



## ARTIGO ORIGINAL

## *Estudo controlado do uso endovenoso de sulfato de magnésio ou de salbutamol no tratamento precoce da crise de asma aguda grave em crianças*

*Randomized clinical trial of intravenous magnesium sulfate versus salbutamol in the early management of severe acute asthma in children*

João Carlos Santana<sup>1</sup>, Sérgio Saldanha Menna Barreto<sup>2</sup>, Jefferson Pedro Piva<sup>1</sup>, Pedro Celiny Garcia<sup>1</sup>

### Resumo

**Objetivo:** estudar os efeitos da administração endovenosa de sulfato de magnésio (MgEV) ou de salbutamol (SalbEV) em crianças com crise de asma aguda.

**Método:** estudo randomizado, duplo-cego e controlado por placebo. Incluídas crianças maiores de 2 anos admitidas em sala de observação com crise de asma aguda grave (refratária a três nebulizações com beta-adrenérgicos). Após a admissão, recebiam tratamento convencional (oxigênio, corticóides, nebulizações com beta-adrenérgicos) e eram alocadas a receber uma de três soluções indistinguíveis entre si: a) MgEV (50 mg/kg); b) SalbEV (20 microg/kg); ou c) solução salina, que eram administradas em 20 minutos (1 ml/kg/hora). Avaliações clínicas, dosagens de eletrólitos e gases arteriais foram registrados antes e 1 hora após a infusão das drogas.

**Resultados:** foram estudados 50 pacientes ( $\pm$  4,5 anos e 53% de meninas), sem diferenças significativas entre os 3 grupos. No grupo MgEV, observou-se redução da pressão arterial durante a infusão, que retornou ao normal 1 hora após, associado com aumento ( $p < 0,001$ ) do magnésio e pH sérico e diminuição no  $\text{PaCO}_2$ . No grupo SalbEV, durante a administração, observou-se diminuição da frequência respiratória ( $p = 0,05$ ) e aumento da pressão arterial, ( $p = 0,01$ ). Após 1 hora, houve diminuição da frequência respiratória ( $p = 0,02$ ); queda no potássio sérico ( $p = 0,009$ ), no  $\text{PaCO}_2$  e elevação no pH. Comparado com os grupos MgEV e placebo, o grupo SalbEV necessitou menos nebulizações ( $p = 0,009$ ), menor número de nebulizações por paciente por dia ( $p < 0,001$ ) e menor tempo de uso de oxigênio. No grupo placebo, a acidose foi mais persistente ( $p < 0,01$ ). Não houve diferença no tempo de permanência hospitalar dos 3 grupos. A ventilação mecânica foi necessária em 10% dos casos.

**Conclusões:** demonstrou-se que a administração endovenosa precoce de sulfato de magnésio e, principalmente, o salbutamol em associação ao tratamento convencional para asma aguda em crianças são terapêuticas efetivas e que podem potencializar o efeito broncodilatador.

*J Pediatr (Rio J) 2001; 77 (4): 279-87: asma, asma grave, infância, sulfato de magnésio, salbutamol.*

### Abstract

**Objective:** to study the efficacy of intravenous magnesium sulfate and intravenous salbutamol in the treatment of severe asthma in children.

**Methods:** randomized, double-blind, placebo-controlled clinical trial, including children above 2 years of age with severe acute asthma admitted to the observation ward of the Pediatric Intensive Care Unit of Hospital São Lucas. All patients received conventional treatment (oxygen, corticoids, beta-adrenergics) on admission, and later received one of the following solutions: a) IVMg (50 mg/kg); b) intravenous salbutamol (1  $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{min}$ ); c) saline solution. Clinical assessments, electrolyte concentration, and arterial blood gas analyses were recorded before intravenous infusion and one hour after that.

**Results:** fifty patients participated in this study (of whom 53% were females, mean age = 4.5 years). There were no significant differences among the three groups. The group that received IVMg presented lower blood pressure during administration, which reached normal levels one hour afterwards, along with an increase in serum magnesium ( $P < 0,001$ ) and serum pH, and reduction of  $\text{PaCO}_2$ . The group that received intravenous salbutamol had lower respiratory rate ( $P = 0,05$ ) and higher blood pressure ( $P = 0,01$ ), and one hour after administration, these patients showed decreased respiratory rate ( $P = 0,02$ ); lower levels of serum potassium ( $P = 0,009$ ); higher pH, and reduced  $\text{PaCO}_2$ . This group required fewer nebulizations ( $P = 0,009$ ), fewer nebulizations per day ( $P < 0,001$ ) and less oxygen therapy than the IVMg and placebo groups. Acidosis was more persistent ( $P < 0,01$ ) in the placebo group. No difference as to the length of hospital stay was observed in any of the three groups. Artificial ventilation was necessary in 10% of the patients.

**Conclusions:** the early intravenous administration of magnesium sulfate, especially salbutamol, achieved a rapid clinical response with excellent prognosis and no significant side effects.

*J Pediatr (Rio J) 2001; 77 (4): 279-87: asthma, severe asthma, childhood, magnesium sulfate, salbutamol.*

1. Doutor em Pediatria. Professor Adjunto do Departamento de Pediatria da PUCRS. Médico Intensivista Pediátrico da UTIP-HSL-PUCRS.

2. Doutor em Medicina. Professor Titular de Pneumologia da UFRGS. Chefe do Serviço de Pneumologia do Hospital de Clínicas de Porto Alegre.

## Introdução

A asma é a doença inflamatória crônica mais comum na infância, caracterizada como uma reação das vias aéreas inferiores de indivíduos susceptíveis a diversos fatores, inclusive imunológicos e ambientais. As suas manifestações clínicas são conseqüências da sua cronicidade, como obstrução ao fluxo aéreo (reversível espontaneamente ou com tratamento), inflamação, aumento da reatividade das vias aéreas e episódios recidivantes de sibilância, dispnéia, aperto no peito e tosse, particularmente noturna e matinal. O prognóstico da asma depende dos graus de obstrução e hiperresponsividade brônquica<sup>1-11</sup>.

