isto exigiria que a amostra fosse aumentada. Entretanto, acreditamos que, utilizando os dados de função pulmonar em valores expressos em variação e em percentual de melhora,

ambos em relação ao momento basal, foi possível "zerar" o momento basal dos dois grupos, tornando válida a comparação.

Em suma, o planejamento experimental do presente estudo permitiu um controle, em princípio satisfatório, sobre a grande maioria das variáveis dependentes utilizadas.

## 5.2.2 VEF<sub>1</sub>

### 5.2.2.1 Variação do VEF<sub>1</sub> em Relação ao Momento Basal

A ANOVA mostrou que o Grupo 2 apresentou valor médio da variação do VEF<sub>1</sub> significativamente mais elevado que o Grupo 1 ( $p=0,0102$ ), ao longo dos 145 minutos de observação do estudo. Isto significa que se obteve maior broncodilatação com a forma sequencial de se administrar a nebulização com salbutamol.

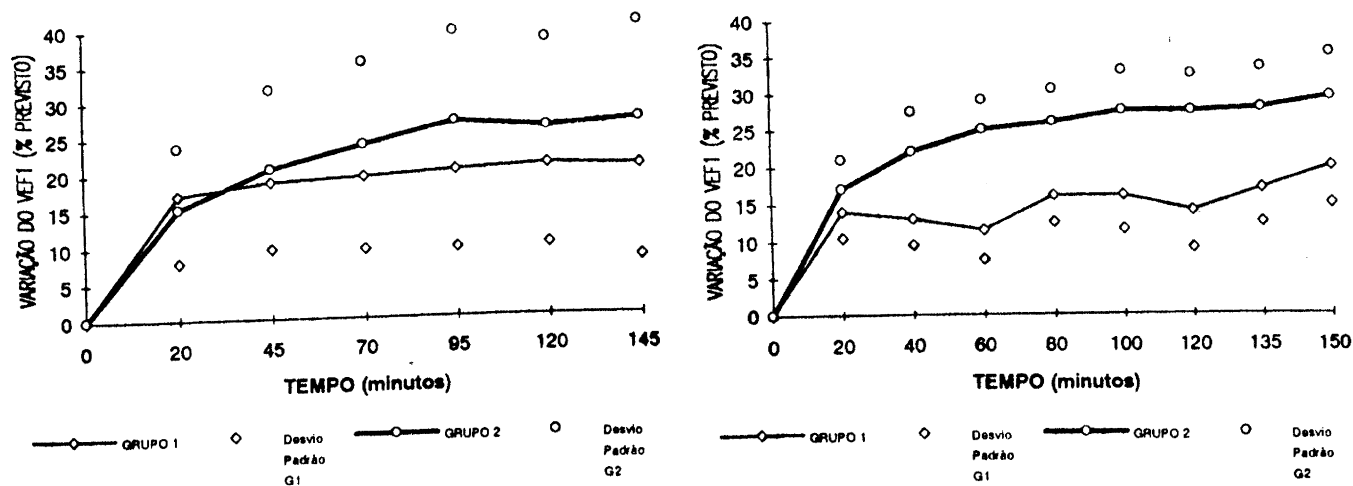
Também se evidenciou diferença entre os momentos ( $p<0,0001$ ), observando-se que foi atingido um platô na resposta broncodilatadora, a partir do momento 45.

Como não houve efeito de interação entre Grupo e Momento ( $p=0,9751$ ), os chamados "efeitos principais" (Grupo e Momento) foram, portanto, analisados estatisticamente de forma independente.

Embora sem diferença estatística, pode-se observar, na Figura 17, que no momento 20, o Grupo 2 tem um valor médio da variação do VEF<sub>1</sub> menor que o valor médio do Grupo 1. Porém, a partir do momento 45, o Grupo 2 atinge valores médios superiores aos atingidos pelo Grupo 1, de modo que, no momento 145, o Grupo 2 apresenta um valor médio de 26,55% contra 20,25% do previsto do Grupo 1. O Grupo 1 atinge um platô do efeito broncodilatador a partir do momento 45, enquanto o grupo 2 só atinge este platô a partir do momento 95. Salienta-se novamente, que este comportamento diferente da variável dependente VEF<sub>1</sub>, em suas medidas sucessivas ao longo do tempo, para cada grupo, não tem expressão estatística, isto é, o efeito de interação Grupo x Momento não é significativo.

Os resultados obtidos para o VEF<sub>1</sub>, expressos em variação em relação ao momento basal, são comparáveis aos resultados obtidos no trabalho de Robertson e cols. (88). Nesse trabalho, foram estudadas crianças com asma aguda, tratadas na sala de emergência. Embora esse autor tivesse utilizado doses e número de nebulizações diferentes, quando comparado com o nosso estudo, observou-se que as curvas para a variação do VEF<sub>1</sub>, ao longo do tempo, apresentaram comportamento semelhante para cada forma de tratamento utilizada (Figura 17). Ao final do estudo, o grupo tratado com nebulização seqüencial apresentou uma variação do VEF<sub>1</sub> em torno de 29%, comparado com o obtido em nosso estudo, que foi 26,55%.

O grupo tratado com doses intermitentes apresentou uma variação do VEF<sub>1</sub> em torno de 19%, comparado com o nosso estudo, onde foi 20,25%.



A

B

FIGURA 17: Comparação entre o presente estudo e o de Robertson e cols. A. Presente estudo, onde o Grupo 1 corresponde à nebulização em dose única e o Grupo 2 à nebulização seqüencial. B. Estudo de Robertson e cols., onde o Grupo 1 corresponde à administração convencional da medicação e o Grupo 2 à administração seqüencial (gráfico modificado do original). Apesar das diferenças entre os estudos, em ambos evidencia-se a maior broncodilatação obtida com a nebulização seqüencial do beta<sub>2</sub> adrenérgico.

