

UNIVERSIDADE FEDERAL DO RIO GRANDE DO SUL
PRÓ-REITORIA DE PESQUISA E PÓS-GRADUAÇÃO
FACULDADE DE MEDICINA
CURSO DE PÓS-GRADUAÇÃO EM MEDICINA: PEDIATRIA

ENSAIO CLÍNICO DO USO ENDOVENOSO PRECOCE
DE SULFATO DE MAGNÉSIO E DE SALBUTAMOL NA
CRISE DE
ASMA AGUDA GRAVE NA INFÂNCIA

BIBLIOTECA
FAMED/HCPA

JOÃO CARLOS BATISTA SANTANA

TESE DE DOUTORADO

T 1582

Porto Alegre, Rio Grande do Sul, Brasil.
2000

**UNIVERSIDADE FEDERAL DO RIO GRANDE DO SUL
PRÓ-REITORIA DE PESQUISA E PÓS-GRADUAÇÃO
FACULDADE DE MEDICINA
CURSO DE PÓS-GRADUAÇÃO EM MEDICINA: PEDIATRIA**

**ENSAIO CLÍNICO DO USO ENDOVENOSO PRECOCE
DE SULFATO DE MAGNÉSIO E DE SALBUTAMOL NA
CRISE DE
ASMA AGUDA GRAVE NA INFÂNCIA**

Autor:

JOÃO CARLOS BATISTA SANTANA

Orientador:

SÉRGIO SALDANHA MENNA BARRETO

**A apresentação desta tese é exigência do Curso de Pós-Graduação em
Medicina: Pediatria, da Universidade Federal do Rio Grande do Sul, para
obtenção do título de Doutor**

**Porto Alegre, Rio Grande do Sul, Brasil.
2000**

S232e

Santana, João Carlos Batista

Ensaio clínico do uso endovenoso precoce de sulfato de magnésio e salbutamol na crise de asma aguda grave na infância / João Carlos Batista Santana; orient. Sérgio Saldanha Menna Barreto. - Porto Alegre: UFRGS, 2000.
165f.: gráf. tab.

Tese (Doutorado) – Universidade Federal do Rio Grande do Sul. Faculdade de Medicina. Curso de Pós-Graduação em Medicina. Área de concentração: Pediatria.

Asma. 2. Estado asmático/prev. 3. Intervenção na crise. 4. Pneumopatias obstrutivas. 5. Criança. 6. Albuterol/admin. 7. Sulfato de magnésio/admin. 8. Ensaios controlados aleatórios. 9. Infusões endovenosas. I. Menna Barreto, Sérgio Saldanha. II. Título

C.D.D. 618.92238

C.D.U. 616.248(043.2)

Rosária Maria Lúcia Prenna Geremia/Bibliotecária
CRB10/196

MED

05300711

T

WS280 S232e 2000

[0328265] Santana, Joao Carlos Batista. Ensaio clínico do uso endovenoso precoce de Sulfato de Magnésio e de Salbutamol na crise de asma aguda grave na infância. 2000. 179 p. : il.

BIBLIOTECA
FAMED/HCPA

DEDICATÓRIA

Dedico este trabalho a **Laura e Artur**, pela compreensão, porque o leram antes de mim e até por terem me impedido de escrever mais. E obrigado por pensarem em nós.

SUMÁRIO

AGRADECIMENTOS

Algumas pessoas colaboraram diretamente com este trabalho, a quem sou particularmente grato: Dra. Luciane Cunha, Dra. Vanessa Martha, Dra. Ana Paula Miranda, Enf. Cláudia Hollas, Dr. Mário Wagner e Bibliotecária Rosária Geremia.

Outras são responsáveis por incentivos, orientações, idéias e inúmeras contribuições para a minha formação profissional e pessoal (Prof. Dr. Pedro Celiny Garcia, Prof. Dr. Délio Kipper, Prof. Dr. Paulo Einloft). Outras, ainda, iluminam a coexistência de dedicação e ciência (Profa. Dra. Themis Reverbel da Silveira e Prof. Dr. Renato Fiori). A todos eles meu reconhecimento. Sempre serão essenciais onde estiverem.

Determinadas pessoas têm marcado minha trajetória. São professores de vida. Foi e tem sido uma prazer conviver com seus ensinamentos, com seus exemplos, com suas angústias de produzir o melhor e com seus sorrisos e abraços. Um carinho largo para Professora Yolanda Lahude, Prof. Dr. Diogo Gomes de Souza, Prof. Dr. Luis Telmo Vargas e Dr. Dante Rossi.

Aos amigos, que continuam traçando comigo uma grande rota que vai do Colégio de Aplicação até Florianópolis, um forte abraço por tudo aquilo que já sabem. E um viva aos brilhos de Patrícia, Ricardo, Jaqueline, Gilvan, Cláudia, Mário, Iara, Flávio, Alayde, Sira, Beto's, Odete, Geraldo, Miriam, Alex, Suzi, Alexandre, Renata, Feijão, Nilza, Cristina e Joel.

Gostaria de agradecer também aos colegas de trabalho em UTIP do Hospital São Lucas e do Hospital Luterano, assim como às especiais companheiras de consultório.

SUMÁRIO

SUMÁRIO	v
LISTA DE ABREVIATURAS	vii
LISTA DE FIGURAS	viii
LISTA DE TABELAS	ix
RESUMO	xi
ABSTRACT	xiii
1. INTRODUÇÃO	01
1.1 Aspectos epidemiológicos	01
1.2 Aspectos clínicos	04
1.3 Aspectos laboratoriais	07
1.4 Classificação da asma	09
1.5 Tratamento convencional da asma aguda grave	12
1.5.1 Medidas gerais	12
1.5.2 Broncodilatadores beta-adrenérgicos	15
1.5.3 Corticosteróides	20
1.5.4 Anticolinérgicos	23
1.5.5 Metilxantinas	28
1.6 Fatores relacionados com a asma aguda em pacientes internados em UTI pediátrica	31
1.7 Fatores relacionados com a morbimortalidade da asma aguda grave	33
1.7.1 Dificuldade diagnóstica	33
1.7.2 Subestimação da gravidade da doença	35
1.7.3 Plano terapêutico inicial mal elaborado	37
1.7.4 Tratamento inadequado	38
1.7.5 Controle insuficiente da crise	52
1.8 Drogas alternativas no manejo da asma aguda grave	54
1.8.1 Salbutamol endovenoso	56
1.8.2 Sulfato de magnésio endovenoso	59
1.9 Justificativa ao estudo	64
2. OBJETIVOS	66

3. CASUÍSTICA E MÉTODOS	68
3.1 <i>Delineamento do estudo</i>	68
3.2 <i>Situação</i>	68
3.3 <i>Seleção de pacientes</i>	70
3.4 <i>Desfechos</i>	72
3.5 <i>Logística</i>	73
3.6 <i>Medidas e instrumentos</i>	77
3.7 <i>Variáveis do Estudo</i>	79
3.8 <i>Considerações éticas</i>	80
3.9 <i>Considerações estatísticas</i>	81
4. RESULTADOS	83
4.1 <i>Características gerais da amostra</i>	83
4.2 <i>Características clínicas dos pacientes amostrados</i>	87
4.3 <i>Controle dos sinais vitais dos pacientes amostrados</i>	91
4.4 <i>Valores laboratoriais dos pacientes amostrados</i>	92
4.5 <i>Efeitos adversos das drogas estudadas</i>	93
4.6 <i>Farmacoterapia antiasmática e tempo de tratamento</i>	94
4.7 <i>Evolução clínica</i>	95
5. DISCUSSÃO	97
5.1 <i>Limitações do estudo</i>	97
5.2 <i>A questão da eficácia</i>	100
5.3 <i>Características gerais e seleção da amostra</i>	101
5.4 <i>Características demográficas</i>	107
5.5 <i>Características clínicas dos pacientes amostrados</i>	112
5.6 <i>Controle dos sinais vitais dos pacientes amostrados</i>	120
5.7 <i>Valores bioquímicos dos pacientes amostrados</i>	126
5.8 <i>Valores gasométricos dos pacientes amostrados</i>	128
5.9 <i>Efeitos adversos das drogas estudadas</i>	131
5.10 <i>Farmacoterapia antiasmática e tempo de tratamento</i>	134
5.11 <i>Evolução clínica</i>	138
6. CONCLUSÕES	144
7. PERSPECTIVAS	147
8. ANEXOS	149
9. REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS	163

BIBLIOTECA
FAMED/HCPA

LISTA DE ABREVIATURAS

AMP.....	adenosina monofosfato
bpm	batimentos por minuto
cmH ₂ O.....	centímetro de água
CO ₂	dióxido de carbono
DNA.....	desoxirribonucleic acid – ácido desoxirribonucleico
Enferm	enfermaria
EUA	Estados Unidos da América
FEM	fluxo expiratório máximo
g.....	grama
HSL.....	Hospital São Lucas
IC.....	intervalo de confiança
IVAS	infecção de vias aéreas superiores
kg.....	quilograma
mEq.....	miliequivalentes
Mg.....	magnésio
ml.....	mililitro
mmHg.....	milímetro de mercúrio
mpm	movimentos por minuto
N.....	normal
NS	não significativo
OR	Odds Ratio - razão de chance
P	placebo
PaCO ₂	pressão arterial de dióxido de carbono
PaO ₂	pressão arterial de oxigênio
PUCRS	Pontifícia Universidade Católica do Rio Grande do Sul
RNA	ribonucleic acid - ácido ribonucleico
S	salbutamol
SaO ₂	saturação arterial de oxigênio
SM	sulfato de magnésio
UCEP.....	Unidade de Cuidados Especiais Pediátrica
UTIP.....	Unidade de Terapia Intensiva Pediátrica
VEF1	volume expiratório forçado no primeiro segundo
VN	via nebulização
VO	via oral
V/Q.....	ventilação/perfusão

LISTA DE FIGURAS

nº	legenda	página
1.1	Comparação da deposição de partículas aerossolisadas utilizando-se ou não espaçador	50
3.1	Fluxograma do atendimento da criança com asma aguda grave na UCEP-HSL-PUCRS nesse estudo	76
4.1	Seleção da amostra	85
4.2	Distribuição dos antecedentes familiares de asma, atopia e tabagismo (%) nos diferentes grupos	88
4.3	Distribuição dos locais de hospitalização prévia (%) nos diferentes grupos	89
4.4	Distribuição dos fatores desencadeantes das crises asmáticas (%) nos diferentes grupos	89
4.5	Distribuição das terapêuticas utilizadas por esses pacientes (%) antes da crise asmática nos diferentes grupos	90
4.6	Complicações clínicas das crianças com asma aguda grave de acordo com sua distribuição (%) nos diferentes grupos	95

BIBLIOTECA
FAMED/HCPA

LISTA DE TABELAS

n°	título	página
1.1	Diagnóstico diferencial da asma aguda na infância	04
1.2	Critérios de admissão da asma aguda grave em UTIP	07
1.3	Classificação clínica da asma	10
1.4	Fatores relacionados com a asma aguda em pacientes internados em UTI pediátrica	32
1.5	Fatores de risco de óbito devido a asma aguda	36
3.1	Desfechos clínicos considerados nesse estudo	72
3.2	Tratamento farmacológico convencional da asma aguda grave na infância: rotina de atendimento da UCEP-HSL-PUCRS	74
3.3	Tratamento farmacológico randomizado	74
3.4	Variáveis do estudo	79
4.1	Motivos de admissão na UCEP-HSL-PUCRS	83
4.2	Distribuição por idade e peso dos pacientes que utilizaram sulfato de magnésio, salbutamol e placebo	86
4.3	Distribuição por sexo dos pacientes que utilizaram sulfato de magnésio, salbutamol e placebo	87
4.4	Varição dos sinais vitais dos pacientes com asma aguda grave antes, durante e 1 hora após a administração endovenosa de sulfato de magnésio, salbutamol e placebo	91
4.5	Varição dos níveis plasmáticos de cálcio, potássio e magnésio de crianças com asma aguda grave antes e 1 hora após a administração endovenosa de sulfato de magnésio, salbutamol e placebo	92
4.6	Varição dos níveis de pH, PaCO ₂ e PaO ₂ nas gasometrias arteriais de crianças com asma aguda grave antes e 1 hora após a administração endovenosa de sulfato de magnésio, salbutamol e placebo	93

4.7	Quantificação da terapêutica convencional empregada nos pacientes que utilizaram sulfato de magnésio, salbutamol e placebo	94
4.8	Tempo de permanência no HSL-PUCRS, na UTIP-HSL-PUCRS e na UCEP-HSL-PUCRS entre os pacientes que utilizaram sulfato de magnésio, salbutamo e placebo	96
5.1	Características demográficas apresentadas em diferentes estudos envolvendo crianças com asma aguda	112
5.2	Características demográficas e clínicas das crianças com asma aguda grave distribuídas de acordo com os grupos testados	119
5.3	Características com diferenças estatisticamente significativas entre os grupos estudados durante ou após o uso das drogas testadas contra asma aguda grave na infância	142

RESUMO

Introdução:

Apesar dos avanços no tratamento intensivo, a asma tem se mantido com elevada morbimortalidade. Muitos episódios de asma aguda grave não respondem adequadamente à terapêutica convencional (oxigênio, drogas beta-2 adrenérgicas por nebulização e corticosteróides), quando deve ser considerado o emprego de terapêuticas alternativas, endovenosas, como o sulfato de magnésio e o salbutamol.

Objetivo

Estudar a eficácia do uso endovenoso precoce de sulfato de magnésio e de salbutamol no tratamento de crianças hospitalizadas por asma aguda grave.

Casuística e métodos:

Ensaio clínico, intervencionista, randomizado, duplo-cego, placebo-controlado. A amostra selecionada foi de crianças > 2 anos, admitidas na UCEP-HSL-PUCRS por asma aguda grave. Todas receberam terapêutica convencional para a obstrução brônquica e, de forma aleatória, foram divididas em 3 grupos, recebendo, por via endovenosa, SM: sulfato de magnésio (50 mg/Kg), S: salbutamol (1 microg/kg/min) ou P: placebo, volume equivalente de solução salina. Em todas as crianças foram monitorados sinais vitais, níveis séricos de cálcio, potássio, magnésio e gasometria arterial, antes e 1 hora após a infusão das drogas testadas.

Resultados:

Utilizou-se uma amostra de 50 indivíduos, com uma média de idade de 4,5 anos, sendo 53% do sexo feminino. Os 3 grupos randomizados não mostraram diferenças estatisticamente significativas entre si considerando características demográficas, antecedentes pessoais e familiares associados com a asma e condições clínicas (fisiológicas e laboratoriais) presentes antes da administração das drogas.

No grupo que usou SM, alguns efeitos ocorreram durante a infusão da droga (aumento da PAs) e após 1 hora do seu uso (elevação do magnésio, $p < 0,001$; normalização do pH e PaCO_2 na gasometria arterial). No grupo que usou S, alguns efeitos ocorreram durante a sua infusão (diminuição da FR, $p = 0,05$; aumento da PAs, $p = 0,01$) e após 1 hora (diminuição da FR, $p = 0,02$; normalização dos valores da gasometria arterial ($p < 0,004$); diminuição do potássio, $p = 0,009$). Neste grupo também houve diminuição da quantidade de nebulizações com drogas beta-2 adrenérgicas ($p = 0,009$), do número de nebulizações por dia de hospitalização ($p < 0,001$) e do tempo de oxigenoterapia ($p = 0,04$) em relação ao grupo placebo. No grupo placebo, a acidose respiratória foi significativamente mais persistente que nos demais grupos ($p < 0,001$).

Os efeitos adversos das drogas estudadas foram pouco frequentes. Não houve diferença estatisticamente significativa em relação ao tempo de hospitalização entre os grupos estudados. Considerando todos os indivíduos estudados, 10% necessitaram ventilação mecânica e todos tiveram alta hospitalar.

Conclusões:

O sulfato de magnésio e o salbutamol parecem ser drogas seguras e eficazes na asma grave na infância, constituindo-se em terapêuticas alternativas, especialmente para os casos mais resistentes ao tratamento convencional. O uso precoce e endovenoso dessas drogas, especialmente do salbutamol, pode levar a resolução mais rápida da crise e garantir um melhor prognóstico.

UCEP-HSL-PUCRS: Unidade de Cuidados Especiais Pediátricos do Hospital São Lucas da Pontifícia Universidade Católica do Rio Grande do Sul; SM: sulfato de magnésio; S: salbutamol; P: placebo; PAs: pressão arterial sistólica; FR: frequência respiratória

Palavras-chaves: asma, estado asmático, pneumopatias obstrutivas, criança, albuterol, sulfato de magnésio, ensaios controlados, infusões endovenosas.

ABSTRACT

Introduction

Despite advances in intensive care, asthma still has a high rate of morbidity and mortality. Many episodes of asthma do not respond to conventional therapy (oxygen, beta-2 agonists by inhalation, and corticosteroids). In these cases the use of alternative intravenous therapy should be considered, such as magnesium sulphate and salbutamol.

Objective

To study the efficacy of the early use of IV magnesium sulphate and salbutamol in the treatment of children with severe acute asthma.

Methods

A randomized, double-blind, placebo-controlled clinical trial was done, consisting of 186 children with severe acute asthma exacerbation admitted to the emergency department in São Lucas Hospital. An intravenous magnesium sulphate (MS) infusion of 50mg/kg, an intravenous salbutamol (S) infusion of 1 microg/kg/min, or an equivalent volume of saline solution was administered to randomly assigned children in each group. All children received conventional therapy for bronchial obstruction. Pulse rates, systolic blood pressure, blood gases, blood levels of calcium, potassium and magnesium were measured at baseline and 1 hour after infusion.

Results

The sample consisted of 50 children, mean age 4.5 year-old, 53% female. The three groups did not differ significantly in age, gender, personal and family previous history, and clinical conditions at the beginning of the study. Subjects in group "MS" had significant decreases in systolic blood pressure ($p=0.003$) during drug infusion. Significant increases in magnesium level ($p<0.001$), pH and PaCO₂ normalization were observed at 1 hour.

The salbutamol group “S” had significant reduction in respiratory rate ($p=0.05$) and increased blood pressure ($p=0.003$) during drug infusion. At 1 hour, significant reduction in respiratory rate ($p=0.02$), normalization of blood gases ($p<0.004$), and decreased potassium level ($p=0.009$) were noted. This group also presented reduction in the frequency of beta-2 inhalations ($p=0.009$), frequency of inhalations per day in hospital ($p<0.001$), and oxygen therapy utilization ($p=0.04$) when compared to the placebo group.

Subjects in the placebo (“P”) had significantly more respiratory acidosis compared to the other two groups ($p<0.001$). No significant side effects were observed. There was no significant difference in the length of hospitalization among the studied groups. Mechanical ventilation was required in 10% ($n=5$) of all subjects.

Conclusions

Magnesium sulphate and salbutamol appear to be safe and effective treatment for severe acute asthma in children, and may benefit children not responding to conventional therapy. The early use of intravenous therapy, especially salbutamol, may lead to a faster resolution of the asthma exacerbation and a better prognosis.

Key-words: asthma, status asthmaticus, obstructive pneumopathies, children, albuterol, magnesium sulphate, controlled trial, endovenous infusions.

1 INTRODUÇÃO

"Aquele que começa uma investigação repleto de certezas acabará terminando cheio de dúvidas. Mas, aquele que começa com dúvidas poderá terminar com algumas certezas."

Francis Bacon

Aspectos epidemiológicos

A asma é a mais comum doença inflamatória crônica que afeta as crianças, comprometendo as vias aéreas inferiores de indivíduos susceptíveis a uma variedade de estímulos, sejam eles genéticos, imunológicos, ambientais e/ou inflamatórios crônicos. Verdadeiramente, a asma foi aceita como uma doença inflamatória nos últimos 5 a 10 anos. Ainda que tenham sido identificados diversos mediadores envolvidos na cascata inflamatória, como citocinas, macrófagos, mastócitos, eosinófilos e outros, ainda são desconhecidas quais seriam as ações antiinflamatórias que causariam um determinado efeito terapêutico. Clinicamente, tem se considerado a asma como uma desordem que se caracteriza por ataques de dispnéia ou sibilância e variáveis graus de obstrução de vias aéreas, com prognóstico dependente do grau de obstrução e da hiperresponsividade das vias respiratórias (NATIONAL HEART, LUNG, AND BLOOD INSTITUTE, 1997; GEORGITIS, 1999; APTER et al, 1989; BROWNE et al, 1997; BOULET et al, 1994; CHATKIN et al, 1999; GERGEN et al, 1988; GERGEN, 1990; VIRANT & SHAPIRO, 1999a; VIRANT & SHAPIRO, 1999b; BARNES & WOOLCOCK, 1999).