Nas últimas décadas, a prevalência da asma na infância tem aumentado em todo o mundo. Este fato, provavelmente, seja conseqüência de (i) maior quantidade de diagnósticos, (ii) melhor compreensão da sua fisiopatologia, (iii) ampliação dos recursos terapêuticos e (iv) divulgação das recomendações das associações internacionais de estudos sobre a asma<sup>7,12</sup>. Nos Estados Unidos da América (EUA), a cada ano, têm ocorrido 4,8 milhões de casos de asma na infância. Na Europa, entre 1981 e 1994, a prevalência da asma aumentou de 3 para 7%. Em Porto Alegre, entre escolares de 10 a 18 anos, encontrou-se uma prevalência de asma ativa de 22%. Santana e colaboradores, numa Unidade de Terapia Intensiva Pediátrica (UTIP) de Porto Alegre, registraram que a asma aguda grave havia sido o principal motivo clínico de admissão, constituindo 7,3% das internações anuais naquele local<sup>13,14</sup>.

O tratamento da obstrução brônquica deve ser iniciado com oxigênio, em concentrações necessárias para manter uma saturação arterial de hemoglobina (SaO<sub>2</sub>) superior a 90% e reduzir o esforço respiratório<sup>2</sup>. Simultaneamente, devem ser administrados broncodilatadores (beta-adrenérgicos por nebulização) e antiinflamatórios (corticóides), assim como medidas terapêuticas que visam corrigir a hidratação e compensar a acidade<sup>15,16</sup>. Algumas drogas podem ser associadas nos casos mais resistentes, como brometo de ipratrópio por nebulização, aminofilina endovenosa e beta-adrenérgicos endovenosos em infusão contínua<sup>2,16</sup>.

Têm se observado uma falha terapêutica de até 15% das crianças com asma grave. Os possíveis fatores envolvidos seriam (i) dificuldade diagnóstica, (ii) subestimação da gravidade, (iii) plano terapêutico inicial mal elaborado, (iv) tratamento inadequado e (v) controle insuficiente da crise. Contrariamente, um tratamento precoce e agressivo pode colaborar com a reversão da crise, favorecendo um prognóstico melhor da enfermidade. Diversas drogas têm sido sugeridas como alternativas para o manejo da asma aguda, destacando-se o salbutamol e o sulfato de magnésio usados por via endovenosa<sup>1,2,5,11,16-27</sup>.

A infusão endovenosa de beta-2 agonistas, entre eles o salbutamol, parece provocar rápida broncodilatação, estimular o transporte mucociliar e modular a liberação de mediadores inflamatórios dos mastócitos e, por isso, têm sido bastante empregados no tratamento da asma em UTIP.

Em função da potencialidade de seus efeitos adversos, a sua indicação deve ser criteriosa. O salbutamol tem sido recomendado quando ocorre retenção progressiva de CO<sub>2</sub>, resposta clínica insuficiente ao tratamento convencional e sinais de falência respiratória, ou seja, situações que indicam ventilação mecânica<sup>9,21,28-30</sup>.

O sulfato de magnésio parece ser uma opção terapêutica segura e benéfica para os casos de obstrução brônquica mais resistentes ao tratamento convencional. Entre seus principais efeitos estariam redução da resistência das vias aéreas, aumento do volume expiratório final no primeiro minuto, aumento da capacidade vital forçada e diminuição da dispnéia e da frequência respiratória<sup>27,31-38</sup>. A broncodilatação causada pelo sulfato de magnésio ocorreria por modulação do movimento do íon cálcio, decréscimo da liberação da acetilcolina junto aos terminais nervosos e ação sedativa, além de inibição da liberação de histamina e inibição direta da contração da musculatura lisa. O seu rápido início de ação pode ser suficiente para considerá-lo um importante recurso no tratamento adjunto dos casos de obstrução brônquica nas unidades de emergência<sup>27</sup>.

O presente estudo pretende estudar a eficácia e a segurança do uso endovenoso precoce de sulfato de magnésio e de salbutamol no tratamento de crianças hospitalizadas por asma aguda em unidades de emergência.

## Casuística e Métodos

Entre 01 de abril de 1997 e 30 de setembro de 1998, realizamos um estudo randomizado, duplo-cego e placebo-controlado, conduzido na Unidade de Cuidados Especiais Pediátricos do Hospital São Lucas da Pontifícia Universidade Católica do Rio Grande do Sul (UCEP-HSL-PUCRS), que foi aprovado pela Comissão de Ética em Pesquisa do HSL-PUCRS. Todos os responsáveis pelos pacientes envolvidos no estudo firmaram o "termo de consentimento livre e esclarecido".

A amostra selecionada foi de crianças com crise de asma aguda grave refratária ao tratamento ambulatorial (três nebulizações com beta-agonista administradas em uma hora) que necessitaram admissão à UCEP, atendidas entre 7 e 19 horas, com idade superior a 2 e inferior a 13 anos. O conjunto de sinais clínicos considerados para compor o diagnóstico de asma grave foram sibilos, retrações de intercostais, subcostais e esternais e uso de musculatura acessória, associados com sinais absolutos de insuficiência respiratória relacionados com hipoxemia por obstrução brônquica, como cianose, alteração de consciência ou tórax silencioso à ausculta. A história clínica (crises anteriores, resposta positiva ao tratamento antiasmático, hospitalizações por obstrução brônquica), o diagnóstico prévio e os antecedentes familiares (história de asma aguda) desses pacientes também foram considerados.

Os critérios de exclusão da amostra foram (i) outra pneumopatia ou cardiopatia na admissão hospitalar, (ii) antecedentes familiares de taquicardia supraventricular,

diabete *mellitus* ou intolerância à glicose, (iii) atraso na coleta dos exames laboratoriais pré-estabelecidos, (iv) atraso na administração das drogas testadas, (v) importante deterioração clínica que indicasse transferência para a UTI pediátrica ou imediata entubação endotraqueal, impedindo que o paciente iniciasse a sua participação no estudo e (vi) negação do consentimento formal dos pais ou responsáveis.

Todas as crianças com asma grave ao serem admitidas na UCEP-HSL-PUCRS receberam as medidas terapêuticas rotineiras, constituídas de hidratação endovenosa, oxigênio, fenoterol ou salbutamol via nebulização (0,15 mg/kg/dose a cada 30 minutos) e hidrocortisona endovenosa (5 mg/kg/dose). Todas as medicações foram administradas com doses e intervalos iguais.