#### 5.2.2.1 Percentual de Melhora do VEF<sub>1</sub> em Relação ao Momento Basal

A ANOVA mostrou que o Grupo 2 apresentou valor médio do percentual de melhora em relação ao momento basal significativamente mais elevado que o Grupo 1 ( $p=0,0008$ ), ao longo dos 145 minutos de observação do estudo. Isto significa, novamente, que se obteve maior broncodilatação com a forma seqüencial de administração do salbutamol.

Também se evidenciou diferença significativa entre os momentos ( $p<0,0001$ ), observando-se que foi atingido um platô na resposta broncodilatadora, a partir do momento 20. Ao final dos 145 minutos de observação, o Grupo 2 apresentou um percentual de melhora de 74,88% e o Grupo 1 de 47,14%.

Novamente, não houve efeito de interação entre Grupo e Momento.

Os resultados obtidos para o  $VEF_1$ , expressos em percentual de melhora em relação ao momento basal, podem ser comparados aos resultados obtidos no trabalho de Heimer e cols. (35). Embora o trabalho citado tenha utilizado pacientes asmáticos estáveis, com um período de observação de apenas 60 minutos, pode-se observar na Figura 18 que o comportamento das curvas, para cada forma de tratamento (administração seqüencial e administração não-sequencial), se assemelharam em sua evolução ao longo do tempo de estudo, mostrando a maior broncodilatação obtida com a forma seqüencial de administração.

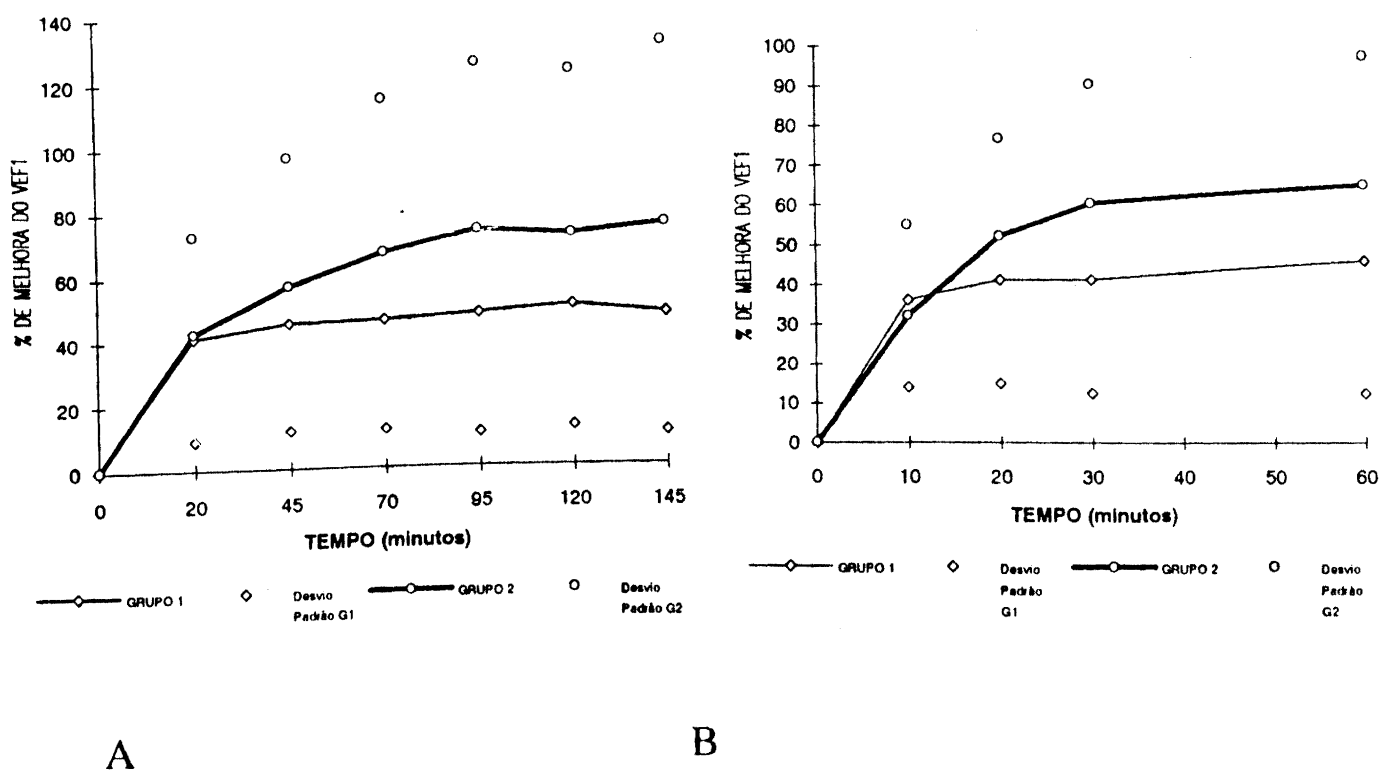


FIGURA 18: Comparação entre o presente estudo e o de Heimer e cols. A. Presente estudo, onde o Grupo 1 corresponde à nebulização em dose única e o Grupo 2 à nebulização seqüencial. B. Estudo de Heimer e cols. onde o Grupo 1 corresponde à administração em dose única e o Grupo 2 à nebulização seqüencial (gráfico modificado do original). A despeito das diferenças entre os estudos, em ambos evidencia-se a maior broncodilatação obtida com a nebulização seqüencial do beta<sub>2</sub> adrenérgico.

### 5.2.3 Avaliação das Pequenas Vias Aéreas

O FMEF 25-75% e o FTEF 75-90% foram utilizados, neste estudo, como forma de avaliação das pequenas vias aéreas. Embora estes testes de função pulmonar não tenham sido utilizados pelos estudos realizados a nível do setor de emergência (17,88), eles assumem importância, à medida que a suposta maior penetração do broncodilatador nas vias aéreas, proporcionada pela forma seqüencial de nebulização, ocasionaria maior broncodilatação das vias aéreas mais distais.