A prevalência da asma na infância tem aumentado muito nos países industrializados nas últimas décadas. Evidentemente, a elevação dessas taxas muito se deve a uma quantidade maior de diagnósticos, especialmente quando são considerados os casos de sibilância sintomática. Além disso, a melhor compreensão da sua fisiopatologia, o aumento no número de agentes usados no combate à doença e a divulgação das recomendações das associações internacionais de estudos sobre essa enfermidade, colaboraram com o manejo clínico desses pacientes e com a sua qualidade de vida (CHATKIN et al, 1999; KEELEY & SILVERMAN, 1999).

Na Suécia, entre 1981 e 1994, para crianças de 6 a 16 anos, a prevalência de asma se elevou de 3,7% a 6,8%. Nos Estados Unidos da América (EUA), anualmente, entre 14 e 15 milhões de pessoas são afetadas por asma aguda, sendo que 4,8 milhões são crianças. Estas pessoas contribuem com 100 milhões de dias de restrições de atividades, 470 mil hospitalizações e pouco mais de 5 mil óbitos. Apesar da produção de medicações profiláticas e dos grandes avanços no tratamento intensivo da asma, a sua morbimortalidade tem permanecido elevada. Entre 1980 e 1993, houve um aumento em 28% nas hospitalizações por essa doença na faixa de 0 a 24 anos. No mesmo período, a taxa de mortalidade dobrou para 3,2/milhão de crianças entre 5 e 14 anos, permanecendo alta na faixa de 15 e 24 anos, cerca de 5,2/milhão (CENTER FOR DISEASE CONTROL AND PREVENTION, 1995; NATIONAL HEART, LUNG, AND BLOOD INSTITUTE, 1997; STEPHANOPOULOS et al, 1998; SLY, 1994; CIARALLO et al, 1996; WEISS et al, 1992; KEELEY & SILVERMAN, 1999, SMITH & STRUNK, 1999).

Os dados brasileiros referentes à epidemiologia da asma são pouco conhecidos. Um estudo realizado no Rio Grande do Sul, analisando o período de 1970 a 1992, verificou que, na faixa etária entre 3 e 39 anos, a asma havia sido responsável por 0,28% dos óbitos e, na faixa entre 5 e 19 anos, o índice era de 0,29%, com uma média de 5,1 mortes anuais por esse motivo (CHATKIN et al, 1999). Outro recente estudo, em Porto Alegre, acompanhando adolescentes escolares de 10 a 18 anos, encontrou uma prevalência de asma cumulativa (ocorrência em algum período da vida) de 42,5% e de asma ativa (nos últimos 12 meses), de 22% (FIORE & FRITSCHER, 2000).

O custo estimado para o tratamento da asma, que em 1990 era de 6,2 bilhões de dólares/ano ou pouco mais de 1% do orçamento da área da saúde nos EUA, segundo diversas estimativas, não tem se mostrado suficiente em função da elevação da morbidade da doença. O custo médio anual por pessoa varia muito de país para país, sendo de 640 dólares nos EUA, 1315 na Suécia e 2879 na Espanha. Além disso, quanto maior for a gravidade das crises, muito maiores serão os custos, especialmente, os diretos. Na Espanha, por exemplo, o custo médio anual com doentes acometidos de asma grave é de 6393 dólares (CENTER FOR DISEASE CONTROL AND PREVENTION, 1995; NATIONAL HEART, LUNG, AND BLOOD INSTITUTE, 1997; SERRA-BATTLES et al, 1998; STEPHANOPOULOS et al, 1998; SLY, 1994; CIARALLO et al, 1996; WEISS et al, 1992).

BIBLIOTECA
FAMED/HCPA

Aspectos clínicos

A asma pode ter início nos primeiros meses de vida, porém, devido as muitas afecções respiratórias que comprometem a criança nessa faixa etária, o seu diagnóstico é muito difícil. A tabela 1 ilustra os principais diagnósticos diferenciais de asma na infância.

Tabela 1:
Diagnóstico diferencial da asma aguda na infância.

- | | |
|---------------------------------------|-----------------------------------|
| ◆ infecções de vias aéreas superiores | ◆ insuficiência cardíaca esquerda |
| ◆ infecções de vias aéreas inferiores | ◆ anomalias traqueobrônquicas |
| ◆ aspiração de corpo estranho | ◆ massas mediastinais |
| ◆ aspiração recidivante | ◆ imunodeficiências |
| ◆ displasia broncopulmonar | ◆ síndrome de Loeffler |
| ◆ anomalias vasculares | ◆ tuberculose |
| ◆ fibrose cística | ◆ toxocaríase |

Referência: adaptação do II CONSENSO BRASILEIRO NO MANEJO DA ASMA, 1998.

As manifestações clínicas do doença são decorrentes de características relacionadas à cronicidade da asma, tais como (i) obstrução ao fluxo aéreo reversível espontaneamente ou com tratamento, (ii) inflamação, (iii) aumento da reatividade das vias aéreas a uma variedade de estímulos e (iv) episódios recidivantes de sibilância, dispnéia, aperto no peito e tosse, particularmente noturna e matinal (NATIONAL HEART, LUNG, AND BLOOD INSTITUTE, 1997; II CONSENSO BRASILEIRO NO MANEJO DA ASMA, 1998; SOLÉ et al, 1998).

A asma na infância parece ter dois principais padrões clínicos evolutivos: (i) remissão dos sintomas na idade pré-escolar e (ii) persistência de asma na infância. No primeiro grupo, são incluídas as crianças que têm o primeiro episódio de obstrução brônquica relacionado à bronquiolite viral e não possuem antecedentes familiares da doença, nem história pessoal de atopias. Em geral, mesmo com discretos sinais subseqüentes de asma, estas crianças podem ter resultados prejudicados nas provas de função pulmonar e algum grau de hiperresponsividade de vias aéreas. No segundo grupo, as crianças têm história pessoal de alergias, relacionados com eczema, antecedentes familiares de asma e exposição a aeroalergenos e fumaça de cigarro. Em geral, desenvolvem sintomas mais tardiamente na infância, os quais persistem até a idade adulta (WARNER et al, 1998).

O diagnóstico de asma deve ser fundamentado nos antecedentes clínicos, no exame físico e, em alguns casos, nos testes laboratoriais. As principais manifestações seriam dor ou desconforto torácicos, respiração curta, tosse, sibilos e produção de secreção em vias aéreas inferiores, associadas ou não com rinite, sinusite, polipose nasal e dermatite atópica ou eczematosa. Na intercrise, os sinais são pouco expressivos. A obstrução brônquica é caracterizada por presença de hiperexpansão pulmonar, uso de musculatura acessória, visualização de ombros encurvados ou peito escavado e presença de sibilância. Alguns sinais clínicos também podem facilitar o diagnóstico, como é o caso da ausculta pulmonar com murmúrio vesicular reduzido e da expiração mais prolongada (II CONSENSO BRASILEIRO NO MANEJO DA ASMA, 1998; WARNER et al, 1998; SHAH et al, 1999; CHANG, 1999; VIEIRA et al, 1998; SANTANA et al, 1997).

Como a asma brônquica é caracterizada por manifestações que variam conforme o grau de obstrução das vias aéreas, as reações clínicas são próprias de cada indivíduo. Às vezes, pequenos desconfortos respiratórios podem representar grave broncoconstrição e, opostamente, uma marcada dificuldade respiratória pode ser conseqüência de uma pequena obstrução das vias aéreas. O desaparecimento dos sibilos após a sua existência, com permanência da dispnéia, entre outras manifestações clínicas, pode representar o aumento do grau de obstrução respiratória (II CONSENSO BRASILEIRO NO MANEJO DA ASMA, 1998; SEARS et al, 1991; WOOLCOCK, 1993; DeNICOLLA, 1994., SEARS et al, 1991; KERSTJENS et al, 1992).

Santana e colaboradores, observaram que a apresentação clínica da asma aguda em crianças hospitalizadas em UTIP era composta por dispnéia (97%), uso da musculatura acessória (97%), sibilância (95%), cianose (23%), disfunção da fala (16%) e tosse (10%), concordando com as principais descrições de asma grave na infância (SANTANA et al, 1997). Outros sinais de sofrimento respiratório seriam dificuldade de falar ou deglutir associados à sensação de falta de ar, tiragens intercostais, batimento de asa nasal e alteração do nível de consciência (HELFAER et al, 1999; GERBASE & PALOMBINI, 1994; MARTIN et al, 1995; SHAH et al, 1999; CHANG, 1999; SMITH & STRUNK, 1999).

A utilização do pulso paradoxal para avaliação da gravidade da asma na infância continua sendo uma prática controversa. Certos autores referem que a presença de pulso paradoxal (aumento de 10 mmHg na pressão arterial sistólica entre a inspiração e a

expiração) correlaciona-se diretamente com a gravidade da doença. A pesquisa do pulso paradoxal não tem sido uma prática comum em nenhuma parte do mundo (CANNY et al, 1989; KNOWLES & CLARK, 1973; REBUCK & TOMARKEN, 1975; STEIN et al, 1992; HELFAER et al, 1999).

A tabela 2 apresenta os critérios para admissão dos pacientes asmáticos em unidades de terapia intensiva pediátrica.

Tabela 1.2:
Critérios de admissão da asma aguda grave em UTIP.

- ❖ história de crises recorrentes de asma aguda grave, necessitando internação prévia, uso diário de broncodilatadores e corticosteróides para controlar sintomas e falha de resposta à terapia de rotina;
- ❖ uso de musculatura respiratória acessória ou exaustão respiratória óbvia;
- ❖ parada cardiorrespiratória;
- ❖ pulso paradoxal maior que 18 mmHg em adolescentes ou 10 mmHg em crianças menores;
- ❖ alteração de consciência;
- ❖ cianose;
- ❖ interrupção da fala;
- ❖ grave hiperexpansão torácica;
- ❖ pneumotórax ou pneumomediastino;
- ❖ volume expiratório forçado no primeiro segundo menor que 20% do valor predito, com pouca ou nenhuma resposta ao tratamento instituído;
- ❖ hipoxemia, PaO₂ menor que 60 mmHg;
- ❖ hipercapnia, PaCO₂ maior que 40 mmHg em presença de dispnéia e sibilos;
- ❖ acidose metabólica;
- ❖ toxicidade de drogas utilizadas, como aminofilina e sedativos;
- ❖ anormalidades eletrocardiográficas

Referência: modificado de DeNICOLLA et al, 1994 e HELFAER et al, 1999.

Aspectos laboratoriais

Nos casos de asma aguda grave, a maioria dos autores tem referido que os exames complementares devam ser criteriosamente solicitados. Geralmente, nas situações de crise,

são pedidos hemograma, gasometria arterial e radiografia de campos pulmonares. Em geral, as condutas médicas inicialmente instituídas não são modificadas em função dos resultados dos exames complementares (SANTANA et al, 1997).

O hemograma não é específico. A presença de leucocitose pode ser um achado comum na asma aguda, especialmente, nos casos mais graves, e isso se deve à mobilização rápida da população marginal de leucócitos. Por sua vez, a anemia também ocorre freqüentemente. O maior problema é que a diminuição da hemoglobina, responsável pelo transporte de oxigênio, colabora para o agravamento das condições hipoxêmicas apresentadas por esses pacientes (FAILACE, 1995).

A gasometria arterial pode ser útil em determinadas fases da crise asmática. Vários estudos têm demonstrado que a obstrução das vias aéreas pode resultar em ventilação e perfusão inadequadas, causando trocas gasosas anormais. Com isso, precocemente, ocorre hipoxemia, hipocapnia e alcalose mista. Por outro lado, quando a PaCO_2 se encontra com níveis normais ou aumentados, deve-se pensar em obstrução respiratória grave e, conseqüentemente, em insuficiência respiratória. A elevação da PaCO_2 ocorre quase paralelamente com a diminuição de oxigênio alveolar. Essa hipoxemia pode produzir hipertensão pulmonar, maior broncoconstrição e diminuição da oferta de oxigênio aos tecidos em face do maior consumo miocárdico. Os casos mais graves acompanham-se de acidemia e aumento do lactato sérico (II CONSENSO BRASILEIRO NO MANEJO DA ASMA, 1998; SAUNDER, 1989; VASSALO et al, 1994; SANTANA et al; PIVA et al, 1998b).

A radiografia de campos pulmonares na criança com asma aguda tem como principal objetivo excluir outras causas de sibilância. Em geral, essa radiografia revela hiperinsuflação pulmonar (decorrente do aumento do volume residual e da capacidade residual funcional), infiltrado intersticial, atelectasias e pneumotórax (II CONSENSO BRASILEIRO NO MANEJO DA ASMA, 1998; SAUNDER, 1989; SANTANA et al, 1997).

BIBLIOTECA
FAMED/HCPA

Classificação da asma

Durante muito tempo, a asma era classificada em intrínseca ou extrínseca, conforme os fatores etiológicos envolvidos, ou seja, em função da existência ou não de hipersensibilidade na gênese da doença. Essa classificação sempre foi considerada limitada e sofreu diversas modificações.

Nos últimos anos, surgiram classificações mais operacionais e práticas, especialmente baseadas em aspectos clínicos. Uma classificação objetiva pode ser facilitadora para se estabelecer um plano adequado de tratamento do paciente. A classificação sugerida pelo II Consenso Brasileiro no Manejo da Asma estabelece quatro grupos de pacientes que, divididos de acordo com a sua gravidade, classifica a asma em leve intermitente, leve persistente, moderada persistente e severa persistente, como pode ser visto na tabela 3 (II CONSENSO BRASILEIRO NO MANEJO DA ASMA, 1998).

Tabela 3:
Classificação clínica da asma.

Asma intermitente leve

Sintomas intermitentes: duas ou menos vezes por semana.
Exacerbações breves: de algumas horas a poucos dias, com intensidade variável.
Sintomas noturnos pouco frequentes: menos de duas noites por mês.
Não necessita de medicação diária, apenas de beta-2 adrenérgico de curta duração sob demanda.
Função pulmonar normal entre as crises. VEF₁ ou FEM \geq 80% e variabilidade \leq 20% do valor referência.

Asma persistente leve

Sintomas leves, porém, frequentes: mais de duas vezes por semana, mas, não diários.
As exacerbações podem afetar as atividades diárias e o sono.
Sintomas noturnos: mais de duas noites por mês.
Necessita de medicação diária para controlar a doença.
Função pulmonar VEF₁ ou FEM \geq 80% e variabilidade entre 20-30% do valor referência.

Asma persistente moderada

Sintomas diários.
As exacerbações podem afetar as atividades diárias e o sono.
Sintomas noturnos frequentes: mais de uma vez por semana.
Necessidade diária de dois medicamentos: corticosteróides inalados e beta-2 adrenérgico de longa duração e necessidade de medicação de resgate (beta-2 de curta duração).
Função pulmonar VEF₁ ou FEM $>$ 60%, mas, $<$ 80% e variabilidade $<$ 30% do valor referência.

Asma persistente grave

Sintomas contínuos.
As exacerbações são frequentes.
Sintomas noturnos frequentes.
Atividade física limitada pelos sintomas da asma.
Necessidade diária de altas doses de corticosteróides inalados, beta-2 adrenérgico de longa duração e corticosteróides por via oral.
Pacientes com asma de risco vital.
Função pulmonar VEF₁ ou FEM $<$ 60% e variabilidade $>$ 30% do valor referência.

Fonte: adaptação do CONSENSO BRASILEIRO NO MANEJO DA ASMA, II, 1998.
VEF₁: volume expiratório forçado em 1 segundo; FEM: fluxo expiratório máximo;

A presença isolada de qualquer uma das características descritas é suficiente para enquadrar determinado paciente em um dos grupos. Como a enfermidade tem uma evolução muito variável, esse mesmo paciente pode posicionar-se em diferentes níveis ao longo do tempo. Devido a esse aspecto, a atual classificação clínica utiliza a figura de uma escada, sendo que cada degrau é formado por diferentes graus de intensidade da doença.

Da mesma forma, independente da intensidade das manifestações da asma durante um determinado período de tempo, os pacientes podem apresentar exacerbações leves, moderadas ou graves, que também é uma maneira prática de classificar a doença.

Os episódios agudos leves estão associados com presença de tosse e sibilância audível, porém, sem disfunção respiratória mais grosseira, cianose, taquipnéia ou incapacidade de atividades normais. A criança é capaz de pronunciar frases nos intervalos das respirações.

Os episódios moderados associam-se também com uso de musculatura acessória e taquipnéia. A criança é incapaz de deambular ou falar mais do que cinco palavras entre as respirações. Muitos desses pacientes só apresentam melhora dos sintomas após o uso oral de corticosteróides.

Os episódios mais graves relacionam-se com a presença de cianose, disfunção respiratória acentuada, retrações subcostais e pobre resposta às nebulizações com drogas beta-2 adrenérgicas. A sibilância pode não ser tão óbvia, o que também pode significar piora clínica e franca insuficiência respiratória. Em geral, a criança só consegue pronunciar três palavras entre as respirações e, mesmo assim, se estiver sentada ou deitada. O tratamento da crise deve ser imediato e agressivo (NATIONAL HEART, LUNG, AND BLOOD INSTITUTE, 1997; II CONSENSO BRASILEIRO NO MANEJO DA ASMA, 1998; WARNER et al, 1998; VIEIRA et al, 1998; KWONG & JONES, 1999).

Terapêutica convencional da asma aguda grave

1.5.1

Medidas gerais

BIBLIOTECA
FAMED/HCPA

A maior parte dos autores tem referido que o tratamento da asma aguda muito grave deve ser realizado por equipe multiprofissional organizada, experiente e capacitada para atender situações como falência respiratória e ressuscitação cardiopulmonar e cerebral. Assim, a antecipação e a prevenção dessas situações devem ser as metas de todo o tratamento intensivo antiasmático. Alguns indicadores de obstrução grave de vias aéreas com risco de parada cardiopulmonar em crianças devem ser observados, especialmente, alterações de consciência, acidose, hipoxemia grave ($\text{PaO}_2 < 60 \text{ mmHg}$), PaCO_2 normal ou elevado, taquicardia, bradicardia, taquipnéia, fadiga, ausência de murmúrio vesicular e incapacidade de completar uma sentença entre os movimentos respiratórios (PIVA, 1998b, II CONSENSO BRASILEIRO NO MANEJO DA ASMA, 1998).

Quando o paciente asmático é admitido em unidade de observação ou em UTIP, as primeiras atitudes a serem tomadas visam garantir a permeabilidade das vias aéreas, a ventilação e a circulação. A monitoração eletrônica não invasiva dos sinais vitais deve ser rapidamente instalada, assim como a verificação de frequência cardíaca, frequência respiratória, pressão arterial, temperatura axilar e diurese desse paciente. As medidas gerais nos casos agudos, possivelmente, sejam tão importantes quanto os suportes

farmacológico e ventilatório. Algumas condutas, como hidratação e uso de oxigenoterapia, devem ser realizadas logo no início do tratamento. As primeiras medidas terapêuticas visam corrigir a hidratação, diminuir a acidose e combater a hipoxemia. (DeNICOLLA et al, 1994; SAUDER, 1989; PETERS & MELLO, 1998).

A asma pode ser caracterizada como uma doença inflamatória com hiperresponsividade persistente das vias aéreas. Assim, a terapêutica empregada deve ser direcionada contra esta inflamação, tentando otimizar a função pulmonar. Atualmente, considera-se que o manejo do paciente com asma aguda necessita maior ação contra a resposta inflamatória das vias aéreas do que contra os fenômenos broncoespásticos isoladamente (BUIST & VOLLMER, 1990).

O tratamento farmacológico recomendado para os casos de asma aguda grave são oxigênio, drogas beta-2 adrenérgicas por nebulização e corticosteróides endovenosos, podendo-se fazer uso de drogas adjuvantes, como brometo de ipratrópio por nebulização, aminofilina endovenosa e drogas beta-2 adrenérgicas endovenosas de uso contínuo. Essa terapêutica antiasmática básica é reconhecida universalmente, embora existam controvérsias referentes ao momento do uso, às doses, à posologia e à toxicologia das metilxantinas, do brometo de ipratrópio e do salbutamol endovenoso (PETERS & MELLO, 1998; II CONSENSO BRASILEIRO NO MANEJO DA ASMA, 1998; SMITH & STRUNK, 1999).

A farmacoterapia contra a asma grave pode ser dividida em drogas de primeira e de segunda linha. No primeiro caso, encontraríamos os agentes beta-2-adrenérgicos e os corticosteróides e, na segunda classificação, os anticolinérgicos (brometo de ipratrópio) e as xantinas (II CONSENSO BRASILEIRO NO MANEJO DA ASMA, 1998; BOHN et al, 1984; BURGESS et al, 1994; DAUGBJERG et al, 1993; GEDDES, 1992; HELFAER et al, 1999; KERSTJENS et al, 1992; RICHARDS, 1989).