Simultaneamente ao tratamento convencional, de forma aleatória, os pacientes foram alocados a receber uma das três infusões endovenosas que tinham características idênticas (odor, cor, aspecto), sendo sua composição apenas do conhecimento da enfermeira responsável:

(i) *sulfato de magnésio*: 2,5 mg/kg/minuto, diluído em solução fisiológica, durante 20 minutos; dose total de 50 mg/kg, até um máximo de 2 gramas, no gotejo de 1 ml/kg/hora;

(ii) *salbutamol*: 1 µg/kg/minuto, diluído em solução fisiológica, durante 20 minutos; dose total de 20 µg/kg, no gotejo de 1 ml/kg/hora;

(iii) *solução fisiológica* (placebo), endovenosa, no gotejo de 1 ml/kg/hora.

Todos os pacientes tiveram os seus sinais vitais monitorados continuamente (pressão arterial não invasiva, saturação de hemoglobina, frequência cardíaca e respiratória) e seus valores registrados antes, durante e 1 hora após a infusão das drogas testadas. Dosagens séricas de cálcio, potássio e magnésio e gasometrias arteriais foram coletadas antes e 1 hora após a administração das drogas. Os pesquisadores acompanharam a hospitalização de cada paciente, sem influenciar na terapêutica ou na prescrição médica.

As variáveis quantitativas contínuas foram expressas através de medidas de tendência central (média e mediana) e dispersão (desvio-padrão), enquanto as variáveis categóricas foram expostas em porcentagem (%) ou sob a forma descritiva. O nível de significância estatística escolhido foi menor que 5% ( $p < 0,05$ ). Os grupos foram comparados entre si, utilizando-se o teste T de Student para o estudo de médias de variáveis contínuas. Para se comparar variáveis categóricas, utilizou-se o teste do Qui-quadrado (usando a correção de Yates) ou o teste exato de Fisher. Para a análise comparativa de três grupos foi utilizado o teste de ANOVA.

## Resultados

Durante o período do estudo, foram admitidas 2.868 crianças na UCEP-HSL-PUCRS, sendo 186 (6,5%) por crise de asma aguda. Entre estas, 96 foram hospitalizadas à

noite. Dos 90 pacientes restantes, 24 (26,6%) foram excluídos por terem idade inferior a 2 anos e 4 (4,4%) porque seus familiares não permitiram a participação no estudo. Além destes, 12 (13,3%) casos representaram perdas por diversos motivos.

Todos os 50 pacientes incluídos no estudo tinham sibilância, retrações esternais ou de fúrcula, uso de musculatura acessória e dispnéia. As apresentações mais graves eram acompanhadas por cianose, alteração do nível de consciência ou ausculta torácica silenciosa (murmúrio vesicular reduzido). Alguns pacientes apresentavam tosse e dificuldade de falar ou deglutir. Todos esses pacientes foram tratados com as medidas antiasmáticas convencionais.

A média de idade das crianças no estudo foi 4,5 ( $\pm 2,4$ ) anos, com um predomínio do sexo feminino (53%). Do total da população estudada, 32 (64%) indivíduos tinham antecedentes familiares de asma, 26 (52%) de tabagismo e 18 (36%) de atopia. Quando foram analisadas as hospitalizações por asma aguda, pôde-se verificar que 18 (36%) deles já haviam permanecido em unidade de observação pediátrica, 11 (22%) em enfermaria e 8 (16%) em UTIP. O principal fator desencadeante das crises de obstrução brônquica entre os pacientes deste estudo foram as infecções de vias aéreas superiores (62%).

Quando foram consideradas características demográficas, antecedentes pessoais e histórias familiares associados com a asma, não houve diferenças estatisticamente significativas entre os três grupos reunidos de forma aleatória (Tabela 1).

Quando são analisados os sinais vitais e as dosagens séricas de magnésio, cálcio e potássio, antes da administração das drogas testadas, também se observa que não houve diferenças estatisticamente significativas entre os grupos estudados (Tabela 2), comprovando a homogeneidade da população amostrada. Observou-se, durante a infusão de sulfato de magnésio uma significativa redução na pressão arterial sistólica (PAS) com o retorno aos níveis anteriores após uma hora. Como era esperado, este grupo apresentou um aumento significativo nos níveis séricos de magnésio. No grupo que fez uso de salbutamol endovenoso, observou-se uma significativa redução na frequência respiratória durante a infusão e aumento na PAS, que retornou aos níveis anteriores em uma hora. Deve-se ressaltar que os pacientes em uso de salbutamol não apresentaram alterações significativas nas médias das frequências cardíacas durante ou após a infusão. Entretanto, no período pós-infusão observou-se uma redução significativa dos níveis séricos de potássio e diminuição da frequência respiratória.

Antes de serem administradas as drogas testadas, os três grupos eram constituídos por crianças com asma aguda de gravidade semelhante entre si, caracterizada por acidose respiratória e diminuição dos níveis de  $\text{PaCO}_2$ . Todavia, nos grupos que usaram sulfato de magnésio ou salbutamol, houve uma importante tendência à normalização dos valo-

**Tabela 1** - Características gerais dos pacientes incluídos no estudo

Característica	sulfato de Mg (n = 17) média (± DP)	salbutamol (n = 17) média (± DP)	Placebo (n = 16) média (± DP)	p (n = 50) p
Idade (meses)	56,2 ± 28,3	57,1 ± 31,6	56,4 ± 29,7	0,99
Peso (quilos)	24,8 ± 13,9	21,7 ± 9,8	24,2 ± 13,2	0,75
Sexo feminino (%)	47,1	64,7	50	0,54
AF de asma (%)	52,9	64,7	75	0,42
AF de atopia (%)	29,4	35,3	43,8	0,69
AF de tabagismo (%)	64,7	41,2	50	0,38
Admissão prévia em UCEP (%)	47,1	35,3	25	0,46
Admissão prévia em enfermaria (%)	35,3	17,6	12,5	0,25
Admissão prévia UTIP (%)	23,5	11,8	12,5	0,58
Fator desencadeante crise: ivas (%)	76,5	47,1	62,5	0,21
Uso prévio beta-2 nebulização (%)	47,1	35,3	50	0,63
Uso prévio de corticosteróide (%)	17,6	17,6	31,3	0,56
Intervalo entre início dos sintomas e atendimento médico (horas)	27,8	32,5	31,4	0,81

p > 0,05 = N.S. Mg: magnésio; AF: antecedentes familiares; UCEP: Unidade de Cuidados Especiais Pediátricos; UTIP: Unidade de Terapia Intensiva Pediátrica; DP: desvio-padrão; NS: não significativo.

res da gasometria arterial (Tabela 3). No grupo que usou solução-placebo, a acidose respiratória foi significativamente mais persistente que nos demais grupos.