No presente estudo, obteve-se uma significativa broncodilatação das pequenas vias aéreas, após a administração de ambas as formas de tratamento, que foi demonstrada pela diferença entre os momentos de avaliação funcional, na ANOVA do FMEF 25-75% e FTEF 75-90%, em suas duas formas e expressão. Esta broncodilatação ocorreu, com significância estatística, entre o momento basal e a avaliação funcional pulmonar aos 20 minutos. A partir do momento 20, não se constatou broncodilatação adicional estatisticamente significativa.

Novamente, não havendo efeito de interação entre Grupo e Momento, os fatores Grupo e Momento foram analisados estatisticamente de forma independente.

Ao final do estudo, evidenciou-se uma variação do FMEF 25-75% de 23,48% e um percentual de melhora do FMEF 25-75% de 97,01%. Para o FTEF 75-90%, a variação foi de 13,45 l/min e o percentual de melhora, de 76,73%. Estes valores salientam a significativa broncodilatação proporcionada pelo tratamento com a medicação beta adrenérgica.

Entretanto, no presente estudo, a ANOVA não mostrou diferença entre grupos tanto para a variação do FMEF 25-75% ( $p=0,4497$ ) como para o percentual de melhora do FMEF 25-75% ( $p=0,1670$ ). Ainda que sem significância estatística, o percentual de melhora do FMEF 25-75% ao final do estudo, foi maior para o Grupo 2 (111,51%) do que para o Grupo 1 (82,18%).

A análise do FTEF 75-90%, em suas duas formas de expressão, não apresentou conclusão única. Quando a variação do FTEF 75-90% foi analisada, observou-se que o Grupo 1 manteve valores médios mais elevados que o Grupo 2, ao longo do estudo ( $p=0,0122$ ). Entretanto, quando o FTEF 75-90% foi analisado em percentual de melhora, não se observou diferença entre grupos ( $p=0,9943$ ). Notou-se que a variação do FTEF 75-90%, em l/min, foi a única variável cuja análise estatística mostrou uma maior broncodilatação para o Grupo 1. Como ela foi a única variável do estudo não corrigida para valores do previsto, acreditamos que isto pudesse ter interferido nos resultados.

Desta forma, utilizando-se os testes de função pulmonar que avaliam as pequenas vias aéreas, como critério de análise, demonstrou-se broncodilatação significativa após a administração de ambas as formas de tratamento, porém sem vantagem estatisticamente significativa da administração seqüencial da nebulização de salbutamol, comparada com a nebulização em dose única.



#### 5.2.4 PFE e CVF

A análise dos resultados obtidos com o PFE e CVF, em suas duas formas de expressão, resultaram em conclusões semelhantes àquelas apresentadas para o VEF<sub>1</sub>. Embora se tivesse obtido broncodilatações estatisticamente significante, após a administração das duas formas de tratamento, os valores médios destas variáveis foram mais elevados para o Grupo 2 do que para o Grupo 1. Isto significou, novamente, uma maior broncodilatação obtida com a forma seqüencial de nebulização.

#### 5.2.5 Resultado da MANOVA

A MANOVA permitiu uma decisão conjunta dos resultados das cinco variáveis de função pulmonar, em cada uma de suas formas de expressão. Pode-se concluir que: houve diferença entre formas de tratamento (nebulização seqüencial versus nebulização única); houve diferença entre momentos, isto é, houve significante broncodilatação, para as duas formas de tratamento, após a administração de medicação broncodilatadora; não houve efeito de interação entre forma de tratamento e momento de avaliação.

As conclusões obtidas foram as mesmas quando se analisaram os subgrupos de casos com VEF<sub>1</sub> igual ou menor a 70% do previsto no momento basal e com VEF<sub>1</sub> igual ou menor a 50% no momento basal.

#### 5.2.6 Resultados das Avaliações Clínicas

Houve significante redução da FR, após a administração da medicação broncodilatadora, expressando a melhora clínica dos pacientes. Entretanto, esta redução foi maior para o Grupo 1 (-3,16) do que para o Grupo 2 (-1,99). Ainda que esta diferença entre grupos fosse estatisticamente significante ( $p=0,0307$ ), sua magnitude é de questionável significado clínico.

Não se observou diferença na variação da FC após a administração da medicação broncodilatadora ( $p=0,0754$ ). Também não se evidenciou diferença na variação da FC quando se analisaram as formas de tratamento utilizadas ( $p=0,0754$ ). Isso demonstra que as doses e formas de administração do salbutamol, utilizadas no pre-sente estudo, não causaram paraefeitos do tipo beta<sub>1</sub> adrenérgicos.

No que se refere à palpitações, os pacientes do Grupo 1 apresentaram maior frequência do achado na avaliação realizada aos 20 minutos ( $p=0,0037$ ), denotando um maior efeito colateral na forma de administração única.

Quanto ao tremor, os pacientes do Grupo 1 apresentaram maior frequência do achado na avaliação realizada aos 20 minutos ( $p=0,0267$ ), enquanto os pacientes do Grupo 2 tiveram maior frequência do tremor nos momentos 95 e 120 (respectivamente  $p=0,0269$  e  $p=0,0336$ ). Dessa forma, exceto para a maior frequência de palpitações na avaliação aos 20 minutos, não houve diferença significativa entre as duas formas de tratamento no que se refere às variáveis clínicas.