O primeiro passo fundamental para o tratamento da obstrução brônquica grave deve ser a oxigenoterapia já que esta é uma situação essencialmente hipoxêmica. O defeito primário responsável pela hipoxemia na asma grave é a alteração na relação ventilação-perfusão (V/Q), de tal maneira que as concentrações do oxigênio no ar inspirado devam ser aumentadas até que a PaO₂ e a SaO₂ atinjam níveis normais. Quando as concentrações da fração inspirada de oxigênio forem muito elevadas pode haver piora da desigualdade V/Q e do grau de *shunt*¹ intrapulmonar, seja por vasoconstrição hipóxica ou por atelectasias. A correção da hipoxemia deverá melhorar a oferta tecidual e reduzir a hipertensão pulmonar. O oxigênio, por si só, é uma droga que pode funcionar como broncodilatadora e evitar os pequenos decréscimos de PaO₂ decorrentes do uso de drogas beta-2-adrenérgicas (II CONSENSO BRASILEIRO NO MANEJO DA ASMA, 1998).

Simultaneamente, estes pacientes têm que receber grandes quantidades de fluidos endovenosos, ainda que a hidratação mais agressiva não esteja recomendada para crianças

¹ O termo *shunt* está consagrado no meio médico, especialmente em Cardiologia e Pneumologia; poderia ser traduzido por desvio.

mais velhas. Muitos deles apresentam desidratação leve ou moderada em função do metabolismo aumentado e pela mínima ingesta de água, fazendo com que as secreções mucosas fiquem mais espessas e formem verdadeiros tampões bronquiolares. Nos casos mais graves, pode ocorrer liberação de hormônio antidiurético, promovendo maior retenção de água, especialmente, no espaço intersticial. Além disto, entre os pacientes que necessitam ventilação mecânica, a pressão positiva diminui retorno venoso, débito cardíaco e, conseqüentemente, fluxo sangüíneo cerebral. Considerando todos estes aspectos, a hidratação endovenosa desses pacientes está sempre indicada, mas, com cuidados gerais e monitorização de balanço hídrico e valores bioquímicos (NATIONAL HEART, LUNG, AND BLOOD INSTITUTE, 1997; II CONSENSO BRASILEIRO NO MANEJO DA ASMA, 1998; DeNICOLLA et al, 1994; SAUDER, 1989).

1.5.2.

Broncodilatadores beta-adrenérgicos

Os simpaticomiméticos têm sua ação broncodilatadora reconhecida há mais de um século e, ainda hoje, o tratamento da obstrução brônquica se baseia na utilização dessas drogas. Há vários anos, o tratamento clássico de urgência era feito com adrenalina ou terbutalino, ambos por via subcutânea. Mais recentemente, as pesquisas facilitaram o surgimento de drogas sintéticas simpaticomiméticas mais específicas, com menos efeitos adversos e, portanto, mais seguras, como as beta-2 adrenérgicas (STEPHANOPOULOS et al, 1997; STEIN & SANTANA, 1998).

Diferentes estudos descreveram que a reversão do broncoespasmo ocorre por estimulação dos receptores beta-2 adrenérgicos, promovendo, então, o relaxamento da musculatura lisa na árvore brônquica, no músculo ciliar e na musculatura dos vasos sanguíneos. Conseqüentemente, as drogas beta-2 adrenérgicas provocam rápida broncodilatação, estimulam o transporte mucociliar e modulam a liberação de mediadores inflamatórios dos mastócitos. Além disso, colaboram com o aumento da contratilidade diafragmática (II CONSENSO BRASILEIRO NO MANEJO DA ASMA, 1998; RUBIN et al, 1990; ERNST et al, 1993; RICHARDS, 1989; STEIN et al, 1989; DeNICOLLA, 1994; STEIN & SANTANA, 1998; STEIN, 1989; VIRANT, 1999a; FUSIGANG, 1989).

O beta-receptor é composto por sete domínios inseridos na membrana celular, dispostos em círculo, e alças extra e intracelulares. Os beta-2 adrenérgicos de curta duração estimulam domínios alcançados externamente, enquanto os de longa duração penetram na membrana para estimular lateralmente o receptor e, por isso, têm início retardado de ação. O beta-receptor se acopla à proteína G e essa ligação faz com que a subunidade alfa daquela proteína ative a adenilciclase e a produção de AMP cíclico. Este ativa a proteína quinase A, responsável pela maioria dos efeitos celulares do beta-receptor (II CONSENSO BRASILEIRO NO MANEJO DA ASMA, 1998).

Os agentes beta-2 adrenérgicos seletivos (albuterol ou salbutamol, terbutalino, metaproterenol, isoetarine, fenoterol, bitolterol, pirbuterol, salmeterol) são mais utilizados contra a obstrução brônquica do que as drogas não seletivas (isoproterenol, adrenalina,

efedrina). A preferência pelo emprego daquelas drogas ocorre porque apresentam uma quantidade menor de efeitos adversos, especialmente hipertensão arterial, taquicardia e outras arritmias, tremores, ansiedade, irritabilidade, insônia, retenção urinária, hipocalcemia e morte súbita. (II CONSENSO BRASILEIRO NO MANEJO DA ASMA, 1998; DeNICOLLA et al, 1994; ERNST et al, 1993).

Alguns autores têm procurado demonstrar que o uso da droga beta-2 adrenérgica deveria ser, preferencialmente, por via inalatória, a qual produziria resultados semelhantes àqueles atingidos por via endovenosa. Os efeitos broncodilatadores alcançados através da via inalatória parecem ser mais persistentes quando as doses utilizadas são maiores e os intervalos de administração, menores. O tempo de uso da droga é variável, não devendo ser interrompida até que se observe melhora clínica (BURGESS et al, 1994; DAUGBJERG et al, 1993).

Diversos estudos têm demonstrado a eficácia e a segurança do uso de doses elevadas e freqüentes das drogas beta-2 adrenérgicas nas crises de asma aguda. A dose inicial preconizada de fenoterol é de 0,15 mg/Kg, podendo atingir um máximo de 5 mg/dose ou 20 gotas, diluídos em 3 a 4 ml de soro fisiológico, com fluxo de oxigênio entre 6 e 8 litros por minuto. Alguns autores levantaram a possibilidade do soro fisiológico puro, que algumas vezes é usado nas nebulizações, ser capaz de causar hiperreatividade brônquica. Assim, esses registros desaconselham o uso de soro fisiológico isolado nas nebulizações (II CONSENSO BRASILEIRO NO MANEJO DA ASMA, 1998; PAPO et al, 1993; PIVA et al, 1998b).

A frequência das nebulizações será variável de acordo com a intensidade da crise e a própria resposta clínica do paciente, podendo ser tão constante quanto três nebulizações por hora. Em função da dificuldade em se controlar a quantidade de droga que realmente é absorvida pela via respiratória, recomenda-se que este procedimento seja realizado por um tempo mínimo de 5 minutos (PAPO et al, 1993; PIVA et al, 1998b).

Nas crianças com quadros mais graves, que sustentam uma PaCO_2 acima de 45 mmHg e que já estejam usando nebulizações com pequenos intervalos, tem-se sugerido que façam uso de nebulizações contínuas. Outra opção terapêutica para esses casos seria o emprego da droga beta-2 adrenérgica via aerossol dosimetrado e espaçador. Diferentes estudos têm demonstrado que a broncodilatação por essa via é, no mínimo, semelhante àquela produzida por nebulização (II CONSENSO BRASILEIRO NO MANEJO DA ASMA, 1998; BURGESS et al, 1994; DAUGBJERG et al, 1993; EVANS et al, 1990; GEDDES, 1992; PAPO et al, 1993; PIVA et al, 1998b).

O albuterol ou salbutamol é o mais efetivo broncodilatador em crianças maiores e/ou com recorrências de crises. É uma droga que pode ser administrada pelas vias oral, endovenosa ou por nebulização. A dose preconizada é aproximadamente aquela que conduz à reversão dos sinais e sintomas de obstrução brônquica ou provoca o aparecimento de efeitos adversos, especialmente taquicardia (acima de 200 batimentos cardíacos por minuto). O seu uso prolongado também está associado com o surgimento de irritabilidade, tremores, hipocalcemia e hiperglicemia (PIVA, 1997; PIVA et al, 1998a).

O fenoterol, o bitolterol e o pirbiterol, até o presente momento, têm sua liberação discutida nos EUA. O fenoterol inalado, inclusive, tem sido apontado como a única droga beta-2 adrenérgica associada com o risco de óbito. Entretanto, a sua utilização tem sido comum exatamente naqueles pacientes com quadros mais graves, o que, pode representar uma considerável variável de confusão (GEDDES, 1992; CONWAY & LITTLEWOOD, 1985; SPITZER et al, 1992).

O terbutalino também é uma droga seletiva, menos potente por via inalatória, porém, de tempo de ação mais prolongado quando administrado pelas vias oral ou subcutânea. Por ser uma droga segura e efetiva tem sido recomendada para uso endovenoso e contínuo, tanto para tratamento da asma aguda e outras obstruções brônquicas graves, quanto para a prevenção da necessidade de ventilação artificial (CONWAY & LITTLEWOOD, 1985; PIVA, 1998a).

Entre as drogas beta-2 adrenérgicas não seletivas, a mais estudada tem sido o isoproterenol. O seu uso endovenoso e contínuo tem se mostrado útil na prevenção da necessidade de ventilação mecânica. O metaproterenol, por sua vez, é uma droga adrenérgica broncodilatadora seletiva, pouco potente e de ação curta, entretanto, relacionada com efeitos cardíacos indesejáveis. Apesar disto, é uma droga bastante popular nos EUA (CONWAY & LITTLEWOOD, 1985).

1.5.3.

Corticosteróides

A terapêutica com corticosteróides representa um dos grandes avanços no manejo da asma aguda. A melhor compreensão da fisiopatologia da doença, envolvendo mecanismos inflamatórios e de hiperreatividade brônquica, foi fundamental para a instituição desse grupo farmacológico como terapêutica antiasmática de rotina. Os corticosteróides são os mais potentes e efetivos fármacos de atuação tanto nas crises de asma, quanto na sua profilaxia. Tem sido referido que a utilização de corticosteróides nas crises de obstrução brônquica mais graves colabora para a diminuição na morbimortalidade. Os corticosteróides são essenciais naqueles casos de asma aguda que inicialmente têm pequena resposta ao uso de drogas beta-2 adrenérgicas convencionais (NATIONAL HEART, LUNG, AND BLOOD INSTITUTE, 1997; GEORGITIS, 1999; POETS, 1998; LIN et al, 1999).

Ainda que o mecanismo de ação dessas drogas não seja totalmente esclarecido, é possível que os corticosteróides provoquem um aumento na síntese dos receptores beta-adrenérgicos, restaurando a sua responsividade. Seus efeitos produziriam supressão do quadro inflamatório e da síntese de mediadores, especialmente, aqueles envolvidos na fase tardia da reação alérgica. Assim, haveria diminuição da hiperreatividade das vias aéreas, com diminuição da permeabilidade vascular e da produção de muco. Ainda, os corticóides causariam relaxamento do músculo liso e inibição dos mecanismos colinérgicos (CONWAY & LITTLEWOOD, 1989; DeNICOLLA et al, 1994; LIN et al, 1999).

É bastante provável que o seu principal efeito seja o antiinflamatório, atingido através da supressão de três mecanismos: (i) geração de citocinas, (ii) recrutamento de eosinófilos das vias aéreas e (iii) liberação de mediadores inflamatórios (NATIONAL HEART, LUNG, AND BLOOD INSTITUTE, 1997).

Após sua penetração na célula, o corticosteróide se liga a um receptor e é transportado ao núcleo, ligando-se a seqüências do DNA. Os elementos de resposta ao corticosteróide podem produzir indução ou supressão de diversos genes envolvidos na asma. Em seguida, há transcrição aumentada de receptores beta-2 e diminuída de diversas citoquinas, moléculas de adesão e receptores de neurocininas. O complexo receptor-corticosteróide pode facilmente se ligar a outros fatores de transcrição ativados e, possivelmente, esse seja o principal mecanismo para a sua ação antiinflamatória. As citocinas pró-inflamatórias aumentam alguns fatores de transcrição como a proteína-ativadora 1 (AP-1) e o fator nuclear κ B (FN- κ B), que são inibidos pelo complexo receptor-corticosteróide. Além disso, os corticosteróides têm efeitos inibitórios diretos sobre várias células inflamatórias ativas nas doenças respiratórias e são responsáveis pela diminuição da hiperresponsividade brônquica (II CONSENSO BRASILEIRO NO MANEJO DA ASMA, 1998; VIRANT & SHAPIRO, 1999a).

Os estudos mais recentes têm sugerido que o uso precoce dessas drogas, seja por via oral, endovenosa, intramuscular ou por aerossol, reduziriam as taxas de hospitalização, amenizariam os sintomas mais significativos e acelerariam a melhora clínica. A utilização

dos corticosteróides logo no início das crises seria capaz de abortá-la ou reduzir a sua intensidade, diminuindo a quantidade de visitas às unidades de emergência pediátrica e a quantidade de hospitalizações. Entre os europeus, já está consolidada a sua indicação como droga de primeira escolha no manejo da asma aguda, tão importante quanto o emprego das drogas beta-2 adrenérgicas (CONWAY & LITTLEWOOD, 1989; DeNICOLLA, 1994; SHERRINGTON & MALLOL, 1999).

Os corticosteróides na criança asmática estão relacionados com maior recuperação funcional e diminuição das recaídas das crises. A curva dose-resposta ao corticosteróide não é linear e atinge um platô, a partir do qual doses complementares não trazem nenhum benefício. A administração oral da prednisona (ou mesmo da prednisolona) tem se mostrado com efeitos equivalentes aos da metilprednisolona endovenosa e com a vantagem de ser menos invasiva. Assim, os corticosteróides recomendados para a crise asmática são hidrocortisona, prednisona ou metilprednisolona. Dexametasona e betametasona devem ser evitadas por seus efeitos prolongados sobre o eixo hipotálamo-hipófise. Todas as crianças com asma aguda grave, mesmo após a alta hospitalar, devem receber corticosteróide por via oral completando um ciclo de 5 a 7 dias de tratamento, independentemente da resposta clínica inicial (NATIONAL HEART, LUNG, AND BLOOD INSTITUTE, 1997; II CONSENSO BRASILEIRO NO MANEJO DA ASMA, 1998; PIVA et al, 1998b).

Quanto à farmacocinética dos corticosteróides pode-se afirmar que entre 10 e 30% da dose administrada é depositada nos pulmões, exercendo um efeito local e também

sistêmico. Todavia, a ocorrência disso depende da dose liberada ao paciente, da potência da droga, do destino farmacocinético (extensão do metabolismo hepático), do local de deposição (gastrointestinal, pulmonar) e das diferenças individuais na resposta dos pacientes. A resistência verdadeira à corticoterapia é um evento pouco comum, ocorrendo na ordem de 1:10000 (II CONSENSO BRASILEIRO NO MANEJO DA ASMA, 1998; BARNES & WOOLCOCK, 1998; BARNES & ADCOCK, 1995; WOOLCOCK, 1993).

Os possíveis efeitos adversos dos corticosteróides estão relacionados com o seu uso prolongado, sendo os de maior interesse clínico a hipertensão arterial sistêmica, a supressão do eixo hipotálamo-hipófise-adrenal, a redução da massa óssea e o retardo do crescimento corporal. O retardo de crescimento encontrado em algumas crianças asmáticas se deve mais à hipoxemia crônica e ao uso prolongado de corticosteróides do que à gravidade da doença e à necessidade intermitente de drogas. Por sua vez, Ruegsegger e colaboradores referiram que a densidade mineral óssea é menor em pacientes asmáticos do que na população em geral, mesmo entre os que não fazem uso regular de corticosteróides (II CONSENSO BRASILEIRO NO MANEJO DA ASMA, 1998; VIRANT & SHAPIRO, 1999a; ALLEN et al, 1994; RUEGSEGGER et al, 1983; CROWLEY et al, 1991).

1.5.4.

Anticolinérgicos

O brometo de ipratrópio é um derivado anticolinérgico quaternário da n-isopropilnoratropina, sintético, antagonista não seletivo dos receptores muscarínicos, de

atividade tópica. A sua absorção é mínima após a aplicação intranasal e o fato de não cruzar a barreira hemato-encefálica reduz ou minimiza os seus parafeitos. A atropina seria o seu maior representante e protótipo.

As drogas anticolinérgicas, incluindo o brometo de ipratrópio, têm uma ação broncodilatadora, sendo que seus melhores efeitos são atingidos nas vias aéreas inferiores, principalmente, naquelas de pequenos calibres. Como agente anticolinérgico, a sua ação reside no bloqueio do estímulo mediado pelo nervo vago, o qual aumenta o tônus colinérgico nas vias aéreas causando broncoespasmo e hipersecreção de muco. O ipratrópio bloquearia a ação da acetilcolina nos sítios parassimpáticos do músculo liso brônquico causando broncodilatação. Por outro lado, em termos fisiológicos, não foi comprovado que as drogas anticolinérgicas tenham efeito suficiente para melhorar provas de função pulmonar (CONWAY & LITTLEWOOD, 1989).

Os agentes anticolinérgicos têm início lento de ação, porém, com uma duração mais prolongada do que os tradicionais fármacos broncodilatadores. Após a sua administração, a broncodilatação se inicia entre 1 e 3 minutos, com um pico máximo de ação entre 1,5 e 2 horas e uma duração de 4 a 6 horas. A sua meia-vida é de 2 horas. A sua absorção sistêmica através da superfície pulmonar ou do trato gastrointestinal é inexistente. Após a inalação do ipratrópio cerca de 15% da dose pode ser encontrada nas vias aéreas inferiores (KERTSTJENS et al, 1992).

- De qualquer forma, o brometo de ipratrópio não é uma droga indicada para o

tratamento inicial de obstrução brônquica, devendo ser utilizado quando a resposta clínica aos beta-adrenérgicos e/ou à teofilina não for satisfatória ou quando a tosse for muito persistente. Diversos estudos têm sugerido que a ativação das vias colinérgicas é mínima nas crianças com asma aguda leve ou moderada (II CONSENSO BRASILEIRO NO MANEJO DA ASMA, 1998; DUCHERME & DAVIS, 1998; SOLÉ et al, 1998).

O efeito do ipratrópio é inferior ao das drogas beta-2 adrenérgicas e sua utilidade é limitada no manejo da asma a longo prazo. A maioria dos autores têm preconizado que, tanto em adultos, quanto em crianças, o seu uso deva ser feito em associação com uma droga beta-2 adrenérgica. Alguns estudos demonstraram que essa combinação parece produzir melhores resultados clínicos do o uso isolado de uma delas. A associação de ipratrópio com salbutamol está relacionada com uma diminuição de 30% das hospitalizações por asma (II CONSENSO BRASILEIRO NO MANEJO DA ASMA, 1998; SCHUH et al, 1995; DUCHERME & DAVIS, 1998; CALVO et al, 1998; VIRANT & SHAPIRO, 1999b).

Burki, realizando um estudo duplo-cego, placebo-controlado, envolvendo adultos com asma aguda leve ou moderada, observou um significativo e aditivo efeito broncodilatador quando da combinação de brometo de ipratrópio por nebulização e teofilina por via oral. Com o uso desta combinação não foram registrados efeitos adversos, de tal maneira que o autor sugeriu que o efeito broncodilatador das drogas pudesse ser maior quando da utilização em associação do que isoladamente (BURKI, 1997).

Em vigência de obstrução brônquica significativa, o brometo de ipratrópio não tem indicação de ser utilizado como droga única. Por outro lado, quando administrado em doses maiores e com intervalos tão pequenos quanto três vezes por hora (associado com beta-2 adrenérgicos), colaboraria para melhores resultados nas provas de função pulmonar. Todavia, nem mesmo o aumento na frequência das nebulizações parece provocar broncodilatação adicional ou reduzir a necessidade de outras drogas para tratar os casos agudos de asma leve ou moderada. As crianças pré-escolares, com roncos ou tosse e com persistência dos sintomas de obstrução brônquica não tiveram nenhum benefício terapêutico com o ipratrópio. O mesmo ocorreu com aqueles pacientes que faziam uso profilático com medicamentos antiinflamatórios (DUCHERME & DAVIS, 1998; EVERARD, 1998).