A Tabela 4 ilustra o tempo e a quantidade da terapêutica convencional empregada pelos pacientes neste estudo. O grupo que usou salbutamol teve menor quantidade de nebulizações com drogas broncodilatadoras, do número de nebulizações por dia de hospitalização e do tempo de oxigenoterapia em relação ao grupo placebo.

Os efeitos adversos das drogas estudadas foram inco-muns, destacando-se taquicardia em 5 (29,4%) indivíduos que usaram salbutamol e 3 (17,6%) que usaram sulfato de magnésio. As complicações clínicas mais frequentes foram pneumonia (28%), sinusite (18%) e otite (14%). O uso de ventilação mecânica foi necessário em 5 (10%) pacientes, sendo 2 (12%) do grupo que recebeu sulfato de magnésio e 3 (19%) do grupo placebo. Não houve diferença estatisticamente significativa em relação ao tempo de hospitalização entre os grupos estudados. Todos os pacientes tiveram alta hospitalar.

## Discussão

No presente estudo, pôde-se observar que, entre as 2.868 crianças admitidas na UCEP-HSL-PUCRS, 186

(6,5%) tinham quadro de asma aguda, resultado similar ao de outros estudos em todo o mundo<sup>1,12,28,39-42</sup>.

Considerando idade, peso e sexo, pôde-se verificar que a população estudada foi homogênea e, ainda, que tinha características bastante similares às de outros ensaios clínicos envolvendo crianças asmáticas. Mesmo após a randomização, os três grupos permaneceram com essas características demográficas sem diferenças estatisticamente significativas entre si. A maioria dos estudos indica que as crianças com asma aguda grave têm uma média de idade variando entre 1 e 6 anos. Atualmente, todas as discussões sobre essa enfermidade indicam que é bastante difícil estabelecer o diagnóstico de asma antes dos 2 anos de idade<sup>2,5,20,42-45</sup>.

Quando os três grupos foram comparados quanto as suas características clínicas relacionadas com antecedentes pessoais e familiares de asma, verificou-se que os resultados também foram semelhantes aos descritos em outros estudos<sup>1,2,4,6,11,13,16,18,20,27,37,42,43,46-52</sup>.

Antes da administração das drogas, observou-se que os sinais vitais das crianças estudadas eram semelhantes, expressando uma mesma condição clínica da gravidade da asma. No grupo que usou sulfato de magnésio, houve diminuição da PAS durante a sua infusão e elevação de PAS após 1 hora. A média de PAS no grupo que usou sulfato de

**Tabela 2 -** Variação dos sinais vitais e dos resultados laboratoriais das crianças com asma aguda grave antes, durante e 1 hora após a administração endovenosa de sulfato de magnésio, salbutamol ou placebo

Característica		sulfato de Mg (n = 17) média (± DP)	Salbutamol (n = 17) média (± DP)	Placebo (n = 16) média (± DP)	p (n = 50) p
FR (mpm)	antes	55,71 ± 8,88	54,00 ± 11,44	58,81 ± 8,28	0,36
	durante	56,00 ± 7,00	<b>50,35 ± 10,66†</b>	56,88 ± 6,34	<b>0,05</b>
	após 1h	51,35 ± 7,79	<b>45,76 ± 11,64*</b>	<b>54,63 ± 7,72*</b>	<b>0,02</b>
FC (bpm)	antes	141,65 ± 8,58	138,88 ± 11,12	147,00 ± 19,81	0,24
	durante	146,65 ± 11,44	153,94 ± 13,61	152,25 ± 19,99	0,36
	após 1h	143,12 ± 11,62	140,82 ± 9,93	149,38 ± 20,36	0,23
PAS (mmHg)	antes	102,9 ± 9,2	104,4 ± 12,1	103,8 ± 10,2	0,92
	durante	<b>94,7 ± 13,7*</b>	<b>111,3 ± 15,4*</b>	102,5 ± 9,3	<b>0,003</b>
	após 1h	<b>108,0 ± 12,1*</b>	100,6 ± 8,5	<b>97,5 ± 8,6*</b>	<b>0,015</b>
SaO <sub>2</sub> (%)	antes	93,12 ± 3,35	94,53 ± 2,79	93,63 ± 1,82	0,32
	durante	94,00 ± 2,65	95,47 ± 2,00	94,81 ± 1,80	0,16
	após 1h	95,88 ± 1,93	94,29 ± 3,44	94,94 ± 2,35	0,23
Cálcio	antes	8,98 ± 0,64	8,93 ± 0,44	8,66 ± 0,69	0,27
	após 1h	8,76 ± 0,58	8,74 ± 0,59	8,93 ± 0,37	0,52
Potássio	antes	4,00 ± 0,40	3,96 ± 0,40	4,16 ± 0,48	0,36
	após 1h	3,96 ± 0,25	<b>3,72 ± 0,16†</b>	3,98 ± 0,35	<b>0,009</b>
Magnésio	antes	1,92 ± 0,23	1,97 ± 0,23	1,87 ± 0,21	0,47
	após 1h	<b>2,20 ± 0,17†</b>	1,97 ± 0,23	1,88 ± 0,14	<b>&lt;0,001</b>

p > 0,05 = não significativo † = grupo estatisticamente diferente dos demais; \* = grupos estatisticamente diferentes entre si

Mg: magnésio; FR: frequência respiratória (movimentos por minuto); FC: frequência cardíaca (batimentos por minuto); PAS: pressão arterial sistólica (milímetros de mercúrio); SaO<sub>2</sub>: saturação arterial de oxigênio (porcentagem); h: hora; mg/dl: miligrama por decilitro; mmol/l: milimol por litro; DP: desvio-padrão

magnésio mostrou-se estatisticamente diferente da média do grupo placebo (108 mm Hg vs 97 mmHg; p=0,01). Todavia, essas modificações na pressão arterial não tiveram relevância clínica, concordando com outros estudos<sup>27,35,54</sup>. Ainda assim, este efeito, provavelmente, ocorreu devido ao rápido efeito vasodilatador do sulfato de magnésio. Por sua vez, entre os pacientes que usaram salbutamol, ocorreu diminuição da FR e da PAS e, após 1 hora, maior diminuição da FR. É bem possível que o salbutamol aumente o volume corrente e, conseqüentemente, melhore a oxigenação do paciente asmático, diminuindo a taquipnéia.