### **5.3 A ANÁLISE GLOBAL DOS RESULTADOS E O SEU SIGNIFICADO CLÍNICO**

No presente estudo, obteve-se evidência de uma maior broncodilatação proporcionada pela administração seqüencial de quatro doses de 1,25 mg de salbutamol, a intervalos de 20 minutos, no manejo inicial da asma aguda, na sala de emergência, comparado com a administração de uma única dose de 5 mg, em pacientes com mais de doze anos de idade.

A literatura registra uma variabilidade muito grande na prescrição de doses e intervalos de administração das medicações beta<sub>2</sub> adrenérgicas, por via inalatória, para o tratamento inicial da asma aguda (17,35,88,101,108). A partir dos trabalhos de Robertson e cols., observou-se que as nebulizações a intervalos de tempo mais freqüentes e com menores doses, poderiam contribuir para um efeito broncodilatador mais precoce e com menores efeitos colaterais, no tratamento da asma aguda em crianças (88).

Em nosso Serviço, até a realização deste estudo, o intervalo da administração da medicação beta<sub>2</sub> adrenérgica variava de uma a quatro horas, com média aproximada de duas a três horas. A idéia de que as nebulizações de doses menores de medicação, a intervalos de tempo mais freqüentes, poderiam trazer benefícios para o manejo inicial do paciente com asma aguda na sala de emergência, motivou a realização deste ensaio clínico.

Os pacientes, tratados com a administração seqüencial do salbutamol, toleraram bem a forma de administração desta medicação, tendo, inclusive, apresentado menor frequência de palpitações, no início do estudo (20 minutos), em comparação aos que receberam a administração da medicação em uma única dose.

Dessa forma, os nossos resultados, baseados em doses menores de salbutamol, administrados a pacientes com mais de doze anos de idade e menos graves que os estudados por Robertson e cols. (88), confirmaram os achados daqueles autores e sugeriram que a administração da medicação beta<sub>2</sub> adrenérgica, por via inalatória e a intervalos mais freqüentes, proporcionaria uma resposta broncodilatadora maior que a forma convencional de administração, minimizando efeitos colaterais e otimizando o manejo terapêutico inicial da asma aguda na sala de emergência.

#### **5.4 A INTERPRETAÇÃO DO FENÔMENO**

A maior broncodilatação obtida com a forma seqüencial de administrar a medicação beta adrenérgica poderia ser atribuída a uma maior penetração do aerossol em vias aéreas mais periféricas. A primeira nebulização, ao produzir um determinado grau de broncodilatação, permitiria uma maior penetração da dose subsequente e, assim, sucessivamente (11,35,45,88,109).

Entretanto, no presente estudo, a maior broncodilatação obtida pela forma seqüencial de administração do beta adrenérgico ficou restrita às vias aéreas de maior calibre, enquanto que para as pequenas vias aéreas, ainda que se tenha obtido uma broncodilatação estatisticamente significativa em ambas as formas de tratamento, não se evidenciou vantagem da nebulização seqüencial sobre a nebulização em dose única neste particular.

Uma interpretação destes achados seria assumir que eles não consubstanciam a hipótese de maior penetração nas vias aéreas, mas que evidenciam uma maior disponibilidade da medicação às vias aéreas de maior calibre. Para isto, poderia, eventualmente, ter havido influência da maior diluição e, conseqüentemente, do maior tempo de nebulização utilizados para os pacientes do Grupo 2, comparado ao Grupo 1.

Pode-se também considerar que a administração seqüencial enseje um melhor aproveitamento da relação dose/tempo, peculiar ao medicamento empregado.

Por outro lado, pode-se conjecturar que a broncoconstrição das pequenas vias aéreas seja parte menor do fenômeno obstrutivo, contribuindo também para este o edema da mucosa, o processo inflamatório da mucosa e submucosa e os tampões mucosos. Assim, mesmo

que tivesse havido uma maior penetração do aerossol broncodilatador na árvore brônquica, o efeito obtido poderia não ter magnitude suficiente para alcançar significância estatística.

Ainda, na interpretação destes achados, deve-se considerar se as partículas geradas pelo nebulizador a fluxo contínuo, cujo DMM é estimado em torno de 7,4 micrômetros no estudo de Ferron e Cols. (23), atingem diretamente as pequenas vias aéreas. É possível que o aerossol seja absorvido pela mucosa das vias aéreas de maior diâmetro, penetrando rapidamente na circulação pulmonar e atuando, através dela, sobre as vias aéreas mais distais.

O planejamento experimental do presente estudo não foi proposto para, especificamente, responder a estas questões, não podendo, em nossa opinião, levar a análise interpretativa do fenômeno em causa além do acima elaborado.

**6 - CONCLUSÕES**

---

Com base na análise dos resultados obtidos nas condições operacionais especificadas neste trabalho, pode-se concluir que:

**1.** A análise conjunta dos resultados obtidos, através dos parâmetros de função pulmonar utilizados (VEF<sub>1</sub>, FMEF 25-75%, FTEF 75-90%, PFE e CVF), mostrou que houve diferença entre as duas formas de tratamento, administrado para o manejo inicial da asma aguda na sala de emergência, isto é, o Grupo 1 (pacientes tratados com nebulização única de 5 mg de salbutamol) diferiu significativamente do grupo 2 (pacientes tratados com nebulização seqüencial de quatro doses de 1,25 mg de salbutamol, a intervalos de 20 minutos). Esta diferença ocorreu da seguinte forma:

a) os pacientes incluídos no Grupo 2 apresentaram, ao longo do estudo, valores médios do VEF<sub>1</sub>, CVF e PFE, em suas duas formas de expressão (variação em relação ao momento basal e percentual de melhora em relação ao momento basal), significativamente mais elevados que os dos pacientes do Grupo 1, evidenciando uma maior broncodilatação obtida com a forma de administração seqüencial da medicação.

b) não se evidenciou diferença entre grupos para o FMEF 25-75% e FTEF 75-90%, em suas duas formas de expressão, exceto para o FTEF 75-90%, expresso em variação em relação ao momento basal, que apresentou, ao longo do estudo, valores médios mais elevados para o Grupo 1.