Diversos estudos não conseguiram determinar se a adição de um agente anticolinérgico ao tratamento convencional traria benefícios ao paciente com asma aguda. Há autores, inclusive, que demonstraram piora clínica e das provas de função pulmonar até 45 minutos após a administração do ipratrópio associado com salbutamol. Mesmo os estudos que reportaram efeitos broncodilatadores favoráveis desta associação não conseguiram demonstrar diminuição nas taxas de admissão hospitalar devido ao uso destas drogas. O *III International Pediatric Consensus Statement on the Management of Childhood Asthma*, em 1998, sugeriu o uso de brometo de ipratrópio em adição com drogas beta-2 adrenérgicas para o tratamento da asma aguda moderada, mas não fez qualquer referência sobre a sua função em pacientes com asma de maior gravidade. Apesar de poucos estudos relevantes na literatura mundial, a indicação do uso do ipratrópio tem

tido mantida, especialmente para crianças menores de 2 anos de idade (NATIONAL HEART, LUNG, AND BLOOD INSTITUTE, 1997; CONWAY & LITTLEWOOD, 1989; WATSON et al, 1994; SCHUH et al, 1995; BURKI, 1997; CALVO et al, 1998; GROSS, 1988; QURESHI et al, 1997; DUCHERME & DAVIS, 1998; EVERARD, 1998; SCHUH et al, 1989; WARNER et al, 1998).

Quando utilizado, o brometo de ipratrópio deve ser administrado nas doses de 0,5 ml (125 a 250 microgramas/dose) em crianças menores de 1 ano e 1 ml (250 a 500 microgramas/dose), nas maiores, com intervalos de 4 a 6 horas, sempre adicionado à solução de droga beta-2 adrenérgica para nebulização (NATIONAL HEART, LUNG, AND BLOOD INSTITUTE, 1997; II CONSENSO BRASILEIRO NO MANEJO DA ASMA, 1998).

No que se refere a outras indicações, o ipratrópio parece mais útil nas doenças pulmonares obstrutivas crônicas do que na hiperresponsividade das vias aéreas. Além disso, os anticolinérgicos podem reduzir significativamente a rinorréia de crianças alérgicas e de rinites não alérgicas que ocorrem após um quadro de resfriado comum. Em pacientes previamente hígidos, o ipratrópio parece não afetar a secreção nasal basal (CONWAY & LITTLEWOOD, 1989; WATSON et al, 1994; BURKI, 1997, CALVO et al, 1998; GROSS, 1988, QURESHI et al, 1997).

Os efeitos adversos do ipratrópio estão relacionados com sua origem atropínica, como borramento visual, ciclopegia, midríase, confusão mental, estimulação do sistema

nervoso central, tremores, palpitação, xerostomia e aumento da pressão intraocular. Não existe, no entanto, nenhum trabalho científico bem estruturado que demonstre realmente o efeito desta droga sobre a pressão intraocular. O uso de ipratrópio por via inalatória por mais de 15 dias parece colaborar com o ressecamento da mucosa nasal, podendo também levar à congestão nasal e epistaxe (CONWAY & LITTLEWOOD, 1989; BURKI, 1997, CALVO et al, 1998; VIRANT & SHAPIRO, 1999b; QURESHI, 1997).

1.5.5.

Metilxantinas

A utilização da teofilina para o tratamento da asma aguda iniciou há cerca de 150 anos e, até hoje, é uma das drogas de escolha no manejo dessa enfermidade. Entretanto, mesmo possuindo comprovado efeito broncodilatador, atualmente, é considerada droga de segunda linha no tratamento da crise de asma. Nos casos mais resistentes ao tratamento convencional e após aumentar as doses das drogas beta-2 adrenérgicos (ou mesmo administrá-las em intervalos menores) é conveniente pensar na utilização da teofilina (II CONSENSO BRASILEIRO NO MANEJO DA ASMA, 1998; CONWAY & LITTLEWOOD, 1989; DeNICOLLA et al, 1994).

Na grande maioria dos estudos envolvendo o tratamento da crise de asma, a teofilina tem mantido um papel adjuvante aos corticosteróides e beta 2-adrenérgicos, especialmente, nos casos de fraca resposta à terapêutica empregada (II CONSENSO BRASILEIRO NO MANEJO DA ASMA, 1998; CONWAY & LITTLEWOOD, 1989; DeNICOLLA et al, 1994; SOLÉ et al, 1998).

A teofilina é um representante do grupo das metilxantinas que pode ser usado pelas vias oral, retal ou intravenosa. A absorção por via oral é bastante boa, ao contrário daquela que ocorre por via retal, que é imprevisível. A administração da teofilina por via endovenosa pode ser contínua ou intermitente (CONWAY & LITTLEWOOD, 1989; DeNICOLLA et al, 1994).

O mecanismo de ação da teofilina é multivariado e ainda não foi definitivamente esclarecido. Há poucos anos, considerava-se que a teofilina provocava broncodilatação porque inibia as enzimas fosfodiesterases, bloqueando os receptores de adenosina, modulando a entrada e a saída do cálcio intracelular e atuando diretamente sobre a musculatura brônquica. Recentes pesquisas têm indicado que o mecanismo de ação dessa droga não envolve a inibição daquela enzima. As ações da teofilina seriam antagonizar os efeitos das prostaglandinas e dos receptores de adenosina, inibir o metabolismo da guanosina monofosfato e liberar as catecolaminas endógenas. Adicionalmente, provoca o aumento do inotropismo diafragmático, colabora com a higiene mucociliar e estimula a respiração através de ação direta sobre o sistema nervoso central. É uma droga que pode diminuir a infiltração eosinofílica junto à mucosa brônquica e a quantidade de linfócitos T no epitélio. Assim, o somatório desses efeitos sugere que a teofilina também exerça uma ação antiinflamatória (NATIONAL HEART, LUNG, AND BLOOD INSTITUTE, 1997; CONWAY & LITTLEWOOD, 1989; DeNICOLLA et al, 1994).

O metabolismo da teofilina e a sua concentração sérica sofrem interferências de muitos fatores, como a idade do paciente, a presença de enfermidades associadas (tais como hepatopatias, insuficiência cardíaca, doenças virais, febre prolongada) e a utilização simultânea de outras drogas (por exemplo, cimetidine, anticoncepcionais orais, eritromicina, ciprofloxacina, carbamazepina, hidantoína e fumaça de tabaco e marijuana). Cerca de 90% da biotransformação da teofilina ocorre no fígado, sendo que, qualquer doença hepática ou o uso concomitante de drogas que também utilizam o seu metabolismo, acabam interagindo com as metilxantinas (CONWAY & LITTLEWOOD, 1989).

O uso parenteral da teofilina pode ser feito em bolo, a cada 6 horas, em infusão de 20 minutos ou continuamente. A dose utilizada é de 15 mg/Kg/dia e os níveis séricos da droga considerados normais devem variar entre 5 e 15 mcg/ml. A monitorização da concentração sérica da teofilina é essencial em função dos níveis terapêuticos e tóxicos serem muito próximos e variarem de indivíduo para indivíduo. Essa rotina impõe maiores custos para o tratamento (II CONSENSO BRASILEIRO NO MANEJO DA ASMA, 1998).

Os efeitos adversos mais ligados ao uso da teofilina são taquicardia, arritmias cardíacas, alcalose respiratória, hipocalcemia, hiperglicemia, náuseas, vômitos, diarreia, gastrite, úlcera gástrica ou duodenal, hemorragia digestiva, irritabilidade, hiperatividade, cefaléia, insônia e, em casos mais graves, crises convulsivas, encefalopatia tóxica, hipertermia, dano cerebral e morte (CONWAY & LITTLEWOOD, 1989).

Fatores relacionados com a asma aguda em pacientes internados em UTI pediátrica

Na infância, a ocorrência de quadros graves de asma aguda, em geral, ocorre em crianças de baixa idade, com internação hospitalar prévia por obstrução brônquica, história familiar de asma, atopia e tabagismo e acompanhamento médico insuficiente. Essas crises parecem estar diretamente relacionados com reagudizações da doença e, conseqüentemente, com elevação do número de hospitalizações, aumento do tempo de permanência em UTIP e do período total de hospitalização.

Santana e colaboradores acompanharam 31 crianças hospitalizadas por asma aguda grave em UTIP e relataram que esta é uma enfermidade de grande importância clínica, correspondendo ao principal motivo clínico de admissão em UTIP. Observou-se que esses pacientes tinham significativa história familiar de asma, atopia e tabagismo e antecedentes pessoais de hospitalização por asma, inclusive em UTIP. Alguns fatores parecem ter colaborado com hospitalizações mais prolongadas, tais como tabagismo passivo, hospitalização prévia e ocorrência de pneumonia durante o curso da asma. Não foram registrados óbitos. As principais observações de significado clínico daquele estudo são resumidas na tabela 4, a seguir (SANTANA et al, 1997).

Tabela 4:
Fatores relacionados com a asma aguda em pacientes internados em UTI pediátrica.

- ❖ A asma aguda grave foi a causa clínica de internação mais freqüente em UTIP. Esses pacientes apresentaram constantes agudizações da doença e, conseqüentemente, necessitaram várias readmissões hospitalares.
- ❖ A infecção de vias aéreas superiores foi o principal fator desencadeante das crises de obstrução brônquica.
- ❖ A faixa etária não mostrou qualquer relação com o tempo de permanência das crianças com asma aguda na UTIP.
- ❖ A história familiar de atopia ou asma foi encontrada em 97% dos casos.
- ❖ A presença de tabagismo em ambiente doméstico (tabagismo passivo) caracterizou-se como um fator de aumento da morbidade expressado por (i) maior tempo de permanência em UTIP, (ii) maior duração da hospitalização e (iii) maior incidência de pneumonia como complicação clínica.
- ❖ A hospitalização prévia por asma aguda foi um fator determinante de readmissão em UTIP, caracterizando um indicador da gravidade da crise. Os pacientes com esse antecedente foram conduzidos mais precocemente à UTIP do que aqueles sem esta história clínica. Além disso, os pacientes que tinham internação prévia por asma aguda permaneceram maior tempo internados em UTIP.
- ❖ Entre os fatores que poderiam determinar o impacto da doença devem ser destacados o manejo clínico e as orientações médicas fornecidas ao paciente asmático e seus familiares. Muitos dos pacientes que internaram na UTIP, mesmo tendo hospitalizações prévias, não estavam usando qualquer medicação antiasmática. Além disso, poucos faziam uso de medicações nos períodos intercríticos. Na ocasião da alta hospitalar, foi possível observar que muitas das orientações fornecidas para os pacientes estudados também foram insuficientes ou inadequadas.
- ❖ A complicação clínica mais freqüente entre as crianças asmáticas foi pneumonia. Os pacientes que apresentaram pneumonia durante o curso clínico da doença tiveram um prolongamento dos tempos de permanência na UTIP e no hospital.
- ❖ Todos os pacientes com asma aguda grave evoluíram favoravelmente e receberam alta hospitalar, justificando a necessidade de uma terapêutica adequada, precoce e agressiva.

Fatores relacionados com a morbimortalidade da asma aguda grave

Vários estudos têm procurado identificar fatores relacionados com a morbimortalidade da asma grave. Observaram que (i) dificuldade diagnóstica, (ii) subestimação da gravidade da doença, (iii) plano terapêutico inicial mal elaborado, (iv) tratamento inadequado e (v) controle insuficiente da crise são características decisivas para um mau prognóstico. Contrariamente, o manejo terapêutico precoce e agressivo, na maioria das vezes, colabora com a reversão da crise de obstrução brônquica e com um prognóstico melhor da enfermidade (II CONSENSO BRASILEIRO NO MANEJO DA ASMA, 1998; CONWAY & LITTLEWOOD, 1989; KERSTJENS et al, 1992; RICHARDS, 1989; STEIN et al, 1989, HELFAER et al, 1999; STEIN et al, 1998).

1.7.1

Dificuldade diagnóstica

A conceituação mais atualizada de asma define a doença como uma desordem inflamatória crônica das vias aéreas, onde muitas células e elementos celulares têm seu papel bastante definido, com especial destaque para mastócitos, eosinófilos, linfócitos T, neutrófilos e células epiteliais. O grau da obstrução aérea pode ser variado, todavia, o quadro é, freqüentemente, reversível, espontaneamente ou com o uso de fármacos (NATIONAL HEART, LUNG, AND BLOOD INSTITUTE, 1997; II CONSENSO

BRASILEIRO NO MANEJO DA ASMA, 1998; VIEIRA et al, 1998; WARNER et al, 1998; BARNES & WOOLCOCK, 1998).

As crianças com asma freqüentemente tem o seu diagnóstico confundido com bronquiolite, bronquite ou pneumonia e, conseqüentemente, recebem um manejo terapêutico inadequado. As características clínicas de asma em crianças pequenas são significativamente diferentes daquelas que ocorrem em maiores e adultos. Nos indivíduos mais suscetíveis há sinais clínicos recorrentes de obstrução respiratória, como sibilância, dispnéia e tosse, especialmente noturna e matinal. Todavia, estas manifestações clínicas, costumeiramente, estão associadas a outras doenças comuns da infância, sobretudo, abaixo dos 2 anos de idade. Diversos autores tem destacado que, na faixa etária entre 0 e 5 anos, aumenta a possibilidade de um diagnóstico alternativo para as crises broncoespásticas ou episódios recidivantes de sibilância² (II CONSENSO BRASILEIRO NO MANEJO DA ASMA, 1998; MARTINEZ, 1995; BARNES & WOOLCOCK, 1998; STOKES, 1997; SHAH et al, 1999).

O diagnóstico de asma deve ser fundamentalmente clínico, obtido pela combinação de sinais, sintomas e história médica. Em determinadas situações, inclusive, um teste terapêutico pode permitir de forma confiável que o diagnóstico de asma seja confirmado. Como muitas vezes não é fácil mensurar a hiperresponsividade e a reação inflamatória dos brônquios, é bastante comum que o diagnóstico de asma seja dependente

² Vide Tabela 1, página 4, que ilustra os principais diagnósticos diferenciais de obstrução brônquica em crianças menores de 5 anos.

da resposta ao tratamento estabelecido (II CONSENSO BRASILEIRO NO MANEJO DA ASMA, 1998; KEELEY & SILVERMAN, 1999).

No caso da asma aguda grave também não existe uniformidade de conceituação. A maior parte dos autores concorda que os quadros mais graves correspondem a uma obstrução brônquica súbita, capaz de causar sofrimento respiratório significativo e, conseqüentemente, caracterizar uma situação de risco de vida. A doença é progressiva, hipoxêmica, com insuficiência respiratória até a exaustão e conseqüente alteração de consciência. A resposta clínica inicial ao manejo terapêutico convencional com oxigênio, broncodilatadores e corticosteróides nem sempre é adequada (BARNES & WOOLCOCK, 1998, BROWNE et al, 1997).

Richards descreveu que, entre as crianças com crise broncoespática atendidas em um hospital pediátrico de Los Angeles, menos de 10% tinham o diagnóstico de asma ou sibilância até o ano anterior ao da crise. Por outro lado, de cada 12 crianças hospitalizadas no mesmo período do estudo, 1 era admitida com o diagnóstico de asma. Partindo desses dados, o autor sugeriu que fosse estimulada a criação de programas de educação médica relacionados com o manejo de asma aguda na infância (RICHARDS, 1989).

1.7.2

Subestimação da gravidade da doença

A percepção da gravidade dos casos de asma pode estar diminuída em muitos pacientes, familiares e, até mesmo, nos seus médicos e essa subestimação de evidências

clínicas pode ser suficiente para postergar o início da terapêutica. O atraso na procura de auxílio especializado parece estar diretamente envolvido com o aumento da mortalidade (PETERS & MELLO, 1998; HELFAER et al, 1999; KERSTJENS et al, 1992).

Alguns autores demonstraram que os óbitos causados por asma podem ser prevenidos na maioria das vezes, todavia, a subestimação da gravidade dos quadros e a inadequação das orientações terapêuticas seriam os fatores que mais contribuiriam para um prognóstico ruim. Outros estudos referem que, além desta subestimação da gravidade, outros fatores se relacionam com maior risco de óbitos, como atraso na obtenção de auxílio médico, dificuldade de acesso ao hospital e emprego inapropriado de broncodilatadores (abuso) e corticóides (subtratamento) (RICHARDS, 1989; CANNY et al, 1989).

A tabela 5 apresenta algumas situações de risco para morte por asma aguda grave:

Tabela 5:
Fatores de risco de óbito devido a asma aguda.

- ↳ história prévia de súbita exacerbação grave;
- ↳ entubação endotraqueal por asma;
- ↳ admissão prévia em UTI por asma;
- ↳ 2 ou mais hospitalizações por asma no último ano;
- ↳ 3 ou mais visitas às unidades de emergência por asma no último ano;
- ↳ hospitalização ou tratamento domiciliar por asma no último mês;
- ↳ uso de mais de 2 tubos de inalação de droga beta-2 adrenérgica de curta duração;
- ↳ uso corrente de corticosteróides sistêmicos ou corticoterapia sistêmica recente;
- ↳ dificuldade na percepção da obstrução do fluxo aéreo ou sua gravidade;
- ↳ doença coexistente, como cardiovascular ou pulmonar obstrutiva crônica;
- ↳ doença psiquiátrica significativa ou problemas psicossociais;
- ↳ baixo nível socioeconômico e residência em área urbana;
- ↳ uso de droga ilícita.

1.7.3

Plano terapêutico inicial mal elaborado

A dificuldade em definir uma criança como asmática pode conduzir a um retardo no tratamento apropriado e ser responsável pelo aumento da gravidade da crise asmática. O atraso na confirmação desse diagnóstico pode implicar no uso tardio de drogas broncodilatadoras e antiinflamatórias, diretamente responsáveis pela diminuição da intensidade da obstrução brônquica. Da mesma maneira, a subestimação da gravidade clínica pode ter como conseqüência direta um plano terapêutico inicial pouco agressivo, com doses insuficientes de medicamentos ou mesmo com demora para a administração de medidas mais efetivas (II CONSENSO BRASILEIRO NO MANEJO DA ASMA, 1998).

Por ser uma doença potencialmente fatal, a interpretação das manifestações clínicas da gravidade da asma deve ser precisa e rápida. Assim, os principais critérios recomendados para hospitalização de uma criança com crise asmática, em sala de observação ou em UTIP, seriam distúrbios de consciência, exaustão ou falência respiratória, posição preferencialmente deitada e acompanhada por esforço respiratório, ausculta pulmonar com marcada diminuição da entrada de ar, interrupção da fala, PaCO_2 normal ou começando a se elevar, perda de fôlego, hiperexpansão pulmonar significativa, história recente de falência respiratória, toxicidade de drogas (especialmente, aminofilina e sedativos), falha do esquema terapêutico convencional, parada cardiorrespiratória, acidose metabólica franca, *peak-flow*³ igual ou menor que 100 litros/minuto ou caindo (mesmo com tratamento instituído) e incapacidade local de se proporcionar terapêutica adequada

(DeNICOLLA et al, 1994; McFADDEN & GILBERT, 1992; SAUDER, 1989).

Outros autores têm descrito situações de elevado risco em relação à asma grave e as principais características apresentadas por esses pacientes seriam (i) doença grave com falência respiratória, (ii) necessidade de intubação endotraqueal, (iii) presença concomitante de convulsões, (iv) surgimento de sibilância noturna, (v) rápido progresso das crises e (vi) uso de automedicação (DeNICOLLA et al, 1994; GERGEN et al, 1988; McFADDEN & GILBERT, 1992; RICHARDS, 1989; ROBERTSON et al, 1992; STEIN et al, 1989).

1.7.4

Tratamento inadequado

A inadequação do tratamento farmacológico antiasmático pode ser dividido em duas etapas cronologicamente distintas. A primeira diz respeito à terapêutica empregada antes da exacerbação da crise ou mesmo nos períodos intercríticos. A segunda, seria composta por uma terapêutica que, por si só, não conseguiria reverter a obstrução brônquica, seja por dificuldades na técnica da administração ou na própria resposta clínica do paciente (KEELEY & SILVERMAN, 1999).

³ A expressão "peak-flow" é utilizada para definir um dos testes de função pulmonar. A tradução literal seria pico de fluxo expiratório.

Tratamento inadequado no período intercrítico

No primeiro caso, sabe-se que as orientações principais que devem ser dadas aos pacientes asmáticos dizem respeito ao controle ambiental, especialmente, manter a higiene diária do quarto, proibir fumo no domicílio, evitar inseticidas, excluir contato com animais, usar roupas de cama de material sintético, evitar tapetes e carpetes ou limpá-los freqüentemente, reduzir o número de objetos e brinquedos no quarto da criança e afastá-la do ambiente quando se faz a limpeza da casa. Assim, para os casos crônicos, a educação da criança e seus familiares é essencial.