Após 1 hora da infusão das drogas, pôde-se observar que em todos os grupos houve diminuição da taquipnéia, porém com diferença estatisticamente significativa entre os que usaram salbutamol e placebo (respectivamente, 46 vs 55 mpm; p= 0,02). A diminuição pouco significativa da frequência respiratória entre as crianças que usaram sulfato

de magnésio e a melhora do quadro respiratório entre aquelas que utilizaram salbutamol endovenoso também são descritas em outros estudos<sup>5,27,30,35,53-57</sup>. Esses fatos sugerem que as drogas testadas têm importante papel no manejo da asma aguda grave; entretanto, o salbutamol endovenoso produz efeitos mais rápidos e efetivos, já que essa diminuição da taquipnéia pode refletir aumento do volume corrente e melhora da oxigenação.

Quanto à frequência cardíaca (FC), não houve modificações significativas antes, durante ou após a infusão de qualquer das drogas testadas. Em todos os grupos, houve maior taquicardia durante a administração das drogas; contudo, a diferença entre os grupos não foi estatisticamente significativa. Poucos estudos têm demonstrado interesse pela monitorização da FC em pacientes que usam sulfato de magnésio, pois, em geral, essa droga não tem influência sobre o cronotropismo cardíaco<sup>27,29,35,54</sup>. O efeito adverso mais preocupante do uso endovenoso do salbutamol tem

**Tabela 3** - Variação dos níveis de pH, PaCO<sub>2</sub> e PaO<sub>2</sub> arteriais de crianças com asma aguda grave antes e 1 hora após a administração endovenosa de sulfato de magnésio, salbutamol ou placebo

Característica		sulfato de Mg (n=17) média (± DP)	salbutamol (n=17) média (± DP)	placebo (n=16) média (± DP)	p (n=50) p
pH	antes	7,31 ± 0,07	7,31 ± 0,06	7,30 ± 0,08	0,832
	após 1 h	7,38 ± 0,02	7,37 ± 0,04	<b>7,32 ± 0,06†</b>	<b>&lt;0,001</b>
PaCO <sub>2</sub> (mmHg)	antes	31,53 ± 4,74	31,29 ± 4,54	30,44 ± 4,66	0,780
	após 1 h	35,94 ± 2,28	35,65 ± 3,20	<b>32,38 ± 3,88†</b>	<b>0,004</b>
PaO <sub>2</sub> (mmHg)	antes	77,06 ± 10,69	75,75 ± 10,06	80,93 ± 15,38	0,475
	após 1 h	96,73 ± 12,46	95,53 ± 4,78	93,07 ± 19,90	0,762

p &gt; 0,05 = não significativo;

† = grupo estatisticamente diferente dos demais

Mg: magnésio; h: hora; pH: PaCO<sub>2</sub>: pressão arterial parcial de gás carbônico (valores normais: 35-45 mmHg); PaO<sub>2</sub> pressão arterial parcial de oxigênio (valores normais: 80-100 mmHg); D.P.: desvio-padrão

sido a taquicardia, e o seu surgimento consiste num dado clínico adicional para a diminuição ou a suspensão da droga. A maioria dos estudos com essa droga refere sua influência sobre o cronotropismo e o ritmo cardíacos, inclusive, com elevações de até 15% na frequência cardíaca inicial, podendo se manter estável mesmo com posteriores aumentos da sua dose<sup>2,5,18,30</sup>.

Quanto à saturação arterial de oxigênio (SaO<sub>2</sub>), também não houve modificações significativas antes, durante ou após a infusão das drogas testadas. Como a asma é uma doença essencialmente hipoxêmica, o primeiro tratamento

a ser instituído sempre é a oxigenoterapia e, considerando o fato de os pacientes amostrados serem clinicamente semelhantes entre si, os resultados da oximetria também foram similares, como era esperado<sup>1,2,27,30,42,58,59</sup>.

Todos os pacientes deste estudo tiveram mensurados os seus níveis séricos de potássio, magnésio e cálcio, antes e após a administração das drogas testadas. Os níveis de potássio diminuíram significativamente após 1 hora da infusão endovenosa do salbutamol, porém sem qualquer relevância clínica. A hipocalcemia tem sido apontada como um achado clínico freqüente entre crianças que fazem uso

**Tabela 4** - Quantificação da terapêutica convencional empregada nos pacientes que utilizaram sulfato de magnésio, salbutamol e placebo e tempo de hospitalização

Característica	sulfato de Mg (n = 17) média (± DP)	salbutamol (n = 17) média (± DP)	placebo (n = 16) média (± DP)	p (n=50) p
Nebulizações (quantidade)	59,35 ± 25,66	<b>37,00 ± 23,62*</b>	<b>68,13 ± 35,47*</b>	<b>0,009</b>
Nebulizações (número/dia)	9,33 ± 2,18	<b>8,13 ± 1,29*</b>	<b>10,66 ± 1,65*</b>	<b>&lt;0,001</b>
Oxigenoterapia (dias de uso)	4,24 ± 2,22	<b>2,71 ± 1,19†</b>	4,44 ± 2,34	<b>0,04</b>
Corticoterapia (dias de uso)	5,88 ± 2,34	4,06 ± 2,25	5,81 ± 2,83	0,06
Permanência no HSL	6,12 ± 2,47	4,65 ± 3,10	6,56 ± 3,67	0,19
Permanência na UTIP	2,71 ± 2,57	1,71 ± 1,86	2,88 ± 3,12	0,37
Permanência na UCEP	1,76 ± 1,92	1,24 ± 1,09	1,31 ± 1,20	0,52

p &gt; 0,05 = não significativo;

† = grupo estatisticamente diferente dos demais; \* = grupos estatisticamente diferentes entre si

Mg: magnésio; HSL: Hospital São Lucas; UCEP: sala de observação pediátrica da Unidade de Cuidados Especiais; UTIP: Unidade de Terapia Intensiva Pediátrica; DP: desvio-padrão

contínuo e endovenoso de salbutamol. Com o sulfato de magnésio ou a solução placebo não houve repercussões sobre a concentração de potássio. Por sua vez, os níveis de magnésio tiveram significativo aumento após 1 hora da administração de sulfato de magnésio. Nos demais grupos, o magnésio sérico não sofreu modificações expressivas. Não houve influência das drogas testadas sobre os níveis de cálcio<sup>5,21,35</sup>.