**2.** A análise conjunta dos resultados obtidos através dos parâmetros de função pulmonar utilizados mostrou que houve diferença entre os momentos das avaliações (momento basal, 20, 45, 70, 95, 120 e 145), isto é, que houve significante broncodilatação, após a administração da medicação, em ambos os grupos. Na maioria das análises, a melhora significativa ocorreu entre a avaliação basal e a avaliação aos 20 minutos do estudo, não havendo broncodilatação estatisticamente significativa a partir de então.

**3.** Não houve efeito de interação entre a forma de tratamento (Grupo) e os momentos de avaliações funcionais pulmonares.

**4.** A análise dos resultados das avaliações clínicas, realizadas ao longo do estudo, mostrou que:

a) houve diferença estatisticamente significativa, entre momentos para a frequência respiratória, isto é, houve redução em seus valores médios, a partir da avaliação aos 75 minutos, após a administração da medicação broncodilatadora. Houve também diferença estatisticamente significativa entre grupos, sendo a redução na frequência respiratória maior para o Grupo 1 do que para o Grupo 2, entretanto, a magnitude desta diferença não aparenta significado clínico maior. Não houve efeito de interação entre Grupo e Momento.

b) não houve diferença estatisticamente significativa entre grupos, nem entre momentos, para a frequência cardíaca. Também não houve efeito de interação entre Grupo e Momento.

c) O Grupo 1 apresentou maior frequência, estatisticamente significativa, de palpitações do que o Grupo 2, ficando esta diferença restrita à avaliação clínica realizada aos 20 minutos do estudo.

d) O Grupo 1 apresentou maior frequência, estatisticamente significativa, de tremor em relação ao Grupo 2, na avaliação clínica realizada aos 20 minutos do estudo. O Grupo 2 apresentou maior frequência, também estatisticamente significativa, de tremor que o Grupo 1, nas avaliações clínicas realizadas aos 95 e 120 minutos.

## **7 - BIBLIOGRAFIA**

---



- 1) Afifi AA, Azen SP. Statistical analysis: a computer oriented approach. 2nd ed. New York: Academic Press, 1979.
- 2) Agnew JE, Pavia D, Clarke SW. Airways penetration of inhaled radioaerosol: an index to small airways function ? Eur J Respir Dis 1981; 62: 239-55.
- 3) American Thoracic Society. Chronic bronchitis, asthma and pulmonary emphysema. A statement by the Committee on Diagnostic Standards for Nontuberculous Respiratory Diseases. Am Rev Respir Dis 1962; 85: 762-68.
- 4) American Thoracic Society. Standards for the diagnosis and care of patients with chronic obstructive pulmonary disease (COPD) and asthma. Am Rev Resp Dis 1987; 136: 225-44.
- 5) Banner AS, Shah RS, Addington WW. Rapid prediction of need for hospitalization in acute asthma. JAMA 1976; 235: 1337-38.
- 6) Barnes PJ. A new approach to the treatment of asthma. N Engl J Med 1989; 321: 1517-27.
- 7) Bates DV. Asthma. In: Bates DV, ed, Respiratory function in disease. 3th ed. Philadelphia: WB Saunders Company, 1989: 214-35
- 8) Benatar SR. Fatal asthma. N Engl J Med 1986; 314: 423-29.
- 9) Brain JD, Valberg PA. Deposition of aerosol in the respiratory tract. Am Rev Respir Dis 1979; 120: 1325-73.
- 10) British Thoracic Society, Research Unit of the Royal College of Physicians of London, King's Fund Centre, National Asthma Campaign. Guidelines for management of asthma in adults: II - acute severe asthma. Br Med J 1990; 301: 797-800.
- 11) Britton J, Tattersfield A. Comparison of cumulative and non-cumulative techniques to measure dose-response curves for beta agonists in patients with asthma. Thorax 1984; 39: 597-99.
- 12) Brooks LJ, Cloutier MM, Afshani E. Significance of roentgenographic abnormalities in children hospitalized for asthma. Chest 1982; 82: 315-18.

- 13) Carden DL, Nowak RM, Sarkar D, Tomlanovich MC. Vital signs including pulsus paradoxus in the assessment of acute bronchial asthma. *Ann Emerg Med* 1983; 12: 80-83.
- 14) Chaieb JA, Kamburoff PL, Prime FJ. Effect of a repeated dose of terbutaline by inhalation. *Curr Med Res Opin* 1974; 2:275-80.
- 15) Christensson P, Arborelius M, Lilja B. Salbutamol inhalation in chronic asthma bronchiale: dose aerosol Vs jet nebulizer. *Chest* 1981; 79: 416-19.
- 16) Clausen JL. Prediction of normal values in pulmonary function testing. *Clin Chest Med* 1989; 10: 135-43.
- 17) Colacone A, Wolkove N, Stern E, Afilalo M, Rosenthal TM, Kreisman H. Continuous nebulization of albuterol (salbutamol) in acute asthma. *Chest* 1990; 97: 693-97.
- 18) Dias RM. Análise das equações para previsão de valores espirográficos normais. *J Pneumol* 1990; 16: 206-211.
- 19) Dulfano MJ, Glass P, McPhillips JJ. A comparison of the bronchodilatator effects of the same amounts of terbutaline aerosol given as a single or in divided doses. *Ann Allergy* 1977; 39: 266-71.
- 20) Fanta CH, Rossing TH, McFadden ER Jr. Emergency room treatment of asthma: relationships among therapeutic combinations, severity of obstruction and time course of response. *Am J Med* 1982; 72: 416-22.
- 21) Fanta CH, Rossing TH, McFadden ER Jr. Treatment of acute asthma: is combination therapy with sympathomimetics and methylxanthines indicated? *Am J Med* 1986; 80: 5-10.
- 22) Feinmann L, Newell DJ. Isoprenaline in the treatment of chronic bronchitis. *Brit J Dis Chest* 1963; 57: 140-46.
- 23) Ferron GA, Kerrebijn KF, Weber J. Properties of aerosols produced with three nebulizers. *Am Rev Respir Dis* 1976; 114: 899-908.
- 24) Findley LJ, Sahn SA. The value of chest roentgenograms in acute asthma in adults. *Chest* 1981; 80: 535-36.