Os fármacos que podem ser usados no período intercrítico são cromoglicato de sódio, nedocromil sódico e glicocorticóides. O cromoglicato de sódio tem a capacidade de bloquear a resposta asmática tardia, reduzindo a hiperreatividade brônquica; é um antiinflamatório não-esteróide que inibe as reações alérgicas e diminui a obstrução das vias aéreas. Mesmo sendo usado por períodos tão longo quanto 2 meses, apresenta poucos efeitos colaterais. O nedocromil sódico também é um antiinflamatório não-esteróide com características similares ao cromoglicato dissódico e sua ação é inibir a liberação dos mediadores inflamatórios dos mastócitos. Os glicocorticóides são usados na prevenção de crises graves que habitualmente não respondem ao cromoglicato dissódico e ao nedocromil (NATIONAL HEART, LUNG, AND BLOOD INSTITUTE, 1997).

Algumas possibilidades terapêuticas alternativas tem sido estudadas e sugeridas para a intercrise asmática. O cetotifeno ainda não tem papel definido, mas, talvez possa controlar as formas leves e moderadas de obstrução brônquica, especialmente, em crianças com rinite alérgica. A teofilina e as drogas beta-2 adrenérgicas também podem ser empregados em alguns casos crônicos. Os aerossóis com broncodilatadores, inclusive, são recomendados para as crises desencadeadas por exercícios. A imunoterapia é controversa em crianças. A psicoterapia pode ser importante para alguns pacientes (NATIONAL HEART, LUNG, AND BLOOD INSTITUTE, 1997).

As falhas que ocorrem em qualquer uma das opções terapêuticas supracitadas podem colaborar com crises asmáticas mais graves. Kljakovic fez um estudo comparativo do tratamento medicamentoso de doenças respiratórias realizado por crianças asmáticas e não asmáticas. Observou que os asmáticos recebiam maior quantidade de recomendações para o uso de antibioticoterapia. A seguir, verificou que 49% das crianças asmáticas diziam fazer uso diário de droga broncodilatadora, entretanto, quase metade delas não tinha recomendação médica. Por sua vez, entre os demais 51% de asmáticos que não utilizavam broncodilatadores de rotina, aproximadamente metade deles tinha orientação médica para tal (KLJAKOVIC, 1994).

Santana e colaboradores observaram que, na alta hospitalar de crianças admitidas por asma aguda grave, os fármacos mais prescritos haviam sido drogas beta-2 adrenérgicas para nebulização (65%) e uso oral (23%) e corticosteróides para uso oral (48%). Nenhum paciente havia recebido medicações para o período intercrítico da asma e, mesmo para os

pacientes que haviam necessitado de ventilação mecânica, as orientações médicas por ocasião da alta hospitalar foram mínimas. O tratamento hospitalar dessas crianças foi considerado adequado, todavia, as orientações médicas na alta hospitalar mostraram-se insuficientes (SANTANA et al, 1997).

Duarte e Camargos, verificaram que 1975 crianças atendidas em um ambulatório de pneumologia, em Juiz de Fora, Minas Gerais, haviam recebido o diagnóstico genérico de asma, sendo que 306 (26%) tinham asma persistente, moderada ou grave. Entre as crianças que possuíam sintomas contínuos da doença, exigindo, portanto, medicação profilática, 86% não recebiam qualquer medicamento profilático e apenas 4,6% utilizavam antiinflamatórios inalatórios (DUARTE & CAMARGOS, 1999). Martin e colaboradores, na Austrália, acompanhando crianças que haviam apresentado asma quase fatal, verificaram que 70% deles haviam sido hospitalizados por obstrução brônquica nos últimos 12 meses, entretanto, mesmo assim 32% não faziam uso regular de corticosteróide inalatório (MARTIN et al, 1995). Osundwa e colaboradores demonstraram que o uso domiciliar de nebulizações com droga broncodilatadora, aos primeiros sinais de asma aguda, fez diminuir quase 75% no número de visitas às unidades de emergência pediátrica (OSUNDWA et al, 1994).

Os tratamentos profiláticos e aqueles que se antecipam às exacerbações dos sintomas estão diretamente relacionados com melhora do prognóstico da criança com asma e, ao contrário, conforme demonstrou Richards, a inadequação das orientações terapêuticas colabora para um pior prognóstico (RICHARDS, 1989).

Tratamento inadequado no período crítico

BIBLIOTECA
FAMED/HCPA

A grande maioria dos pacientes com asma aguda têm boa resposta ao tratamento convencional, entretanto, mesmo nas situações mais graves, podem ocorrer condutas terapêuticas insuficientes. McFadden e Gilbert estudaram diversos tratamentos empregados em crianças com asma grave e observaram que os principais fatores que estariam associados com o aumento de sua mortalidade seriam (i) manejo impróprio por pacientes e médicos ou ambos, (ii) tratamento hospitalar inadequado e (iii) baixas condições sócio-econômicas (McFADDEN & GILBERT,1992). Canny e colaboradores sugeriram que muitos dos óbitos por asma aguda seriam decorrentes do emprego inapropriado de broncodilatadores (abuso) e corticóides (subtratamento). Assim, mesmo quando são empregadas drogas de comprovada ação terapêutica, a sua utilização pode ser considerada insuficiente em função de equívocos (i) na via de administração, (ii) na dose terapêutica e/ou (iii) nos intervalos de doses (CANNY et al, 1989).

O emprego de corticosteróides também pode ser insuficiente em pacientes com asma aguda. Bousquet e colaboradores, em população adulta, demonstrou que muitos indivíduos com asma grave são subtratados, sendo que aproximadamente 60% daqueles que foram acompanhados no seu estudo não recebiam terapêutica antiinflamatória (BOUSQUET et al, 1996). Por outro lado, mesmo os pacientes que utilizam corticosteróides para o tratamento da asma, não têm total garantia de reversão da obstrução brônquica. Ainda que seja um evento pouco comum, diferentes estudos têm

demonstrado a existência de uma resistência verdadeira à corticoterapia, que ocorre na ordem de 1:10000. Levantando-se a possibilidade de falha da resposta ao corticosteróide, é importante que sejam afastadas outras etiologias, tais como refluxo gastroesofágico, disfunção das cordas vocais, apnéia do sono e hiperventilação. (THOMAS et al, 1999; BARNES et al, 1998; BARNES & ADCOCK, 1995; WOOLCOCK, 1993; PAYNE et al, 1998).

Para o tratamento da asma grave, diversos artigos têm sugerido um tratamento farmacológico mais agressivo e criterioso, usando drogas efetivas, com doses maiores e intervalos de administração cada vez mais curtos (indicando os possíveis benefícios de infusões contínuas, por nebulização ou endovenosas). Essas recomendações encontram enorme resistência por fatores absolutamente práticos e rotineiros, tais como inexperiência dos serviços de saúde, excesso de preocupação com os possíveis efeitos adversos dos medicamentos e dificuldade com mudanças de rotinas de assistência médica (II CONSENSO BRASILEIRO NO MANEJO DA ASMA, 1998; PAPO et al, 1993; PIVA, 1998b; DUCHERME & DAVIS, 1998; CALVO et al, 1998).

Tratamento inadequado no período crítico:

quando o problema é a nebulização.

O tratamento inicial clássico contra a crise asmática tem sido a utilização de broncodilatadores por via inalatória, a qual apresentaria algumas vantagens quando é comparada com o seu emprego por via oral ou endovenosa. A prática da nebulização

parece ser favorecida pela ligação direta que existe entre o aparelho respiratório e o meio ambiente, o que facilitaria a entrada das drogas inaladas até as vias aéreas inferiores. Os principais atrativos da via inalatória no tratamento da asma aguda seriam (i) efeitos quase imediatos, pois, os medicamentos chegariam rapidamente ao local de ação, (ii) efeitos terapêuticos significativos e (iii) poucos efeitos adversos (SOUZA, 1998).

Na compreensão de como funciona a nebulização deve-se destacar que para que os medicamentos atinjam as vias aéreas inferiores é necessário que estejam sob forma de aerossol. Aerossol ou aerossol pode ser definido como a suspensão de pequenas partículas⁴ de um líquido ou sólido em meio gasoso. Na prática médica, os aerossóis são gerados por dispositivos, como inaladores pressurizados, inaladores de pó e os nebulizadores.

A estabilidade dos aerossóis é transitória porque as partículas tendem a se depositar por gravidade (sedimentação), retenção em barreiras próximas (impactação) e atração por superfícies carregadas de eletricidade (carga eletrostática). Algumas partículas se aderem umas às outras, formando estruturas maiores; certas partículas são hidrófilas e incorporam moléculas de água, também aumentando progressivamente de tamanho. Por sua vez, o tamanho das partículas determina a velocidade de sedimentação, enquanto a sua movimentação no aerossol influencia a impactação. A eficiência da via inalatória está condicionada ao uso de aerossóis contendo uma grande proporção de partículas respiráveis (SOUZA, 1998; COATES & SHARON, 1998).

⁴ Partícula: para um aerossol atingir as vias aéreas inferiores suas partículas devem ter diâmetros menores de 5 micra. Um adulto normal inala entre 6000 e 10000 litros de ar e diversas impurezas com diâmetros de $5 \times 10^{-4} \mu$ (p.ex.: vírus) a $5 \times 10^3 \mu$ (p.ex.: gotículas de chuva). O sistema respiratório funciona como depurador, impedindo que estas impurezas atinjam à superfície alveolar. Partículas superiores a 10 ou 20 μ são quase totalmente retidas no trato respiratório alto (BRAIN & VALBERG, 1979; PIVA & MENNA BARRETO, 1999).

A técnica inalatória é baseada na tendência à deposição que têm as partículas aerossolisadas. Na asma aguda, a utilização da via inalatória tem o objetivo de depositar as partículas de drogas no seu local de ação, isto é, nos brônquios. Recentemente, diversos estudos têm demonstrado falhas da nebulização, especialmente porque, através dessa técnica, apenas diminutas frações da droga atingem as vias aéreas inferiores. Isso parece ser decorrente de determinadas características, tais como diminuição do calibre dessas vias respiratórias, baixo volume corrente originado, significativas diferenças de pressões geradas para vencer áreas obstruídas, velocidade de deslocamento do fluxo gasoso, tempos inspiratórios curtos e turbulência do fluxo aéreo. A deposição inadequada das drogas, entretanto, nem sempre é suspeitada pelo médico assistente (SOUZA, 1998; PIVA, 1998a; PIVA & MENNA BARRETO, 1999; COATES & SHARON, 1998; WARNER et al, 1998; LEMANSKE & BUSSE, 1997; RUBIN et al, 1990; LEVY et al, 1998; BRAIN & VALBERG, 1979; BORGSTRÖM et al, 1992; MACKLEM, 1998).

Os aparelhos mais rotineiramente empregados para nebulização produzem gotas de aerossóis de 0,5 a 5 μ . A distribuição do aerossol dentro dos pulmões é heterogênea e está diretamente relacionada à ventilação e à permeabilidade das vias aéreas. Por sua vez, a sua difusão intrapulmonar é muito limitada, pois, a distribuição ocorre por sedimentação gravitacional sobre a mucosa brônquica e alvéolos. Dessa maneira, há uma grande deposição de partículas nas vias aéreas centrais, sendo que menos de 1% da quantidade da droga administrada atinge as vias inferiores (SOUZA, 1998; PIVA & MENNA BARRETO, 1999).

Nos últimos tempos, os sistemas geradores de aerossóis têm sofrido modificações, como a instalação de câmaras de expansão e modificadores de fluxos (redutores), que permitem a sedimentação de partículas maiores. Assim, tem-se produzido partículas com volume médio menor que 1μ . Contudo, dessas partículas, menos de 5% é liberada para os pulmões e cerca de 80% da dose administrada é depositada no orofaringe, sendo deglutida ou pouco absorvida (II CONSENSO BRASILEIRO NO MANEJO DA ASMA, 1998; SCHUH et al, 1999; WILDHABER et al, 1999; PIVA & MENNA BARRETO, 1999).

Alguns fatores são determinantes da chegada de uma partícula às vias aéreas inferiores, tais como o seu diâmetro médio, a sua carga elétrica, a sua densidade e a do gás que serve de veículo para as próprias partículas, a situação anatômica da via aérea, as características do fluxo (velocidade e turbulência), a fonte geradora, a cooperação do paciente e o seu padrão respiratório, entre outros (COATES & SHARON, 1998; MACKLEM, 1998; BRAIN & VALBERG, 1979; BORGSTRÖM et al, 1992, PIVA & MENNA BARRETO, 1999).

O tamanho das partículas é determinado pelos aparelhos geradores de aerossóis. A maioria das partículas com diâmetro inferior a $0,5\mu$ se deposita no tecido pulmonar, portanto, não atua significativamente nas vias aéreas de médio e pequeno calibre. Considera-se entre $0,5$ e 2μ o diâmetro ideal para uma partícula atingir a via aérea inferior. Quanto às vias aéreas, pode-se afirmar que, quanto maior o grau de obstrução, menor será a deposição de fármacos inalados e, conseqüentemente, menor será a resposta da crise às

terapêuticas empregadas. Nesses casos, é evidente que o diminuto volume corrente, associado ao fluxo turbulento, dificulta a distribuição de fármacos no interior dos brônquios (SCHUH et al, 1999; WILDHABER et al, 1999; BRAIN & VALBERG, 1979; BORGSTRÖM et al, 1992).

Nos casos de asma, a obstrução das vias aéreas não é homogênea e a diferença de fluxo inspiratório entre áreas de maior e menor comprometimento determina uma deposição heterogênea do aerossol. Quando há significativa obstrução brônquica, a deposição predomina nas vias aéreas centrais. Pauwels e colaboradores descrevem que a droga depositada nas vias aéreas mais centrais são eliminadas por ação mucociliar e são pouco absorvidas pelo epitélio respiratório. Parece que, nos casos de asma com extrema obstrução, o aerossol não atinge seus locais de ação, devendo-se recorrer ao uso de vias alternativas, como subcutânea ou endovenosa, a fim de iniciar o tratamento e a reversão da obstrução brônquica (PAUWELS et al, 1997; SOUZA, 1998; COATES & SHARON, 1998).

A inspiração profunda provoca uma deposição mais periférica das partículas do que a inspiração normal de repouso e, portanto, se o paciente for capaz de realizar adequadamente a técnica, deverá expirar profundamente antes de iniciar a inalação do aerossol. O volume pulmonar no início da inalação interfere na deposição da droga. A velocidade inspiratória rápida provoca um fluxo turbulento e, por conseqüência, maior impactação das partículas. Uma inspiração lenta e uniforme tende a tornar o fluxo mais linear, aumentando a deposição de partículas nas vias aéreas inferiores. Uma pausa de

cerca de 10 segundos no final da inspiração facilita a deposição de partículas por gravidade (SOUZA, 1998; TABURET & SCHMIDT, 1994; COATES & SHARON, 1998).

O nariz, por sua vez, é uma importante barreira anatômica, com passagens estreitas e tortuosas, onde ocorre a maior impactação das partículas. A inalação através da boca, portanto, é necessária. Ao serem inaladas, as partículas depositam-se no orofaringe e nas vias aéreas superiores e inferiores. Uma parcela do aerossol gerado é perdido para o ambiente ou prende-se nas paredes do aparelho, ou pode retomar na expiração. Em geral, entre 1 e 15% da droga são depositadas nas vias aéreas inferiores, local em que deveria ser efetivado o objetivo terapêutico da técnica inalatória. A intensidade desse efeito tópico é proporcional à concentração da droga na parede brônquica. Entretanto, a maior parte das drogas pode ser absorvida pela mucosa dos brônquios intermediários e periféricos (entrando para a circulação sistêmica) ou retirada pelo aparelho mucociliar, especialmente nos brônquios maiores. Quando houver inflamação da mucosa, como ocorre na asma, há facilitação da absorção. Na circulação, evidentemente, o metabolismo da droga é similar ao que ocorre quando a sua administração é endovenosa (PIVA, 1998a; SOUZA, 1998; TABURET & SCHMIDT, 1994; COATES & SHARON, 1998; FOK et al, 1996).

Do total de aerossol gerado, frações tão altas quanto 80% podem ser depositadas nas vias aéreas superiores, sendo posteriormente deglutidas e absorvidas pela mucosa intestinal. A partir daí, o seu metabolismo é semelhante ao que ocorre quando se utiliza a via oral. Algumas drogas podem ser metabolizadas e até inativadas pela primeira passagem

pelo fígado ou pela mucosa do trato digestivo, como ocorre com as drogas beta-2 adrenérgicas (SOUZA, 1998; TABURET & SCHMIDT, 1994; SCHUH et al, 1999; WILDHABER et al, 1999).

Historicamente, pode-se afirmar que diversos autores já pressupunham que pequena quantidade da droga broncodilatadora administrada por nebulização atingia as vias aéreas inferiores de crianças com crise de asma aguda.

No final dos anos 70, iniciaram as recomendações para uso de espaçadores, que são recipientes plásticos de diversos tamanhos e formas que podem ser interpostos entre a boca do indivíduo e o dispositivo pressurizado gerador do aerossol. Enquanto o aerossol percorre o espaçador, várias alterações vão ocorrendo: as partículas maiores e mais pesadas se depositam por gravidade, o tamanho das partículas se reduz por evaporação do propelente, a velocidade e a agitação das partículas diminuem e o fluxo turbulento vai se tornando mais linear. Quando o aerossol chega ao paciente, há maior proporção de partículas respiráveis, calculando-se que, com o espaçador, cerca de 21% das partículas geradas pelo aparelho atingem as vias aéreas inferiores e 16%, as superiores. Como pode-se ver na figura 1, abaixo, utilizando essa técnica, 56% das partículas ficam retidas no espaçador, diminuindo a fração da droga que ficaria na boca e no faringe, relacionada com efeitos adversos locais. Com isso, pode-se afirmar que os espaçadores otimizam a terapia inalatória e reduzem os efeitos sistêmicos (NATIONAL HEART, LUNG, AND BLOOD INSTITUTE, 1997; II CONSENSO BRASILEIRO NO MANEJO DA ASMA, 1998; WILDHABER et al, 1999; BARRY et al, 1993; COATES & SHARON, 1998).

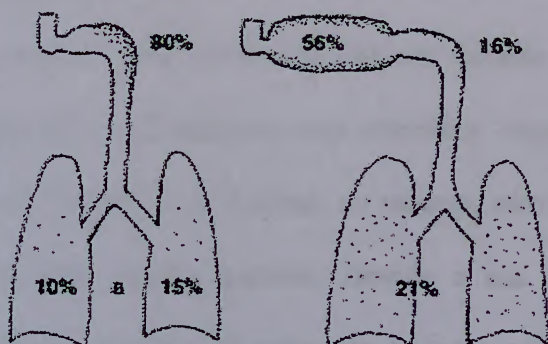


Figura 1:
Comparação da deposição de partículas aerossolisadas utilizando-se ou não espaçador.

Referência: adaptado de SOUZA, 1998.

Na comparação entre o tratamento da asma aguda leve feito com nebulizadores e o realizado com dispositivo pressurizado, muitos autores têm demonstrado resultados similares quanto à eficácia (SCHUH et al, 1999; PIVA & MENNA BARRETO, 1999; KEELEY & SILVERMAN, 1999).

Nos anos 80, alguns estudos propuseram o uso de doses maiores de drogas beta-2 adrenérgicas para as crises asmáticas mais graves. Schuh e colaboradores observaram melhora significativa na função pulmonar, diminuição do tempo de hospitalização e poucos efeitos adversos ao aumentar a dose de salbutamol em cada nebulização de 50 para 150 $\mu\text{g}/\text{kg}$ (até um máximo de 0,5mg). Esses resultados justificam a atual rotina de assistência ao paciente asmático (PIVA & MENNA BARRETO, 1999; SCHUH et al, 1989; WARNER et al, 1998; LEMANSKE & BUSSE, 1997; LEVY et al, 1998; RUBIN et al, 1990).

Nos anos 90, procurando melhorar a atendimento de crianças com asma aguda, alguns autores demonstraram bons resultados clínicos quando os intervalos entre as nebulizações com drogas beta-2 adrenérgicas eram reduzidos. Alguns autores sugeriam até 3 nebulizações por hora, durante 1 ou 2 horas, ou mesmo, administração da dose total, continuamente, durante esse mesmo período. Devido a sua eficácia, esta prática é sustentada, até hoje, no atendimento de rotina de crianças com asma grave (PIVA & MENNA BARRETO, 1999; PAPO et al, 1993; WARNER et al, 1998; LEMANSKE & BUSSE, 1997; LEVY et al, 1998).