Nas gasometrias arteriais dos indivíduos deste estudo, observou-se que o pH inicial médio correspondia à acidose manifestada clinicamente. Entretanto, após 1 hora do manejo terapêutico convencional e da infusão das drogas alternativas, verificou-se que a acidose foi persistente somente no grupo que havia recebido solução placebo. Tanto o sulfato de magnésio, quanto o salbutamol colaboraram para a normalização do pH dessas crianças. Esta boa resposta clínica às drogas administradas também é sugerida pelas mudanças simultâneas dos níveis de PaCO<sub>2</sub>. Inicialmente, foi observada uma diminuição generalizada de PaCO<sub>2</sub>, provavelmente resultante da taquipnéia, um mecanismo compensatório da acidose metabólica coexistente. Após 1 hora da infusão das drogas, percebeu-se que o grupo que havia utilizado placebo mantinha uma baixa PaCO<sub>2</sub> média (32,38 ± 3,88 mmHg). Por outro lado, os indivíduos que haviam recebido sulfato de magnésio ou salbutamol, nesse momento, já apresentavam uma média de PaCO<sub>2</sub> dentro da normalidade. Este auxílio da infusão rápida do sulfato de magnésio e do salbutamol aos mecanismos compensatórios da acidose em crianças com asma grave também é descrito por alguns autores<sup>27,35</sup>.

Os possíveis efeitos adversos das drogas testadas também foram avaliados. Nos indivíduos que receberam sulfato de magnésio foram observados taquicardia (n=3), rubor facial (n=2) e tremores (n=1). Naqueles que utilizaram salbutamol, verificou-se taquicardia (n=5) e hipocalcemia (n=1). A maior parte dos estudos envolvendo sulfato de magnésio na asma aguda não refere efeitos adversos ou tóxicos da droga, todavia, rubor facial, mal estar, náuseas, vômitos e taquicardia, contrações ventriculares prematuras, palpitações, tremores musculares, agitação psicomotora, cefaléia, insônia e hiperglicemia já foram descritos<sup>5,9,21,27,29,54,60,61</sup>.

Neste estudo, a fim de analisar a influência da administração rápida de salbutamol e de sulfato de magnésio associados à terapêutica convencional contra asma aguda foram registrados os dias de uso de oxigênio e de corticosteróide e a quantidade de nebulizações feitas com droga broncodilatadora. O grupo que usou salbutamol endovenoso fez uma quantidade menor de nebulizações do que o grupo placebo (37 ± 23,6 vs 68,1 ± 35,5 vezes; p=0,009). Da mesma forma, também teve uma quantidade menor de nebulizações por dia de hospitalização (8,1 ± 1,3 vs 10,7 ± 1,7 nebulizações/dia, p<0,001). Browne e colaboradores, acompanhando crianças com asma aguda, observaram que as nebulizações com droga beta-2 adrenérgica prescritas com intervalos de 20 minutos deixaram de ocorrer após 8,8

horas de tratamento convencional e depois de 1,7 horas de tratamento alternativo com salbutamol endovenoso associado (OR: 7,0; IC: 0,7 - 13,4; p=0,03). Da mesma forma, as nebulizações usadas com intervalos de 1 hora foram suspensas, em média, após 21 horas de tratamento convencional e depois de 11,5 horas do tratamento alternativo (OR: 9,7; IC: 2,0 - 17,4; p=0,02)<sup>5</sup>.

No estudo de Browne e colaboradores, os pacientes que haviam usado salbutamol em infusão rápida apresentaram menor dependência da oxigenoterapia contínua em relação ao grupo que recebera terapêutica convencional (14% vs 53%; p = 0,05)<sup>5</sup>. No presente estudo, os pacientes que usaram salbutamol endovenoso associado ao tratamento convencional necessitaram de oxigenoterapia por um tempo menor (2,7 ± 1,2 dias; p=0,04) em relação aos grupos do sulfato de magnésio (4,2 ± 2,2 dias) e do placebo (4,4 ± 2,3 dias). O tempo de uso de corticosteróides também foi menor no grupo que usou salbutamol; todavia, ainda que essa diferença possa ser de relevância clínica, não teve significância estatística em relação aos demais grupos (p=0,06). Possivelmente, um aumento da amostra poderia demonstrar que o uso de salbutamol também diminuiria o tempo da corticoterapia na asma aguda. De qualquer forma, é provável que a ação do salbutamol endovenoso tenha colaborado para uma reversão mais precoce da hipoxemia e dos sintomas decorrentes dessa alteração fisiopatológica, conduzindo a uma menor necessidade de oxigênio.

O uso de drogas beta-2 adrenérgicas por via endovenosa, aparentemente, provoca mais rápida e maior broncodilatação do que poderia ser alcançada através de nebulizações. Alguns estudos demonstraram que, após 2 horas de nebulização com droga beta-2 adrenérgica, as concentrações séricas da droga variavam de 20 a 40 ng/ml, ou seja, o mesmo nível plasmático atingido após 10 minutos da infusão endovenosa de 1 a 5 µg/kg/min de salbutamol<sup>5,62,63</sup>.

Na asma aguda, as pequenas vias aéreas pouco são atingidas pelas drogas administradas. No presente estudo, as crianças que utilizaram salbutamol endovenoso fizeram menor uso de oxigenoterapia e de nebulizações com broncodilatadores, sugerindo a provável relação entre a administração precoce do salbutamol e a melhora clínica. A broncodilatação parece ser resultado terapêutico dos efeitos sistêmicos posteriores à absorção da droga que, por via circulatória, atinge os receptores adequados para a sua ação<sup>5,63</sup>. Essa é a justificativa para o fato de o salbutamol endovenoso e contínuo ser utilizado rotineiramente na área de intensivismo pediátrico, em crianças com asma grave que apresentam má resposta ao tratamento convencional e que podem progredir para falência respiratória<sup>5,61-63</sup>.