- 25) Fischl MA, Pitchenik A, Gardner LB. An index predicting relapse and need for hospitalization in patients with bronchial asthma. *N Engl J Med* 1981; 305: 783-89.
- 26) FitzGerald JM, Hargreave FE. The assessment and management of acute life-threatening asthma. *Chest* 1989; 95: 888-94.
- 27) Fletcher RH, Fletcher SW, Wagner EH. *Epidemiologia clínica: bases científicas da conduta médica*. Tradução brasileira, 2ª ed. Porto Alegre: Artes Médicas, 1989.
- 28) Freedman S. Lung volumes. In: Howell JBL, Tattersfield AE, eds, *Methods in Clinical Pharmacology Respiratory System*. London: Macmillan Press Ltd, 1981: 3-11.
- 29) Gandevia B, Hume KM. Outpatient bronchodilator therapy. *Lancet* 1957; 1: 956-60.
- 30) Gardner RM, Crapo RO, Nelson SB. Spirometry and flow-volume curves. *Clin Chest Med* 1989; 10:145-54.
- 31) Gottschall CA, Rigatto M. Provas de função pulmonar: valor, limitações e interpretação fisiopatológica. *Rev AMRIGS* 1965; 9: 73-99.
- 32) Gottschall CAM. Função pulmonar e espirometria. *J Pneumol* 1980; 6: 107-20.
- 33) Gregg I, Nunn AJ. Peak expiratory flow in normal subjects. *Br Med J* 1973; 3: 282-84.
- 34) Hall JB, Wood LDH. Management of the critically ill asthmatic patient. *Med Clin North Am* 1990; 74: 779-96.
- 35) Heimer D, Shim C, Williams MH Jr. The effect of sequential inhalations of metaproterenol aerosol in asthma. *J Allergy Clin Immunol* 1980; 66: 75-77.
- 36) Hetzel JL, Palombini BC, Godoy DV, Vassallo ME. Asma brônquica aguda grave. Em: Corrêa da Silva LC, ed, *Compêndio de Pneumologia*. 2ª ed. São Paulo: Fundo Editorial ByK, 1991.
- 37) Hetzel MR, Clark TJH. Comparison of intravenous and aerosol salbutamol. *Br Med J* 1976; 2: 919.
- 38) Hoffman BB, Lefkowitz RJ. Catecholamines and sympathomimetic drugs. In: Gilman AG, Ral TW, Nies AS, Taylor P, eds, *Goodman and Gilman's: The*

- Pharmacological Basis of Therapeutics. 8th ed. New York: Pergamon Press, 1990: 187-220.
- 39) Hopewell PC, Miller RT. Pathophysiology and management of severe asthma. *Clin Chest Med* 1984; 5: 623-34.
  - 40) Hudgel DW. Bronchial asthma. In: Baum GL, Wolinsky E, eds, *Textbook of Pulmonary Diseases*. 4th ed. Boston: Little, Brown and Company, 1989; 1: 589-624.
  - 41) Hull CH, Nie NH. *SPSS update 7-9*. New York: McGraw-Hill, 1981.
  - 42) Hume KM, Gandevia B. Forced expiratory volume before and after isoprenaline. *Thorax* 1957; 12: 276-78.
  - 43) Jederlinic PJ, Irwin RS. Status asthmaticus. *J Intensive Care Med* 1989; 4: 166-84.
  - 44) Josephson GW, MacKenzie EJ, Lietman PS, Gibson G. Emergency treatment of asthma: a comparison of two treatment regimens. *JAMA* 1979; 242: 639-43.
  - 45) Kelly HW, McWilliams BC, Katz R, Murphy S. Safety of frequent high dose nebulized terbutaline in children with acute severe asthma. *Ann Allergy* 1990; 64: 229-33.
  - 46) Kelsen SG, Kelsen DP, Fleegler BF, Jones RC, Rodman T. Emergency room assessment and treatment of patients with acute asthma. Adequacy of the conventional approach. *Am J Med* 1978; 64: 662-28.
  - 47) Klaustermeyer WB, Hale FC, Prescott EJ. Characteristics of the asthmatic airway response to inhaled diluent. *Ann Allergy* 1979; 43: 14-18.
  - 48) Knijnik D. Diagnóstico do Serviço de Emergência do Hospital de Clínicas de Porto Alegre. I Ciclo de Palestras do Serviço de Emergência do Hospital de Clínicas de Porto Alegre. RS, Brasil. Setembro 1989.
  - 49) Kory RC, Callahan R, Boren HG, Syner MJ. The Veterans Administration-Army Cooperative Study of Pulmonary Function: I. Clinical spirometry in normal men. *Am J Med* 1961; 30: 243-58.
  - 50) Kory RC, Smith, Callahan R. Spirometry in normal females. Estudo não publicado.