Nos últimos anos, tem aumentado a preocupação com o fato da asma grave ainda ser um importante motivo de atendimento em unidades de emergência, de admissões e de readmissões hospitalares. Considerando que a terapêutica com nebulizações tem demonstrado cada vez mais falhas, muitos autores têm referido a necessidade de melhorar a oferta de drogas beta-adrenérgicas às crianças com obstrução brônquica grave. Alguns deles têm demonstrado que a infusão endovenosa dessas drogas poderia acarretar importantes benefícios, como diminuição do tempo de hospitalização, redução da necessidade de ventilação mecânica ou admissão em UTI e diminuição do número de nebulizações e do tempo de oxigenoterapia (SCHUH et al, 1999; LEMANSKE & BUSSE, 1997; SANTANA et al, 1995; BROWNE et al, 1997; O'CONNELL & IBER, 1990; FUSIGANG et al, 1989; TVESKOV et al, 1994; STEPHANOPOULUS et al, 1998; PIVA et al, 1998a; PIVA et al, 1999).

1.7.5

Controle insuficiente da crise

Aproximadamente 1,5 a 16% dos pacientes com asma aguda não respondem ao manejo clínico convencional e tendem a progredir com falência respiratória. Não raramente, essas situações evoluem com graves disfunções fisiológicas, justificando a necessidade de internação em UTIP e instituição de suporte avançado de vida.

Crianças com exacerbações da sua asma recebem o tratamento convencional para a crise, chegando a utilizar doses elevadas de drogas beta-2 adrenérgicas. Alguns desses casos, entretanto, evoluem com resposta clínica inadequada, ou seja, com obstrução brônquica persistente. Vários autores têm sugerido que esse controle inadequado das crises poderia ser resultante de (i) esgotamento rápido e inadequado dos receptores beta adrenérgicos pulmonares, (ii) broncoespasmo mediado por efeito predominantemente colinérgico e/ou (iii) obstrução brônquica residual causada pela inflamação da mucosa ou acúmulo de secreções (DUCHERME & DAVIS, 1998; STEIN & SANTANA, 1998).

Na asma aguda grave, a exaustão respiratória tem sido considerado o critério clínico mais indicativo para entubação endotraqueal e ventilação mecânica, com o objetivo de dar suporte para o paciente até a obstrução respiratória ser revertida. Dentro desse princípio, orienta-se que a oxigenação adequada deva ser priorizada até uma evidente melhora clínica. Na realidade, não existem critérios absolutos que indiquem o

uso de respiradores artificiais na asma aguda grave, ainda que insuficiência respiratória ou fadiga muscular, com pequena resposta aos estímulos externos e à terapêutica antiasmática, impliquem nesse procedimento (DWORKIN & KATTAN, 1989; PIVA & MENNA BARRETO, 1999; BELLOMO et al, 1994).

O uso de ventilação mecânica em crianças com asma grave tem variado, em todo o mundo, de 0,1 a 33% das admissões em UTIP. A discrepância entre esses dados pode ser justificada pela existência de diferentes subgrupos de apresentações clínicas e processos fisiopatológicos relacionados com a doença. De qualquer forma, a mortalidade entre as crianças asmáticas que haviam usado ventilação mecânica tem variado de 0 a 2% (BELLOMO et al, 1994; SANTANA et al, 1997; DeNICOLLA et al, 1994; GERGEN & WEISS, 1990; STEIN et al, 1989).

Robertson e colaboradores entrevistaram familiares de asmáticos com idade inferior a 20 anos que haviam morrido entre 1986 e 1989 e verificaram que 33% daqueles pacientes tinham antecedentes de asma leve ou moderada e 25% haviam apresentado agudização de doença crônica, entretanto, 32% não tinham história progressiva de hospitalização. Cerca de 39% deles tinham características de doença facilmente prevenível, demonstrando a dificuldade em se avaliar critérios absolutos de gravidade. Quanto à evolução clínica da enfermidade, 63% dos pacientes apresentaram insuficiência respiratória de rápida instalação. Aproximadamente 80% desses óbitos, haviam ocorrido fora do ambiente hospitalar (ROBERTSON et al, 1992). DeNicolla e colaboradores concluíram que a mortalidade por asma grave está relacionada com duas situações básicas

compostas por (i) quadros agudos e súbitos de obstrução brônquica que progridem rapidamente para parada cardiorrespiratória e (ii) crises significativas que respondem pobremente ao tratamento medicamentoso e, posteriormente, evoluem com falência respiratória. (DeNICOLLA et al, 1994).

O manejo terapêutico das exacerbações da asma tem mudado relativamente muito pouco nos últimos anos, mas, recentes progressos podem conduzir a significativas mudanças na prática futura. Estudos nessa linha devem ser encorajados e os resultados, sejam positivos ou negativos, devem ser publicados (EVERARD, 1998).

Drogas alternativas no manejo da asma aguda grave

A asma brônquica, na maioria das vezes, tem se mostrado de maior gravidade entre crianças do que em adultos. Essa realidade é conseqüente de uma série de fatores relacionados com o crescimento corporal e o próprio desenvolvimento fisiológico. Na população pediátrica são observadas vias aéreas com menor diâmetro e brônquios com maior quantidade de músculo liso e maior concentração de glândulas mucosas. Assim, entre as crianças, particularmente nas menores de 3 anos, ocorrem crises asmáticas de maior gravidade e, muitas delas, com respostas insatisfatórias à terapêutica empregada. Conseqüentemente, esses pacientes são responsáveis pelo aumento do número de hospitalizações e outras condições relacionadas com a elevada morbidade da doença (STEIN & SANTANA, 1998).

O tratamento da asma aguda grave deve ser imediato a fim de controlar as conseqüências clínicas da doença. Deve-se, entretanto, num primeiro momento, considerar duas óbvias possibilidades quanto à evolução da crise: o sucesso e o insucesso terapêutico.

O sucesso do tratamento depende basicamente de três aspectos: (i) educação do paciente e familiares quanto ao pronto reconhecimento da situação, dos fatores agravantes ou desencadeantes e treinamento para uso adequado das medicações antiasmáticas; (ii) capacidade do médico em identificar a gravidade da crise e iniciar rapidamente o tratamento; (iii) disponibilidade dos fármacos adequados para a terapêutica correta.

Por outro lado, o insucesso do tratamento tem ocorrido algumas vezes em crianças que, não respondendo ao manejo clínico convencional, progredem para falência respiratória. Os possíveis fatores envolvidos com esse insucesso já foram descritos. De qualquer forma, nesses casos mais resistentes, o emprego de algumas drogas, como o brometo de ipratrópio e a teofilina, entre outros, têm se constituído em opção terapêutica. Diversas outras drogas têm sido sugeridas na literatura, mas, todas necessitam estudos mais detalhados e maior experiência clínica, como parece ser o caso de bicarbonato de sódio, adrenalina, furosemide, metotrexate, ciclosporina, imunoglobulina, lidocaína, troleandomicina, hélio-oxigênio, quetamina, antialérgicos e sulfato de magnésio (DOERSHUG et al, 1999; DeNICOLLA et al, 1994; STEIN & SANTANA, 1998; WARNER et al, 1998; DECCO et al, 1999; VAN BEVER et al, 1995; GUSS & PORTNOY, 1992; CIARALLO et al, 1996; BURKI, 1997; SMITH & STRUNK, 1999).

Entre as terapêuticas antiasmáticas consideradas alternativas duas opções têm sido cada vez mais referidas na literatura, acumulando experiências em diversas partes do mundo: o salbutamol endovenoso e o sulfato de magnésio endovenoso.

1.8.1

Salbutamol endovenoso

O albuterol ou salbutamol é o mais efetivo broncodilatador em crianças maiores e com recorrências de crises. Essa droga pode ser usada por nebulização e pelas vias oral e endovenosa. A utilização da via inalatória parece estar mais associada com taquicardia e vômitos. O uso prolongado do salbutamol, mesmo por nebulizações, pode causar irritabilidade, tremores, hipocalemia e hiperglicemia. Por sua vez, a sua administração endovenosa contínua tem sido importante no manejo da asma grave em unidades de terapia intensiva (CONWAY & LITTLEWOOD, 1989; DUCHERME & DAVIS, 1998; VIRANT & SHAPIRO, 1999a; FUSIGANG et al, 1989; STEIN & SANTANA, 1998).

A maioria dos autores têm demonstrado que a disfunção fisiológica respiratória entre os pacientes asmáticos se estabelece rapidamente, muitas vezes, indicando a necessidade de ventilação mecânica. O uso de ventilação artificial tem sido considerada a forma mais eficaz de corrigir a acidose respiratória, a hipercapnia e a hipoxemia. Entretanto, a precocidade e a agressividade das medidas terapêuticas podem fazer com que reversão do quadro também seja rápida (SAUDER, 1989; BROWNE et al, 1997; DOERSCHUG et al, 1999).

Diversos autores têm indicado o emprego contínuo de droga beta-2 adrenérgica, endovenosa, especialmente salbutamol, terbutalino e isoproterenol, com o objetivo de prevenir a necessidade de ventilação mecânica. Evidentemente, a indicação clínica para uso desses fármacos deve ser criteriosa em função da potencialidade de seus efeitos adversos (SAUDER, 1989).

As drogas beta-2 adrenérgicas endovenosas, por provocarem rápida broncodilatação, estimularem o transporte mucociliar e modularem a liberação de mediadores inflamatórios dos mastócitos, estão indicadas no tratamento da asma aguda grave quando há (i) retenção progressiva de CO₂, (ii) insuficiente melhora clínica com o tratamento convencional e (iii) sinais de falência respiratória que, se não forem revertidos, deverão levar à ventilação mecânica. A administração contínua por via endovenosa parece causar menos taquicardia e outros fenômenos vasomotores do que as nebulizações. Por outro lado, provoca, mais freqüentemente, hipocalemia e arritmias cardíacas. Quando se estabelece a reversão da obstrução brônquica, os broncodilatadores colaboram com aumentos de volume-corrente, volume-minuto e oxigenação, associados com diminuição da taquicardia e da taquipnéia (CONWAY & LITTLEWOOD, 1989; PIVA et al, 1998b; VIRANT & SHAPIRO, 1999a).

A dose do salbutamol (ou do terbutalino) por via endovenosa é 0,6-1,2 µg/Kg/minuto, com aumento de 0,2 µg/Kg/minuto, até um máximo de 4-8 µg/Kg/minuto. Stephanopoulos e colaboradores realizaram um estudo em crianças com asma aguda grave

e observaram que o uso de droga beta-2 adrenérgica é bem tolerada por cerca de 300 horas contínuas, empregando doses variáveis até $10\mu\text{g}/\text{Kg}/\text{minuto}$, praticamente, sem apresentar efeitos adversos (CENTER FOR DISEASE CONTROL AND PREVENTION, 1995; NATIONAL HEART, LUNG, AND BLOOD INSTITUTE, 1997; II CONSENSO BRASILEIRO NO MANEJO DA ASMA, 1998; STEPHANOPOULOS et al, 1998; FUGISANG et al, 1989; BOHN et al, 1984; BURGESS et al, 1994; DAUGBJERG et al, 1993; HELFAER et al, 1999; RICHARDS, 1989; PIVA et al, 1998a; PIVA et al, 1998c).

A dose ideal preconizada é aproximadamente aquela que conduz à reversão dos sinais e sintomas de obstrução brônquica, devendo ser diminuída se provocar imediatos efeitos adversos, especialmente taquicardia acima de 200 bpm. O aumento da dose ou da infusão da droga deve ser um processo dinâmico e ocorrer sob supervisão e monitorização rigorosas. A solução para uso contínuo é preparada com salbutamol ($0,5\mu\text{g}/\text{Kg}/\text{hora}$), diluída em soro fisiológico, dentro de uma infusão de 12 ml/hora. A diminuição da dose da droga beta-2 endovenosa deve iniciar quando ocorrerem evidentes sinais de melhora da obstrução brônquica e da ventilação. Esta diminuição deve ser gradual, isto é, não parece conveniente suspendê-la imediatamente aos primeiros sinais de melhora clínica (NATIONAL HEART, LUNG, AND BLOOD INSTITUTE, 1997; II CONSENSO BRASILEIRO NO MANEJO DA ASMA, 1998; STEPHANOPOULOS et al, 1998; FUGISANG et al, 1989; BOHN et al, 1984; BURGESS et al, 1994; DAUGBJERG et al, 1993; HELFAER et al, 1999; RICHARDS, 1989; PIVA et al, 1998a; PIVA et al, 1998c).

1.8.2

Sulfato de magnésio endovenoso

Magnésio:

que íon é esse?

O magnésio é um cátion bastante subestimado na prática pediátrica, apesar de estar presente em quase todas as rotas metabólicas. As anormalidades na homeostasia do magnésio são eventos raros na infância, apesar deste ser o quarto cátion mais abundante no organismo e o segundo eletrólito mais importante do meio intracelular, onde só está em menor quantidade que o potássio.

O magnésio é armazenado nos ossos (67%) e nas próprias células (31%). Cerca de 60% do magnésio sérico existe sob a forma ionizada, 25% ligado às proteínas e 15% formando complexos com sais tamponantes. A sua principal função está relacionada às atividades enzimáticas intracelulares, especialmente, glicólise, estimulação de adenosina trifosfato (ATP), transcrição do DNA, agregação do RNA e síntese protéica. No meio extracelular, o magnésio atua no controle neuronal, na transmissão sináptica e pós-sináptica e no tônus muscular. Esse íon inibe o afluxo do cálcio através da membrana plasmática e compete por seus sítios de ligação, reduzindo a liberação do cálcio do retículo sarcoplasmático.

A necessidade diária de magnésio em crianças é de 0,3 mEq/Kg/dia, mas, rotineiramente, o seu aporte médio é de 10-25 mEq/kg/dia. A sua concentração sérica normal em crianças varia de 1,5 a 2,3 mg/dl, todavia, somente menos de 1% é encontrado no plasma e esta taxa não reflete o seu armazenamento intracelular.

A sua regulação é feita primariamente através da reabsorção tubular renal, a qual pode ser aumentada por paratormônio, vitamina D, depleção de magnésio, hipotireoidismo e hipocalcemia. Também participam dessa homeostasia o trato gastrointestinal e o tecido ósseo. Ainda que não se saiba adequadamente o papel do paratormônio e da vitamina D no metabolismo do magnésio, parece que ambos aumentam a sua absorção intestinal.

Sulfato de magnésio:

qual o seu papel na asma aguda?

BIBLIOTECA
FAMED/HCPA

O sulfato de magnésio, entre os vários efeitos referidos na literatura médica, é uma droga cuja ação antiasmática vem sendo citada cada vez mais freqüentemente. Na realidade, esse fármaco já foi empregado no combate da crise asmática há mais de 70 anos. A partir dos anos 30, na literatura médica, aumentaram os relatos de casos de adultos com asma pouco responsiva à terapia médica rotineira, os quais evoluíam com importante melhora após o uso de solução injetável de sulfato de magnésio (SYDOW et al, 1993; SKOBELOFF et al, 1989; NOPPEN et al, 1990; OKAYAMA et al, 1987; PABON et al, 1994; DEVI et al, 1997).

Com o crescimento da indústria farmacêutica e o advento de modernas terapêuticas, entre as quais a ventilação mecânica, o sulfato de magnésio foi sendo substituído gradativamente. Atualmente, com o crescimento do número de pacientes com asma que não respondem adequadamente à terapêutica convencional, alguns autores voltaram a recomendar o seu uso, com especial papel nos casos mais refratários (PABON et al, 1994; SKOBELOFF et al, 1989; SMITH & STRUNK, 1999).

Pabon e colaboradores descreveram a sua eficácia em unidades de emergência como terapia adjuvante contra asma aguda grave em adultos, onde provocaria redução da resistência das vias aéreas, aumento do volume expiratório final no primeiro segundo, aumento da capacidade vital forçada e diminuição evidente da dispnéia e da frequência respiratória (PABON et al, 1994). Também há referência de um estudo com pacientes adultos com asma moderada (VEF_1 58% do predito), onde todos que usaram sulfato de magnésio exibiram redução da resistência respiratória e aumentos no VEF_1 e na capacidade vital forçada. O início dos seus efeitos ocorreu dentro de dois minutos da infusão, a dispnéia diminuiu em até 5 minutos e a sibilância desapareceu. O pico de ação ocorreu aos 20 minutos. Houve um decréscimo uniforme da taquipnéia (OKAYAMA et al, 1987).

Sydow e colaboradores relataram os casos de 5 pacientes adultos em ventilação mecânica por asma que usaram doses elevadas de sulfato de magnésio (10 a 20 g por 1 hora) e apresentaram uma significativa redução na pressão média de vias aéreas e na

resistência respiratória (SYDOW et al, 1993).

Tem sido sugerido que a broncodilatação causada pelo sulfato de magnésio ocorreria através de três mecanismos: (i) modulação do movimento do íon cálcio, (ii) ação sedativa e (iii) decréscimo da liberação da acetilcolina junto aos terminais nervosos. Além disso, o sulfato de magnésio poderia estar associado com inibição da liberação de histamina e inibição direta da contração da musculatura lisa. Também deve ser destacado que a hipomagnesiemia tem sido encontrada em pacientes com asma aguda (CIARALLO et al, 1996).

Diversos autores descrevem que o emprego de sulfato de magnésio seria seguro e benéfico também no tratamento de asma grave em crianças, todavia, ainda não se trata de uma alternativa terapêutica suficientemente estudada na infância. A maior parte dos estudos envolvendo o uso de sulfato de magnésio em crianças com asma aguda tem descrito a droga como uma boa opção no manejo da crise em unidades de emergência, contribuindo para melhora rápida e sustentada das provas de função pulmonar e na diminuição da quantidade de hospitalizações. Há referências, inclusive, de que a infusão de 40 mg/Kg desta droga poderia conduzir a aumentos de 20 a 90% no pico de fluxo expiratório e decréscimos entre 14 e 25% na PaCO_2 (OKAYAMA et al, 1987; PABON et al, 1994; SKOBELOFF et al, 1989; MARTINEZ, 1999; CIARALLO et al, 1996).

O sulfato de magnésio usado em aerossóis ou por via oral é inefetivo contra a asma aguda. Por sua vez, a via intramuscular é dolorosa. A rota endovenosa, portanto, é a mais

indicada. A dose recomendada é de 30-70 mg/Kg, até um máximo de 2 gramas, administrada durante 20 a 30 minutos. Com estas concentrações, deve ocorrer um aumento sérico de 2,0 mg/dl a 3,3 mg/dl dentro de 20 minutos após a infusão, sem sinais de toxicidade. O início de ação parece ocorrer poucos minutos após o início da infusão e a sua duração é de cerca de 2 horas. O seu rápido início de ação pode ser suficiente para considerá-lo uma importante tratamento adjunto dos casos de obstrução brônquica nas unidades de emergência (CIARALLO et al, 1996; SMITH & STRUNK, 1999).

Os efeitos adversos relacionados com o uso de sulfato de magnésio são rubor facial, mal estar, náuseas, vômitos e taquicardia. Quando são usadas doses mais elevadas da droga podem ocorrer hiporreflexia, câimbras, tremores, depressão respiratória, anormalidades do sistema de condução cardíaca (bradicardia e prolongamentos do espaço PR, do QRS e do segmento ST) e parada cardiorrespiratória. Nas infusões rápidas há possibilidade de ocorrer hipotensão arterial e bradicardia (PABON et al, 1994; SKOBELOFF et al, 1989; MARTINEZ, 1999; CIARALLO et al, 1996; SMITH & STRUNK, 1999).

Por outro lado, Hill e Britton realizaram um estudo duplo-cego, randomizado, placebo-controlado, investigando os efeitos do sulfato de magnésio endovenoso sobre o calibre das vias aéreas em adultos com asma leve e moderada e concluíram que a droga teria um fraco efeito broncodilatador e não modificaria a hiperresponsividade brônquica de indivíduos com asma clinicamente estável ou facilmente controlável com a terapêutica convencional (HILL & BRITTON, 1996).

Justificativa ao estudo

As melhores estratégias contra a obstrução brônquica grave ainda são a prevenção e a intervenção terapêutica precoce. Por sua vez, a principal meta do tratamento intensivo é a rápida reversão desse quadro obstrutivo, possibilitando melhora clínica e um bom prognóstico. Assim, é fundamental que sejam estudadas terapêuticas capazes de antagonizar ou reverter os mecanismos fisiopatológicos envolvidos.

O sulfato de magnésio e o salbutamol, endovenosos, têm sido apontados como alternativas terapêuticas, possivelmente benéficas e seguras para o tratamento de asma grave, inclusive, colaborando na redução da necessidade de ventilação mecânica.