A evolução clínica dos pacientes amostrados foi bastante semelhante, inclusive entre os grupos. As complicações clínicas mais freqüentes foram pneumonia (28%), sinusite (18%) e otite média (14%). A ventilação mecânica foi necessária em 5 (10%) deles, dentro das taxas mundiais que variam de 0,1 a 33% das crianças com asma grave<sup>8,13,15,30,43,61,64</sup>. Todos os pacientes acompanhados neste

estudo tiveram alta hospitalar, fato que também é destacado na maior parte dos estudos envolvendo asma grave na infância<sup>1,13,20,27</sup>.

O sulfato de magnésio e o salbutamol, administrados por via endovenosa, mostraram-se eficazes e seguros no tratamento precoce da asma aguda na infância; entretanto, o salbutamol mostrou maior eficácia terapêutica que o sulfato de magnésio (e, evidentemente, também em relação ao grupo placebo), pois, além de rápido início de ação, esteve relacionado com diminuição (i) da quantidade de nebulizações com drogas beta-2 adrenérgicas, (ii) do número de nebulizações feitas por dia de hospitalização e (iii) do tempo de oxigenoterapia. O seu principal efeito adverso foi a taquicardia, restrita ao período de infusão da droga e reversível imediatamente com a sua suspensão.

O uso de salbutamol precoce na asma aguda grave na infância tem a potencialidade de encurtar a duração das crises, amenizar a sua gravidade e diminuir a necessidade de drogas beta-2 adrenérgicas utilizadas por nebulização. Assim, o uso do salbutamol não deveria ser reservado somente para unidades de terapia intensiva, pois os resultados do presente estudo demonstram, claramente, as vantagens do seu uso endovenoso precoce em unidade de emergência pediátrica.

### Referências bibliográficas

- National Heart, Lung, and Blood Institute. Guidelines for the diagnosis and management of asthma. National Institutes of Health pub. nº 97-4051, Bethesda, MD; 1997.
- Consenso Brasileiro no Manejo da Asma, II, 1998. *J Pneumol* 1998;24:172-276.
- Solé D, Nunes ICC, Rizzo MCV, Naspitz CK. A asma na criança: classificação e tratamento. *J Pediatr (Rio J)* 1998;74:S48-S58.
- Georgitis JW. The 1997 asthma management guidelines and therapeutic issues relating to the treatment of asthma. *Chest* 1999; 115:210-17.
- Browne GJ, Penna AS, Phung X, Soo M. Randomised trial of intravenous salbutamol in early management of acute severe asthma. *Lancet* 1997;349:301-5.
- Boulet LP, Leblanc P, Turcotte H. Perception scoring of induced bronchoconstriction as an index of awareness of asthma symptoms. *Chest* 1994;105:1430-3.
- Chatkin JM, Menna Barreto SS, Fonseca NA, Gutiérrez CA, Sears Malcolm. Trends in asthma mortality in young people in southern Brazil. *Ann Allergy Asthma Immunol* 1999;82:287-92.
- Gergen PJ, Weiss KB. Changing patterns of asthma hospitalization among children: 1979 to 1987. *JAMA* 1990;264:1688-92.
- Virant FS, Shapiro GG. Choosing the best regimen for children with asthma: part 1. *J Respir Dis* 1999a;20:552-6.
- Virant FS, Shapiro GG. Choosing the best regimen for children with asthma: part 2. *J Respir Dis* 1999b;20:557-60.
- Barnes PJ, Woolcock AJ. Difficult asthma. *Eur Respir J* 1998;12:1209-18.
- Keeley DJ, Silverman M. Are we too ready to diagnose asthma in children? *Thorax* 1999;54:625-8.
- Santana JCB, Menna Barreto SS, Carvalho PRA. Fatores associados com asma aguda grave na infância: aspectos epidemiológicos e clínicos. *J Pediatr (Rio J)* 1997;73:324-34.
- Fiore RW, Fritscher CC. Modificações na prevalência de asma e atopia em amostra de escolares de Porto Alegre [dissertação]. Porto Alegre: Pontifícia Universidade Católica do Rio Grande do Sul; 2000.
- DeNicolla LK, Monen GF, Gayle MO. Treatment of critical status asthmaticus in children. *Ped Clin North Am* 1994; 41:1293-325.
- Peters J, Melo J. Asthma exacerbations: key points from de NIH guidelines. *J Respir Dis* 1998;19:346-63.
- Vieira CE, Dullius KF, Fiori RW, Salerno M. Manejo ambulatorial da asma na infância. In: *Acta Médica ATM* 98. 19ª ed. Porto Alegre: Edipucrs; 1998.p.475-86.
- Warner JO, Naspitz CK, Cropp GJA. Third International Pediatric Consensus Statement on the management of childhood asthma. *Pediatr Pulmonol* 1998;25:1-17.
- Kerstjens HAM, Brand PLP, Hugues MD, et al. A comparison of bronchodilator therapy with or without inhaled corticosteroid therapy for obstructive airways disease. *N Engl J Med* 1992;327:1413-9.
- Richards W. Hospitalization of children with status asthmaticus: a review. *Pediatrics* 1989; 84:111-8.
- Stein RT, Santana JCB. Terbutalina endovenosa contínua para asma aguda grave na infância. *J Pediatr (Rio J)* 1998;74:429-30.
- Decco ML, Neeno TA, Hunt LW, et al. Nebulized lidocaine in the treatment of severe asthma in children: a pilot study. *Ann Allergy Asthma Immunol* 1999;82:29-32.
- van Bever, Desager KN, Pauwels JH, et al. Aerosolized furosemide in wheezy infants: a negative report. *Pediatr Pulmonol* 1995;20:16-20.
- Guss S, Portnoy J. Methotrexate treatment of severe asthma in children. *Pediatrics* 1992;89:635-9.
- Levy B, Kitch B, Fanta C. Medical and ventilatory management of status asthmaticus. *Intens Care Med* 1998;24:105-17.
- Qureshi FA, Zaritsky A, Lakkis H. Efficacy of nebulized ipratropium in severe asthmatic children. *Ann Emerg Med* 1997; 29:205-11.
- Ciarallo L, Sauer A, Shannon MW. Intravenous magnesium therapy for moderate to severe pediatric asthma: results of a randomized, placebo-controlled trial. *J Pediatr* 1996;129:809-14.
- Ducharme FM, Davis M. Randomized controlled trial of ipratropium bromide and frequent low doses of salbutamol in the management of mild and moderate acute pediatric asthma. *J Pediatr* 1998;133:479-85.
- Fugisang G, Pedersen S, Borgström L. Dose-response relationships of intravenously administered terbutaline in children with asthma. *J Pediatr* 1989;114:315-20.
- Piva JP, Canani SF, Pitrez PM, Stein R. Asma aguda grave na criança. *J Pediatr (Rio J)* 1998;74:S59-S68.
- Sydow M, Crozier TA, Zielmann S, et al. High-dose intravenous magnesium sulfate in the management of life-threatening status asthmaticus. *Intensive Care Med* 1993;19:467-70.
- Skobeloff EM, Spivey WH, McNamara RM, et al. Intravenous magnesium sulfate for the treatment of acute asthma in the emergency department. *JAMA* 1989;262:1210-3.
- Noppen N, Vanmaele L, Impens N, et al. Bronchodilating effect of intravenous magnesium sulfate in acute severe bronchial asthma. *Chest* 1990;97:373-5.
- Okayama H, Aikawa T, Okayama M. Bronchodilating effect of intravenous magnesium sulfate in bronchial asthma. *JAMA* 1987;257:1076-80.