- 51) Larsson S, Svedmyr N. Bronchodilating effect and side effects of beta<sub>2</sub> -adrenoceptor stimulants by different modes of administration (tablets, metered aerosol, and combinations thereof). *Am Rev Respir Dis* 1977; 116: 861-69.
- 52) Lawford P, Jones BJM, Milledge JS. Comparison of intravenous and nebulised salbutamol in initial treatment of severe asthma. *Br Med J* 1978; 1: 84.
- 53) Lawford P, McKenzie D. Pressurized aerosol inhaler technique: how important are inhalation from residual volume, inspiratory flow rate and the time interval between puffs ? *Br J Dis Chest* 1983; 77: 276-81.
- 54) Leuallen EC, Fowler WS. Maximal midexpiratory flow. *Am Rev Respir Dis* 1955; 72: 783-99.
- 55) Lewis RA, Lewis MN, Tattersfield AE. Psychologically induced bronchoconstriction: is it caused by airway cooling ? *Thorax* 1981; 36: 712-13.
- 56) Lewis RA. Inhalation drugs in asthma management: state of the art, factors affecting delivery, and clinical response to inhaled drugs. In: Settipane GA, ed, *Current treatment of ambulatory asthma*. 1st ed. Providence: The New England and Regional Allergy Proceedings, 1986; 64-74.
- 57) Littenberg B, Gluck EH. A controlled trial of methylprednisolone in the emergency treatment of acute asthma. *N Engl J Med* 1986; 314: 150-52.
- 58) Maia A, Kauer C, Tavares M, Knijnik D. Ocupação dos leitos da sala de observação da emergência do Hospital de Clínicas de Porto Alegre. IX Congresso da Associação Médica do Rio Grande do Sul. RS, Brasil. Outubro 1989.
- 59) McFadden ER Jr, Kiser R, DeGroot WJ. Acute bronchial asthma: relations between clinical and physiologic manifestations. *N Engl J Med* 1973; 288: 221-25.
- 60) McFadden ER Jr. Beta<sub>2</sub> receptor agonist: metabolism and pharmacology. *J Allergy Clin Immunol* 1981; 68: 91-97.
- 61) McFadden ER Jr. Clinical physiologic correlates in asthma. *J Allergy Clin Immunol* 1986; 77: 1-5.

- 62) McFadden ER Jr. Asthma: acute and chronic therapy. In: Fishman AP, ed, Pulmonary Diseases and Disorders. 2nd ed. New York: Mc Graw-Hill Book Company, 1988; 2: 1311-23.
- 63) McFadden ER Jr. Asthma. In: Wilson JD, Braunwald E, Isselbacher KJ, et al, eds, Harrinson's Principles of Internal Medicine. 12 th ed. New York: Mc Graw-Hill, 1991: 1047-53.
- 64) Mills J, Luce JM. Dyspnea, respiratory distress and respiratory failure. In: Ho MT, Saunders CE, eds, Current: emergency diagnosis and treatment. 3th ed. California: Appleton and Lange, 1990: 52-63.
- 65) Minette A. Spirometric study of the bronchodilating effects of hydroxyplenylorciprenaline (Th 1165 a) in various forms in a group of 124 coal miners suffering from bronchospasm. Respir 1970; 27: 276-15.
- 66) Mushin GJ. Time factor in the measurement of response to bronchodilators. Thorax 1967; 22: 538-42.
- 67) Nelson HS. Beta adrenergic agonists. Chest 1982; 82S: 33-38.
- 68) Nelson HS, Spector SL, Whitsett TL, George RB, Dwek JH. The bronchodilator response to inhalation of increasing doses of aerosolized albuterol. J Allergy Clin Immunol 1983; 72: 371-75.
- 69) Nelson HS. Adrenergic therapy of bronchial asthma. J Allergy Clin Immunol 1986; 77: 771-85.
- 70) Newhouse MT. Principles of aerosol therapy. Chest 1982; 82 S: 39-41.
- 71) Newhouse MT, Dolovich MB. Control of asthma by aerosols. N Engl J Med 1986; 315: 870-74.
- 72) Newhouse M, Dolovich M. Aerosol therapy: nebulizer vs metered doses inhaler. Chest 1987; 91: 799-800.
- 73) Nowak RM, Gordon KR, Wroblewski DA, et al. Spirometric evaluation of acute bronchial asthma. JACEP 1979; 8: 9-12.

- 74) Nowak RM, Pensler MJ, Sarkar DD, et al. Comparison of peak expiratory flow and FVE<sub>1</sub> admission criteria for acute bronchial asthma. *Ann Emerg Med* 1982; 11: 64-69.
- 75) Nowak RM, Tomlanovich MC, Sarkar DD, et al. Arterial blood gases and pulmonary function testing in acute bronchial asthma: predicting patient outcomes. *JAMA* 1983; 249: 20-43.
- 76) O'Loughlin JM. Pharmacologic therapy for bronchial asthma. *Postgrad Med* 1987; 82: 231-38.
- 77) Ostle B. *Estadística aplicada. Versión española*. Mexico: Editorial Limusa, 1981.
- 78) Pavia D, Thomson ML, Clarke SW, Shannom HS. Effect of lung function and mode of inhalation on penetration of aerosol into the human lung. *Thorax* 1977; 32: 194-97.
- 79) Pedersen S. The importance of a pause between the inhalation of two puffs of terbutaline from a pressurized aerosol with a tube spacer. *J Allergy Clin Immunol* 1986; 77: 505-9.
- 80) Peres CA, Saldiva CD. Planejamento de experimentos: 5ª Simpósio nacional de probabilidade e estatística. SP, Brasil. 1982.
- 81) Popa VT, Werner P. Dose-related dilatation of airways after inhalation of metaproterenol sulfate. *Chest* 1976; 70: 205-11.
- 82) Popa V. Beta-adrenergic drugs. *Clin Chest Med* 1986; 7: 313-29.
- 83) Pride NB. Assessment of changes in airway calibre: tests of forced expiration. In: Howell JBL, Tattersfield AE, eds, *Methods in Clinical Pharmacology System*. London: Macmillan Press Ltd, 1981: 13-23.
- 84) Prime FJ, Kamburoff PL. Single shots V. divided doses of a bronchodilator in the relief of reversible airways obstruction. *Lancet* 1972; 1: 753-54.
- 85) Rebuck AS, Read J. Assessment and management of severe asthma. *Am J Med* 1971; 51: 788-98.
- 86) Reilly PA, Yahav J, Mindorff C, Kazim F, Levison H. Dose-response characteristics of nebulized fenoterol in asthmatic children. *J Pediatr* 1983; 103: 121-26.