Um aspecto relevante, no que se refere ao uso de sulfato de magnésio na asma aguda na infância, é que os diversos estudos nem sempre concordam entre si. Alguns autores referem que essa droga parece ser segura e benéfica no tratamento das crises agudas, especialmente aquelas que respondem inadequadamente ao tratamento medicamentoso de rotina. Os principais resultados destes estudos, entretanto, não podem ser generalizados por vários motivos, como amostras pequenas, grupos pesquisados heterogêneos, falta de critério quanto à classificação da gravidade da asma, doses inadequadas do sulfato de magnésio e ausência de grupo-controle, entre outros.

Quanto ao uso do salbutamol, os estudos são mais abrangentes e, freqüentemente, demonstram sua segurança e eficácia no tratamento da obstrução brônquica. Entretanto, a administração dessa droga, de forma contínua, por via endovenosa, tem sido reservada para unidades de terapia intensiva, perdendo-se a oportunidade de testá-la em fases mais precoces da asma grave, em unidade de emergência, onde pode interferir diretamente na progressão da doença e no seu prognóstico. Assim, a sua indicação de forma mais rotineira requer a realização de estudos mais profundos e detalhados.

Ambas as drogas necessitam ter as suas características farmacológicas melhor elucidadas, para que se possa sugerir os seus aproveitamentos no manejo medicamentoso da asma grave na infância.

Partindo-se destes pressupostos, o presente estudo pretende colaborar com a aceitação ou rejeição do uso endovenoso (e precoce) do sulfato de magnésio e do salbutamol como parte da terapêutica alternativa contra a obstrução brônquica grave na infância, especialmente nos casos resistentes ao tratamento medicamentoso convencional.

2 OBJETIVOS

* (...) Quando o menino e o pai enfim alcançaram aquelas alturas de areia, depois de muito caminhar, o mar estava na frente de seus olhos. E foi tanta a imensidão do mar, e tanto seu fulgor, que o menino ficou mudo de beleza. E quando finalmente conseguiu falar, tremendo, gaguejando, pediu ao pai: Me ajuda a olhar!

Eduardo Galeano. O Livro dos Abraços.

Geral

Estudar a eficácia do uso endovenoso de sulfato de magnésio e de salbutamol no tratamento de crianças hospitalizadas por asma aguda grave.

Específicos

2.2.1 Avaliar a resposta clínica desses pacientes.

2.2.2 Determinar as modificações na gasometria arterial e nos níveis séricos de cálcio, potássio e magnésio antes e após a infusão endovenosa das drogas.

2.2.3 Identificar os efeitos adversos durante a infusão das drogas.

Hipótese operacional do trabalho:

Diante de quadros de asma aguda grave na infância que apresentem fraca e inadequada resposta à terapêutica convencional, os usos endovenosos de sulfato de magnésio e de salbutamol podem ser importantes recursos terapêuticos.

3. CASUÍSTICA E MÉTODOS

* Foi assim que Aureliano Segundo se lembrou da fortuna enterrada em algum lugar que só Úrsula conhecia, mas foram inúteis as perguntas e as manobras astutas que lhe ocorreram (...) contratou um grupo de escavadores com o pretexto de construir canais de escoamento no quintal e no jardim e ele mesmo sondou o solo com barras de ferro e com toda a espécie de detectores de metais, sem encontrar nada que se parecesse com ouro em três meses de explorações exaustivas (...) confirmou a existência do tesouro, com precisão de que eram sete mil duzentas e quatorze moedas, enterradas em três sacos de lona com fechos de cobre, dentro de um círculo de cento e vinte e dois metros de raio (...) não seria encontrado enquanto não acabasse de chover e os sóis de três junhos consecutivos não transformassem em pó os lamaçais. A profusão e a meticulosa vaguidão dos dados pareceram a Aureliano Segundo tão semelhantes às fábulas espíritas que insistiu na empresa, apesar de estarem em agosto e ser necessário esperar pelo menos três anos para satisfazer as condições do prognóstico.*

Gabriel Garcia Marques. Cem Anos de Solidão.

3.1 Delineamento do estudo

Trata-se de um ensaio clínico, intervencionista, prospectivo, randomizado, duplo-cego, placebo-controlado. O eixo de montagem foi simultâneo, ou melhor, ao mesmo tempo os pacientes tiveram determinados o efeito clínico (crise asmática) e os fatores em estudo. A seleção de pacientes e a coleta de dados foi realizada entre 1997 e 1998.

3.2. Situação

O estudo foi conduzido na Unidade de Cuidados Especiais Pediátricos do Hospital São Lucas da Pontifícia Universidade Católica do Rio Grande do Sul (UCEP-HSL-PUCRS). A Unidade está localizada em Porto Alegre, Rio Grande do Sul, e pode ser caracterizada da seguinte maneira:

A UCEP-HSL-PUCRS é composta por 8 leitos, cada um deles com monitores eletrônicos não-invasivos de pressão arterial, saturação arterial de oxigênio, frequência cardíaca e frequência respiratória. A Unidade está devidamente aparelhada para atender todas as situações de emergência pediátrica, incluindo material necessário e próprio para procedimentos de ressuscitação cardiopulmonar e cerebral. O atendimento de enfermagem é realizado por um enfermeiro em cada turno, além de um auxiliar de enfermagem para cada três leitos. A equipe médica é constituída por quatro pediatras intensivistas que oferecem cobertura contínua durante as 24 horas, dois preceptores pediatras intensivistas e um médico intensivista pediátrico a cada turno (um médico-residente de terceiro ano durante o dia e um plantonista à noite). É uma área onde são desenvolvidas atividades acadêmicas, inclusive, com alunos da Faculdade de Medicina.

O HSL-PUCRS é um complexo hospitalar que presta assistência global, independente da faixa etária. É serviço de referência clínica e cirúrgica, atingindo quase todas as especialidades médicas. A sua capacidade de ocupação é de aproximadamente 600 leitos. A área pediátrica, especificamente, é constituída por Unidade de Internação, Unidade de Terapia Intensiva Neonatal, Unidade de Terapia Intensiva Pediátrica e Unidade de Cuidados Especiais Pediátricos.

O HSL-PUCRS pode ser caracterizado como uma instituição de referência e contra-referência na prestação de serviços de saúde, atendendo a população de Porto Alegre e Área Metropolitana, além do Interior do Rio Grande do Sul.

Toda a equipe médica responsável pela assistência na UCEP, com exceção dos médicos-residentes, tem Título de Especialista em Pediatria e Título de Especialista em Terapia Intensiva Pediátrica, validados pela Sociedade Brasileira de Pediatria. As equipes médicas de consultorias e o apoio técnico e diagnóstico são passíveis de ativação a qualquer momento.

3.3 Seleção dos pacientes

3.3.1 População em estudo e amostragem

Constituíram a população desse estudo todos os pacientes internados durante o turno do dia (das 7 as 19 horas) na UCEP-HSL-PUCRS entre 1997 e 1998. A amostra selecionada foi de crianças que apresentaram asma aguda grave como motivo principal de internação. Foram considerados com tendo este distúrbio respiratório aqueles indivíduos que apresentavam clínica de sibilos, retrações de intercostais, subcostais e esternais, uso de musculatura acessória e dispnéia ou, ainda, sinais absolutos de insuficiência respiratória relacionados com hipoxemia por obstrução brônquica, tais como cianose, alteração de consciência ou tórax silencioso à ausculta. A história clínica, o diagnóstico prévio e os antecedentes familiares desses pacientes também foram levados em consideração para a elaboração diagnóstica.

3.3.2 Critérios de elegibilidade

Os critérios de elegibilidade da amostra do estudo podem ser subdivididos em elementos de inclusão e elementos de exclusão.

3.3.2.1 Critérios de inclusão

Dentre a população estudada foram elegíveis os pacientes

- i) que preencheram as características clínicas de asma aguda grave;
- ii) que necessitaram de cuidados intensivos pediátricos;
- iii) com idade superior a 2 e inferior a 13 anos.

3.3.2.2 Critérios de exclusão

Foram critérios de exclusão da amostra os indivíduos

- i) com outra enfermidade presente na admissão hospitalar, tanto de origem respiratória (por exemplo, epiglote, laringite, laringotraqueíte, pneumonia) ou cardíaca (como insuficiência cardíaca congestiva, cardiopatia congênita, taquicardia supraventricular);
- ii) com antecedentes familiares de taquicardia supraventricular, diabetes mellitus ou intolerância à glicose;
- iii) sem o consentimento formal dos pais ou responsáveis para participar do experimento;
- iv) que apresentaram exacerbação da crise e necessitaram imediata transferência para UTIP, antes da administração das drogas estudadas;
- v) que não tiveram os seus exames laboratoriais solicitados ou coletados nos períodos pré-estabelecidos;
- vi) que receberam, com atraso, as drogas a serem testadas;
- vii) que não foram comunicados ao pesquisador, em tempo hábil, sobre a sua participação inicial no estudo.

3.4 Desfechos

Neste estudo, os desfechos clínicos considerados dependeram de conseqüências da infusão endovenosa de sulfato de magnésio, de salbutamol e de solução-placebo e foram subdivididos em cinco grandes grupos, que estão relacionados da tabela 3.1, abaixo.

Tabela 3.1:
Desfechos clínicos considerados nesse estudo.

◆ **alterações fisiológicas:**

freqüência respiratória, freqüência cardíaca, saturação arterial de oxigênio, pressão arterial sistêmica

◆ **alterações laboratoriais:**

cálcio, potássio, magnésio, pH, PaCO₂, PaO₂

◆ **tempo de terapêutica empregado:**

quantidade de nebulizações e dias de uso de oxigenoterapia, corticoterapia e ventilação mecânica

◆ **efeitos adversos:**

rubor facial, hiporreflexia, tremores, câimbras, náuseas, vômitos, hipercalemia, hipocalemia, taquicardia, bradicardia, hipotensão e hipertensão arterial sistêmica

◆ **tempo de hospitalização:**

dias de permanência no HSL-PUCRS, na UTIP e na UCEP

As complicações clínicas que estes pacientes tiveram durante a hospitalização também foram avaliadas, todavia, não foram consideradas características diretamente relacionadas com a infusão das drogas estudadas.

3.5 Logística

Para que os mesmos pesquisadores pudessem realizar a avaliação clínica dos pacientes, desencadear o processo de encaminhamento da pesquisa e, ao mesmo tempo, evitar um número excessivo de perdas, mantinha-se constante contato com a UCEP-HSL-PUCRS, seja por via telefônica e por visitas rotineiras. Em contrapartida, em todas as ocasiões de admissão hospitalar por asma aguda grave, os pesquisadores eram informados o mais rapidamente possível.

Fase 1:

Todas as crianças com asma grave ao serem admitidas na UCEP-HSL-PUCRS receberam as medidas terapêuticas convencionais para o manejo da emergência. O tratamento básico de rotina foi desobstrução mecânica de vias aéreas superiores, punção venosa, hidratação endovenosa e início imediato da terapêutica com oxigênio, droga beta-2 adrenérgica via nebulização e corticosteróide endovenoso, conforme a tabela 3.2.

Simultaneamente, cada paciente foi submetido a verificação de seus sinais vitais e à instalação de monitores eletrônicos não-invasivos (frequência cardíaca, frequência respiratória, pressão arterial e saturação de oxigênio). O médico residente de terceiro ano em pediatria (com ênfase em intensivismo) presente no local foi o responsável por coleta da história clínica, realização do exame físico, estabelecimento da conduta clínica imediata e execução do plano terapêutico. O acompanhamento médico foi constante até a estabilização clínica do paciente.

Tabela 3.2:

**Tratamento farmacológico convencional da asma aguda grave na infância:
rotina de atendimento da UCEP-HSL-PUCRS.**

- ◆ **oxigênio:** 3-6 l/min, catéter extra-nasal ou máscara, mantendo saturação arterial de oxigênio superior a 93%.
 - ◆ **droga beta-2 adrenérgica:** nebulização com fenoterol, 0,1 mg/kg/dose diluído em 3 ml de solução fisiológica.
 - ◆ **hidrocortisona:** 5 mg/kg/dose, endovenosa.
-

Fase 2:

Os responsáveis pelos pacientes envolvidos nesse estudo foram informados sobre a pesquisa e tiveram seus consentimentos formais requeridos neste momento. Evidentemente, sem a devida autorização escrita dos responsáveis pelo paciente, este foi automaticamente excluído do estudo. O termo de consentimento está no anexo 1.

Fase 3:

Simultaneamente ao tratamento convencional, aleatoriamente, os pacientes amostrados receberam uma das três infusões endovenosas relacionadas na tabela 3.3.

Tabela 3.3:

Tratamento farmacológico randomizado.

- ◆ **Grupo I (sulfato de magnésio):** 2,5 mg/kg/minuto, endovenosa, diluído em solução fisiológica, durante 20 minutos; dose total de 50 mg/Kg, até um máximo de 2 gramas. Gotejo: 1 ml/kg/hora.
 - ◆ **Grupo II (salbutamol):** 1 µg/kg/minuto, endovenosa, diluído em solução fisiológica, durante 20 minutos; dose total de 20 µg/kg. Gotejo: 1 ml/kg/hora.
 - ◆ **Grupo III:** solução fisiológica (placebo), endovenosa. Gotejo: 1 ml/kg/hora.
-

Fase 4:

Todos os pacientes tiveram os seus sinais vitais (frequência respiratória, frequência cardíaca, saturação arterial de oxigênio e pressão arterial sistêmica) monitorados continuamente. Os seus valores foram registrados antes, durante e 1 hora após a infusão das drogas testadas.

As dosagens séricas de cálcio, potássio e magnésio e a gasometria arterial foram coletados antes e 1 hora após a administração das referidas drogas.

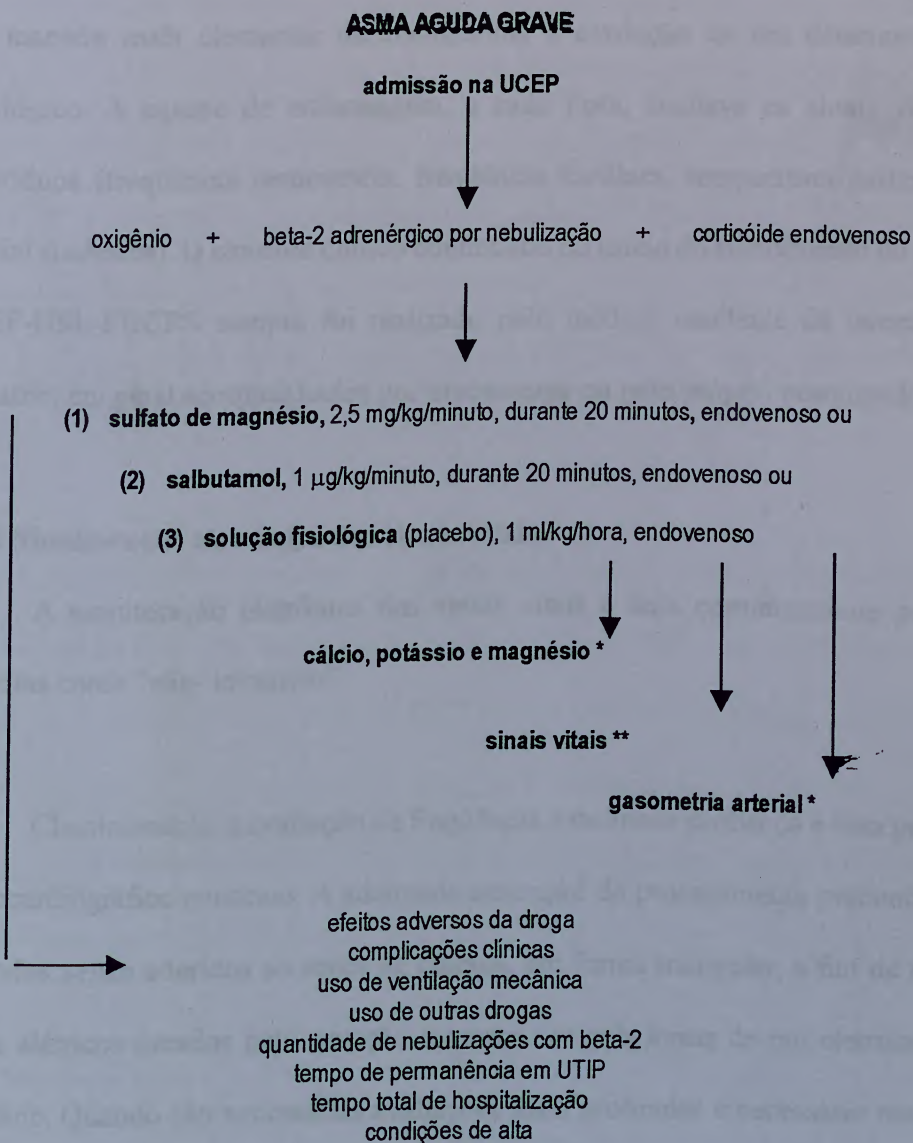
Fase 5:

Os dados de identificação, a avaliação clínica, a terapêutica empregada e a evolução desses pacientes foram protocolados em uma ficha padrão preenchida durante a hospitalização (anexo 2).

Fase 6:

Todo o período de hospitalização de cada um desses pacientes foi acompanhado, em caráter observacional, pelo pesquisador. Não era de sua competência a determinação de qualquer medida ou plano terapêutico em relação ao paciente e sua doença, sob pena deste ser excluído da pesquisa. A figura 3.1 ilustra o fluxograma de acompanhamento da criança com asma aguda grave na UCEP-HSL-PUCRS no presente estudo.

Figura 3.1:
Fluxograma do atendimento da criança com asma aguda grave na UCEP-HSL-PUCRS nesse estudo.



* dosagens laboratoriais antes e após 60 minutos da infusão da droga

** monitorização clínica constante com registro antes, durante e 1 hora após a administração das drogas: frequência respiratória, frequência cardíaca, saturação arterial de oxigênio, pressão arterial sistêmica

3.6 Medidas e instrumentos

3.6.1 Monitoração clínica

Todos os pacientes amostrados nesse estudo foram monitorados clinicamente, que é a maneira mais elementar de acompanhar a evolução de um determinado estado fisiológico. A equipe de enfermagem, a cada hora, avaliava os sinais vitais desses indivíduos (frequência respiratória, frequência cardíaca, temperatura axilar e pressão arterial sistêmica). O controle clínico continuado no início do atendimento do paciente na UCEP-HSL-PUCRS sempre foi realizado pelo médico residente de terceiro ano em pediatria, em geral acompanhados por preceptores ou pelo próprio pesquisador.

3.6.2 Monitoração eletrônica dos sinais vitais

A monitoração eletrônica dos sinais vitais é feita continuamente por técnicas descritas como “não- invasivas”.

Classicamente, a avaliação da frequência e do ritmo cardíacos é feita pelo registro eletrocardiográfico contínuo. A adequada execução do procedimento preconiza que três eletrodos sejam aderidos ao tórax da criança, em forma triangular, a fim de detectar os sinais elétricos gerados pelo coração e mostrá-los sob forma de um eletrocardiograma contínuo. Quando são necessárias avaliações mais profundas é necessário recorrer a um eletrocardiograma clássico com todas as suas derivações (RUZA et al, 1997; EINLOFT et al, 1997).

A frequência respiratória também é monitorada continuamente, através de sensor que analisa os movimentos respiratórios torácicos. Essa monitoração não é capaz de avaliar a efetividade dos movimentos respiratórios.

A saturação de oxigênio da hemoglobina é medida pela oximetria de pulso. O seu princípio básico de funcionamento é a espectrofotometria, medindo as frações do espectro de luz transmitida e/ou absorvida por parte das diferentes hemoglobinas. Um sensor de oximetria é aplicado nas extremidades dos dedos ou das orelhas. A absorção de luz aumenta de forma intermitente com a passagem do sangue arterial em cada batimento cardíaco. Através de microprocessadores são analisados os dados, emitindo saturação arterial de oxigênio, onda de pulso arterial e frequência cardíaca (RUZA et al, 1997).

A pressão arterial pode ser aferida manualmente ou com auxílio de ultra-som por esfigmomanometria. Na dependência da faixa etária e das condições clínicas de cada paciente, é um dado nem sempre fácil de ser obtido. Utiliza-se um manguito de compressão que deve ser firmemente ajustado ao redor do braço da criança. Na aferição, o manguito deve cobrir de 40 a 80% da circunferência desse membro no ponto entre o cotovelo e o ombro (RUZA et al, 1997; EINLOFT et al, 1997).