35. Pabon H, Monen G, Kisson N. Safety and efficacy of magnesium sulfate infusions in children with status asthmaticus. *Ped Emerg Care* 1994;10:200-3.
36. Devi PR, Kumar L, Singui SC, et al. Intravenous magnesium sulfate in acute severe asthma not responding to conventional therapy. *Indian Pediatr* 1997;34:389-97.
37. Martinez JMG. Severe asthma in pediatrics: treatment of acute crises. *Allerg Immunopathol* 1999;27:53-62.
38. Smith SR, Strunk RC. Acute asthma in the pediatric emergency department. *Pediatr Clin North Am* 1999;46:1145-65.
39. National Heart, Lung, and Blood Institute. Guidelines for the diagnosis and management of asthma. National Institutes of Health pub. n° 97-4051, Bethesda, MD; 1997.
40. Weiss KB, Gergen PJ, Hodgson. An economic evaluation of asthma in the United States. *N Engl J Med* 1992;326:862-6.
41. Sly RM. Changing asthma mortality. *Ann Allergy* 1994; 73:259-68.
42. Gouin S, Patel H. Utilization analyses of an observation unit for children with asthma. *Ped Emerg Care* 1999;15:79-83.
43. Stein RT, Canny GJ, Bohn DJ, Reisman JJ, Levison JB. Severe acute asthma in a pediatric intensive care unit: six years' experience. *Pediatrics* 1989; 83:1023-8.
44. Chapman KR, Kesten S, Szalai JP. Regular vs as-needed inhaled salbutamol in asthma control. *Lancet* 1994;343:1379-82.
45. Landau LI. Risk of developing asthma. *Pediatr Pulmonol* 1996;22:314-18.
46. Doerschug KC, Peterson MW, Dayton CS, Kline JN. Asthma guidelines: an assessment of physician understanding and practice. *Am J Respir Crit Care* 1999;159:1535-741.
47. Donovan CE, Finn PW. Immune mechanisms of childhood asthma. *Thorax* 1999;54:938-46.
48. Folkerts G, Busse W, Nijkamp, et al. Virus-induced airway hyperresponsiveness and asthma. *Am J Respir Crit Care Med* 1998;157:1708-20.
49. Jenkins MA, Hopper JL, Bowes, et al. Factors in childhood as predictors of asthma in adult life. *Brit Med J* 1994;309:90-3.
50. Jolicoeu LM, Boyer JG, Reeder CE, et al. Influence of asthma or allergies on the utilization of health care resources and quality of life of college students. *J Asthma* 1994;31:251-67.
51. Lewis S, Butland B, Strachan D. Study of aetiology of wheezing illness at age 16 in two national British birth cohorts. *Thorax* 1996;51:671-6.
52. Momas I, Dartiguena VE, Fauroux B, et al. Prevalence of asthma or respiratory symptoms among children attending primary schools in Paris. *Pediatr Pulmonol* 1998;26:106-12.
53. Piva JP, Amantéa S, Rosso A, Zambonato S, Maia TR, Giugno K. Terbutalina endovenosa em crianças. *J Pediatr (Rio J)* 1998; 74:441-6.
54. Santana JCB, Piva JP, Cunha LG, Célia LS, Vieira CE, Dullius KF. Broncodilatadores convencionais e drogas alternativas para o tratamento da crise de asma na infância: avaliação crítica. *R Med PUCRS* 1998;8:123-33.
55. Hill JM, Britton J. Effect of intravenous magnesium sulphate on airway calibre and airway reactivity to histamine in asthmatic subjects. *Br J Clin Pharmacol* 1996;42:629-31.
56. Mangat HS, D'Souza GA, Jacob MS. Nebulized magnesium sulphate versus nebulized salbutamol in acute bronchial asthma: a clinical trial. *Eur Respir J* 1998;12:341-4.
57. Nannini LJ, Hofer D. Effect of inhaled magnesium sulfate on sodium metabisulfite-induced bronchoconstriction in asthma. *Chest* 1997;111:856-61.
58. Geelhoed GC, Landau LI, LeSouëf PN. Predictive value of oxygen saturation in emergency evaluation of asthmatic children. *BMJ* 1998;297:395-6.
59. Mower WR, Sachs C, Nicklin E, et al. Pulse oximetry as a fifth pediatric vital sign. *Pediatrics* 1997;99:681-6.
60. Stephanopoulos DE, Monge R, Schell, et al. Continuous intravenous terbutaline for pediatric status asthmaticus. *Crit Care Med* 1998;26:1744-8.
61. Piva JP, Santana JCB, Menna Barreto SS. Insuficiência respiratória na criança. *J Pediatr (Rio J)* 1998;74 (supl. 1): S99-S112.
62. Souza LSF. Aerossolterapia na asma da criança. *J Pediatr (Rio J)* 1998;74:189-204.
63. Penna AC, Dawson KP, Manglick P, et al. Systemic absorption of salbutamol following nebuliser delivery in acute asthma. *Acta Paediatr* 1993;82:963-6.
64. Smith SR, Strunk RC. Acute asthma in the pediatric emergency department. *Pediatr Clin North Am* 1999;46:1145-65.

**Endereço para correspondência:**

Dr. João Carlos Santana  
Rua Farias Santos 47, conj. 304  
CEP 90670-150 - Porto Alegre, RS  
Fone fax: (51) 3331.3219  
E-mail: jocaped@aol.com