- 87) Riley DJ, Liu RT, Edelman NH. Enhanced responses to aerosolized bronchodilator therapy in asthma using respiratory maneuvers. *Chest* 1979; 76: 501-7.
- 88) Robertson CF, Smith F, Beck R, Levison H. Response to frequent low doses of nebulized salbutamol in acute asthma. *J Pediatr* 1985; 106: 672-74.
- 89) Rossing TH, Fanta CH, Goldstein DH, Snapper JR, McFadden ER Jr. Emergency therapy of asthma: comparison of the acute effects of parenteral and inhaled sympathomimetics and infused aminophylline. *Am Rev Respir Dis* 1980; 122: 365-71.
- 90) Rossing TH, Fanta CH, McFadden ER Jr. A controlled trial of the use of single versus combined-drug therapy in the treatment of acute episodes of asthma. *Am Rev Respir Dis* 1981; 123: 190-94.
- 91) Schneider SM, Gentry SE. Acute asthma in adults. In: Schwartz GR, Bircher N, Hanke BK, Mangelsen MA, Mayer T, Ungar JR, eds, *Emergency medicine: the essentials update*. Philadelphia: WB Sanders Company, 1989: 40-54.
- 92) Scoggin CH, Sahn SA, Petty TL. Status asthmaticus: a nine-year experience. *JAMA* 1977; 238: 1158-62.
- 93) Shenfield GM, Paterson JW. Clinical assessment of bronchodilator drugs delivered by aerosol. *Thorax* 1973; 28: 124-28.
- 94) Shim S, Williams MH Jr. Evaluation of the severity of asthma: patients versus physicians. *Am J Med* 1980; 68: 11-13.
- 95) Shim C, Williams MH Jr. The adequacy of inhalation of aerosol from canister nebulizers. *Am J Med* 1980; 69: 891-94.
- 96) Shim C. Adrenergic agonist and bronchodilator aerosol therapy in asthma. *Clin Chest Med* 1984; 5: 659-68.
- 97) Shim CS, Williams MH Jr. Effect of bronchodilator therapy administered by canister versus jet nebulizer. *J Allergy Clin Immunol* 1984; 73: 387-90.
- 98) Shim C. Response to bronchodilators. *Clin Chest Med* 1989; 10: 155-64.



- 99) Siegel D, Sheppard D, Gelb A, Weinberg PF. Aminophylline increases the toxicity but not the efficacy of an inhaled beta-adrenergic agonist in the treatment of acute exacerbations of asthma. *Am Rev Respir Dis* 1985; 132: 283-86.
- 100) Simonsson BG, Stiksa J, Strom B. Double-blind trial with increasing doses of salbutamol and terbutaline aerosols in patients with reversible airways obstruction. *Acta Med Scand* 1972; 192: 371-76.
- 101) Stainforth JN, Lewis RA, Tattersfield AE. Dosage and delivery of nebulised beta agonists in hospital. *Thorax* 1983; 38:751-54
- 102) Statistical Analysis System Institute. SAS User's guide: 1) basics, 2) statistics. Cary: SAS institute, 1985.
- 103) Tabachnick BG, Fidell LS. Using multivariate statistics. New York: Harper & Row, 1983.
- 104) Tandon MK. Cardiopulmonary effects of fenoterol and salbutamol aerosols. *Chest* 1980; 77: 429-31.
- 105) Tattersfield AE, Howell JBL. Introduction: experimental methods in respiratory medicine. In: Howell JBL, Tattersfield AE, eds, *Methods in Clinical Pharmacology Respiratory System*. London: Macmillan Press Ltd, 1981: 1-2.
- 106) The Medical Letter. Drugs for asthma. *Med Lett Drugs Ther* 1987; 29: 11-16.
- 107) Turner JR, Corkery KJ, Eckman D, Gelb AM, Lipavsky A, Sheppard D. Equivalence of continuous flow nebulizer and metered-dose inhaler with reservoir bag for treatment of acute airflow obstruction. *Chest* 1988; 93: 476-81.
- 108) Walters EH, Cockcroft A, Griffiths T, Rocchiccioli K, Davies BH. Optimal dose of salbutamol respiratory solution: comparison of three doses with plasma levels. *Thorax* 1981; 36: 625-28.
- 109) Weber RW, Petty WE, Nelson HS. Aerosolized terbutaline in asthmatics: comparison of dosages strength, schedule, and method of administration. *J Allergy Clin Immunol* 1979; 63: 116-21.

- 110) Westerman DE, Benatar SR, Potgieter PD, Ferguson AD. Identification of the high-risk asthmatic patient: experience with 39 patients undergoing ventilation for status asthmaticus. *Am J Med* 1979; 66: 565-72.
- 111) Whitsett TL, Manion CV. Cardiac and pulmonary effects of therapy with albuterol and isoproterenol. *Chest* 1978; 74:251-55
- 112) Williams MH Jr, Kane C. Dose response of patients with asthma to inhaled isoproterenol. *Am Rev Respir Dis* 1975; 111: 321-24.
- 113) Williams SJ, Winner SJ, Clark TJH. Comparison of inhaled and intravenous terbutaline in acute severe asthma. *Thorax* 1981; 36: 629-31.
- 114) Woolcock AJ. Asthma. In: Murray JF, Nadel JA, eds, *Textbook of Respiratory Medicine*. Philadelphia: WB Saunders Company, 1988; 1: 1030-68.