3.6.3 Nebulizadores

Os nebulizadores são aparelhos que liberam a droga sob forma de aerossol, em partículas líquidas, de maneira contínua. Na UCEP-HSL-PUCRS são utilizados os nebulizadores de jato, isto é, que usam um jato de oxigênio ou de ar comprimido para

produzir a dispersão do líquido em pequenas partículas. A droga a ser administrada é colocada no copo do nebulizador em diluição com soro fisiológico. O volume da solução é de 3 ml, a fim de evitar hiperosmolaridade e conseqüente perda da droga. Volumes inferiores a 3 ml produzem um volume residual no reservatório do nebulizador que pode variar de 0,6 a 1 ml. O fluxo de gás deve variar entre 6 e 8 litros/minuto, já que fluxos inferiores a 5 litros/minuto não produzem partículas respiráveis, como foi referido anteriormente.

3.7 Variáveis em estudo

As variáveis avaliadas no estudo estão listadas na tabela abaixo.

Tabela 3.4:
Variáveis do estudo.

- | | |
|---|---|
| ◆ idade | ◆ saturação arterial de oxigênio |
| ◆ peso | ◆ cálcio sérico |
| ◆ sexo | ◆ potássio sérico |
| ◆ tempo de permanência na UCEP | ◆ magnésio sérico |
| ◆ tempo de permanência na UTIP | ◆ valores gasométricos |
| ◆ tempo de permanência no HSL | ◆ tratamento medicamentoso no hospital |
| ◆ antecedentes familiares de atopia | ◆ quantidade de nebulizações |
| ◆ antecedentes familiares de asma | ◆ tempo de uso de oxigênio |
| ◆ antecedentes familiares de tabagismo | ◆ tempo de uso de corticóide |
| ◆ antecedentes pessoais de hospitalizações | ◆ tempo de uso de ventilação mecânica |
| ◆ antecedentes pessoais de crises asmáticas | ◆ complicações clínicas relacionadas com asma |
| ◆ fatores desencadeantes da crise | ◆ efeitos adversos das drogas testadas |
| ◆ fármacos usados antes das crises | ◆ evolução clínica |
| ◆ frequência respiratória | |
| ◆ frequência cardíaca | |
| ◆ pressão arterial sistêmica | |

3.8 Considerações éticas

O presente estudo foi previamente aprovado pela Comissão Ética do Hospital São Lucas da PUCRS (ofício 075/97- CEP de 22 de maio de 1997).

Os pesquisadores procuraram atender às determinações do Conselho Nacional de Saúde, nas resoluções 196 /96 e 251 /97 sobre “Diretrizes e Normas Regulamentadoras de Pesquisa Envolvendo Seres Humanos” (CONSELHO NACIONAL DE SAÚDE, 1996; CONSELHO NACIONAL DE SAÚDE, 1997).

Os pais ou responsáveis pelos pacientes envolvidos nessa investigação foram devidamente informados quanto aos métodos a serem realizados, utilizando-se uma linguagem clara e acessível, evitando-se termos técnicos e destacando benefícios, riscos e desconfortos da utilização endovenosa de sulfato de magnésio ou salbutamol. Os objetivos e os procedimentos utilizados na pesquisa também foram apresentados de forma objetiva. Não foram omitidos o uso de placebo e a aleatorização na alocação dos participantes em grupos experimental e controle. Após todas as informações verbais, seguiram-se os questionamentos e as devidas explicações. Em seguida, todos os pais ou responsáveis receberam o Termo de Consentimento Informado acompanhado de cópia, que é um documento contendo, simplificadamente, os dados necessários para compreensão do projeto de pesquisa.

Após serem esgotadas todas as dúvidas, quando pais ou responsáveis haviam concordado na participação de seu filho no estudo, eles deveriam firmar o termo de consentimento livre e esclarecido (anexo 1).

Em todos os momentos houve um esforço em deixar absolutamente claro que não deveria existir qualquer relação de dependência entre o indivíduo objeto do estudo e o pesquisador, eliminando possibilidades de prejuízos ao paciente, além de garantir o tratamento convencional contra a asma aguda. Mesmo havendo desistência da participação em qualquer momento do estudo, ficaria assegurada a continuidade da assistência médica ao paciente. A avaliação contínua de risco para o paciente ocorreu durante todo o período do estudo.

Aos responsáveis pelas crianças envolvidas no estudo foram dadas garantias de confidencialidade e privacidade às informações coletadas.

3.9 Considerações estatísticas

Para o cálculo inicial do tamanho da amostra estudada foram estabelecidos os seguintes fatores: (i) diferença mínima a ser testada: 20%; (ii) nível de significância (α): 0,05; (iii) poder estatístico ($1 - \beta$): 0,80.

Partido-se destas características e levando em consideração os poucos estudos correlatos na literatura médica, o tamanho amostral mínimo foi estimado em dez indivíduos por grupo, totalizando trinta pacientes. Nenhum estudo correlato pesquisado foi composto por uma amostra maior do que essa estimativa.

Os dados obtidos nesse estudo foram inicialmente armazenados em um banco de dados programado para este fim, utilizando o programa *Microsoft Excell*, versão 7.0, para *Windows 98*. Posteriormente, os dados foram processados e analisados com o auxílio do programa *Statistical Package for the Social Sciences (SPSS)* versão 6.0.

As variáveis quantitativas contínuas analisadas em cada grupo (sulfato de magnésio, salbutamol e placebo) foram expressas através de medidas de tendência central (média e mediana) e dispersão (desvio padrão), enquanto que as variáveis categóricas foram expostas em percentagem (%) ou sob a forma descritiva.

O nível de significância estatística escolhido para qualquer análise ou estudo 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. O teste T utilizado para comparação destes 3 grupos amostrais foi ANOVA. Para se comparar variáveis categóricas, utilizou-se o teste do Qui-quadrado (usando a correção de Yates) ou o teste exato de Fisher, quando necessário.

4. RESULTADOS

"Tudo que alguém imagina, torna-se real."
Pablo Picasso

4.1 CARACTERÍSTICAS GERAIS DA AMOSTRA

Durante o período compreendido entre 01 de abril de 1997 e 30 de setembro de 1998 foram admitidos na Unidade de Cuidados Especiais Pediátrica do HSL-PUCRS 2868 crianças, sendo 186 (6,5%) por crise de asma aguda, como pode ser visto na tabela 4.1.

Tabela 4.1:
Motivos de admissão na UCEP-HSL-PUCRS.

Doença básica	n	%
Gastroenterite aguda	246	8,6
Vômitos	240	8,4
Convulsões	234	8,2
Febre / bacteremia	216	7,5
Asma aguda	186	6,5
Bronquiolite	180	6,3
Traumatismo craniano	138	4,8
Pneumonia	132	4,6
Disfunção respiratória, apnéia	114	4,0
Intoxicação exógena	114	4,0
Tumores	102	3,6
Dor abdominal	96	3,3
Meningite	84	2,9
Cirurgia abdominal	84	2,9
Miscelânea	702	24,5
	2868	100,0

Entre as 186 crianças que constituíam a população inicial do trabalho, 96 foram atendidas durante à noite. Considerando os critérios de elegibilidade da amostra, dos 90 pacientes restantes foram excluídos 24 (26,6%) que tinham idade inferior a 2 anos e 4 (4,4%) cujos familiares negaram o consentimento de participação no estudo. Além dessas exclusões iniciais, 12 (13,3%) casos foram perdidos por desconhecimento da realização do estudo (1), atraso na notificação da admissão hospitalar (2), falta de comunicação com o pesquisador (2), retardo na administração das drogas testadas (2) e atraso na solicitação ou coleta de exames laboratoriais (5). Os dados referentes à seleção da amostra estão ilustrados na figura 4.1.

Todos os pacientes amostrados apresentavam um quadro de disfunção respiratória composto por 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). Além desses sintomas, alguns pacientes apresentavam tosse e dificuldade de falar ou deglutir. Duas crianças do estudo possuíam peito escavado ou pectus excavatum.

Assim, 50 crianças hospitalizadas por asma aguda grave na UCEP-HSL-PUCRS foram selecionados por preencherem os critérios de elegibilidade previamente estabelecidos pelo estudo. Todos esses pacientes foram tratados com as medidas antiasmáticas convencionais, apresentadas anteriormente (oxigenoterapia, droga beta-2 adrenérgica por via inalatória, corticosteróide endovenoso sistêmico e monitoração contínua dos sinais vitais).

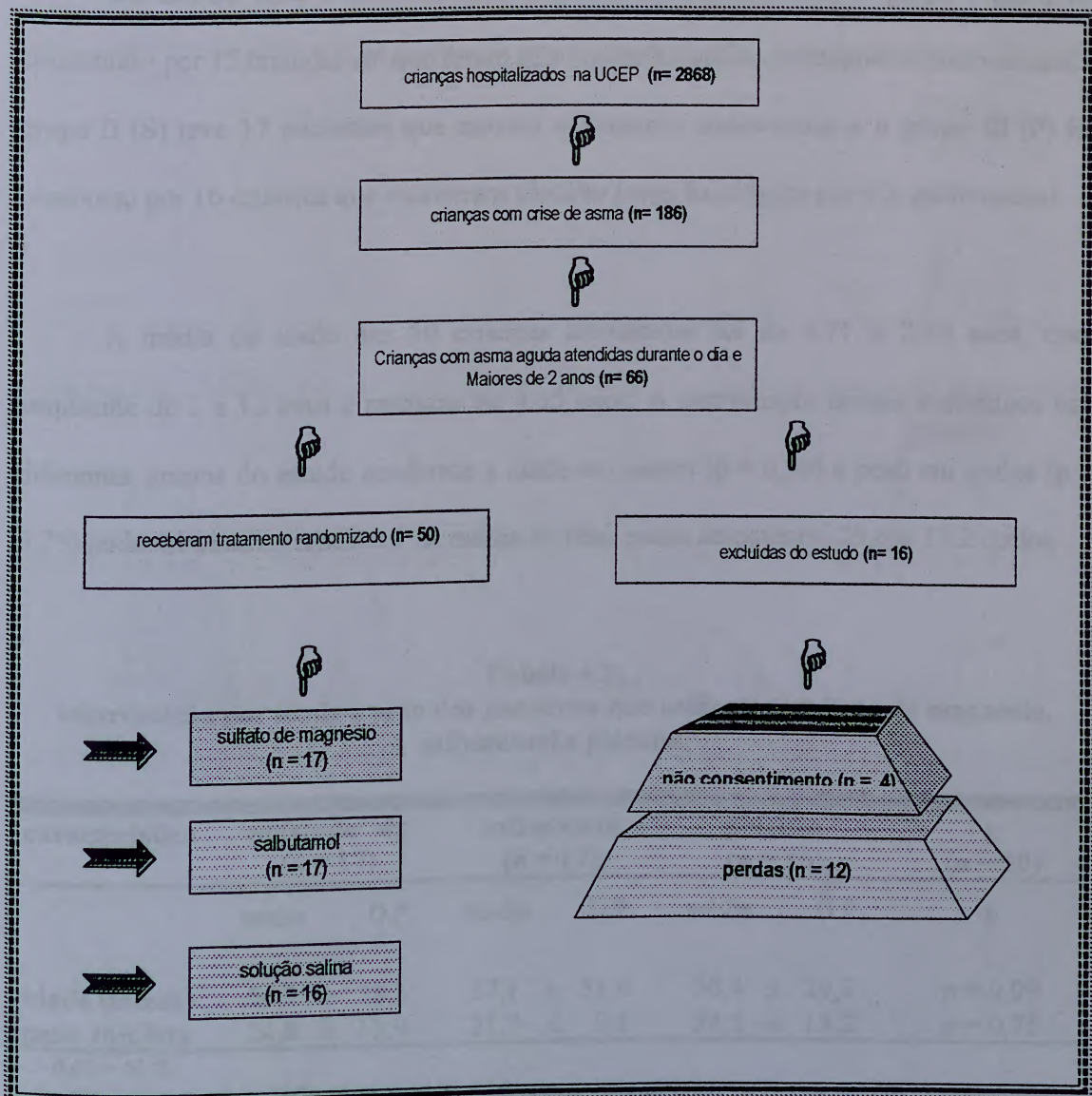


Figura 4.1:
Seleção da amostra.

De acordo com a randomização previamente estabelecida, o grupo I (SM) foi constituído por 17 crianças em que foram administradas sulfato de magnésio endovenoso, o grupo II (S) teve 17 pacientes que usaram salbutamol endovenoso e o grupo III (P) foi composto por 16 crianças que receberam placebo (soro fisiológico por via endovenosa).

A média de idade das 50 crianças amostradas foi de $4,71 \pm 2,44$ anos, com amplitude de 2 a 12 anos e mediana de 4,05 anos. A distribuição desses indivíduos nos diferentes grupos do estudo conforme a idade em meses ($p = 0,99$) e peso em quilos ($p = 0,75$) pode ser vista na tabela 4.1. A média de peso nessa amostra foi $23,6 \pm 12,2$ quilos.

Tabela 4.2:
Distribuição por idade e peso dos pacientes que utilizaram sulfato de magnésio, salbutamol e placebo.

característica	sulfato de Mg (n = 17)		salbutamol (n = 17)		placebo (n = 16)		p (n = 50)
	média	D.P.	média	D.P.	média	D.P.	p
idade (meses)	56,2 ± 28,3		57,1 ± 31,6		56,4 ± 29,7		p = 0,99
peso (quilos)	24,8 ± 13,9		21,7 ± 9,8		24,2 ± 13,2		p = 0,75

$p > 0,05 = N. S.$

Legendas: Mg: magnésio; D.P.: desvio-padrão; N.S.: não significativo.

Dos 50 pacientes amostrados, 27 (53%) eram do sexo feminino. Na tabela 4.3, pode-se observar a distribuição dos pacientes nos diferentes grupos estudados, conforme sexo ($p = 0,54$).

Tabela 4.3:

Distribuição por sexo dos pacientes que utilizaram sulfato de magnésio, salbutamol e placebo.

característica	sulfato de Mg (n = 17)		salbutamol (n = 17)		placebo (n = 16)		total (n = 50)	
	n	%	n	%	n	%	n	%
masculino	9	52,9	6	35,3	8	50	23	47%
feminino	8	47,1	11	64,7	8	50	27	53%

$p = 0,55$; N.S.

Legendas: Mg: magnésio; N.S.: não significativo.

4.2 CARACTERÍSTICAS CLÍNICAS DOS PACIENTES AMOSTRADOS

As características clínicas estudadas nos pacientes com asma aguda grave foram antecedentes familiares (atopia, asma e tabagismo), hospitalizações prévias, fatores desencadeantes da crise e medidas antiasmáticas básicas prescritas previamente (nebulizações com drogas broncodilatadoras e/ou uso de corticosteróides por via oral).

Entre os pacientes amostrados 32 (64%) tinham antecedentes familiares de asma e 18 (36%), de atopia. Ainda considerando a totalidade da amostra, 26 (52%) indivíduos tinham algum familiar tabagista morador do seu domicílio. Na figura 4.2, a seguir, é ilustrada a história familiar de asma, atopia e tabagismo dos indivíduos estudados, distribuídos nos diferentes grupos de fármacos utilizados.

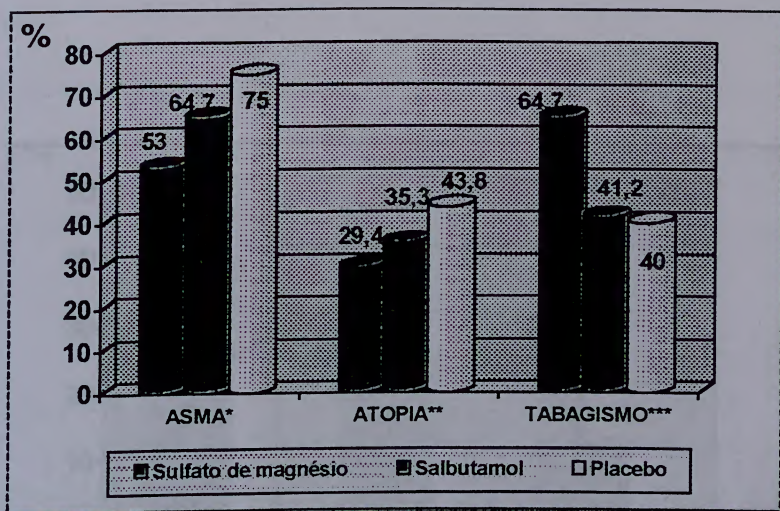


Figura 4.2:

Distribuição dos antecedentes familiares de asma, atopia e tabagismo (%) nos diferentes grupos. Não houve diferença estatisticamente significativa entre os grupos em relação aos antecedentes estudados (* $p = 0,42$, ** $p = 0,69$, *** $p = 0,38$).

Quando são analisadas as hospitalizações prévias desses pacientes por asma aguda, pode-se verificar que 18 (36%) deles já haviam sido admitidos em alguma unidade de observação pediátrica e 11 (22%) tinham antecedente de hospitalização em enfermarias. Além disso, 8 (16%) crianças já haviam sido hospitalizadas em UTIP por obstrução brônquica grave.

A figura 4.3 ilustra a história pessoal dos pacientes amostrados relacionada com hospitalizações devido a asma aguda grave, distribuídos nos diferentes grupos.

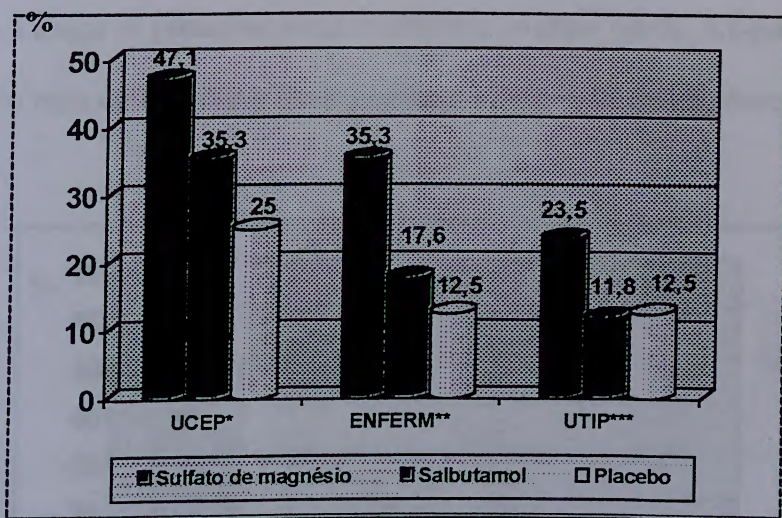


Figura 4.3:

Distribuição dos locais de hospitalização prévia (%) nos diferentes grupos. Não houve diferença estatisticamente significativa entre os grupos (* $p=0,46$, ** $p=0,25$, *** $p=0,58$). UCEP: Unidade de Cuidados Especiais Pediátrica; ENFERM.: enfermaria; UTIP: Unidade de Terapia Intensiva Pediátrica.

Na figura 4.4, abaixo, observa-se a distribuição dos grupos estudados conforme os fatores desencadeantes das crises asmáticas.

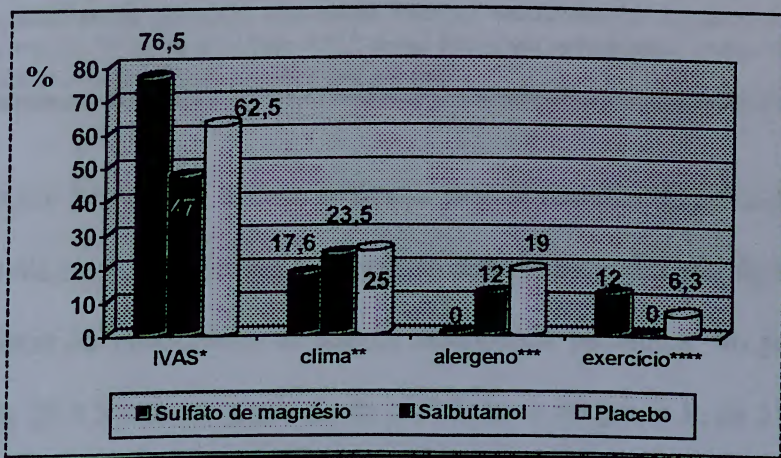


Figura 4.4:

Distribuição dos fatores desencadeantes das crises asmáticas (%) nos diferentes grupos. Não houve diferença estatisticamente significativa entre os grupos (* $p=0,21$, ** $p=0,86$, *** $p=0,80$, **** $p=0,41$). IVAS: infecção de vias aéreas superiores.

A maior parte dos pacientes estudados tinham antecedentes pessoais de asma e haviam recebido orientações para fazer uso de medidas terapêuticas no momento em que começassem a surgir os primeiros sinais e sintomas de asma aguda. A figura 4.5 mostra os medicamentos mais utilizados por esses pacientes na vigência dessas situações clínicas.

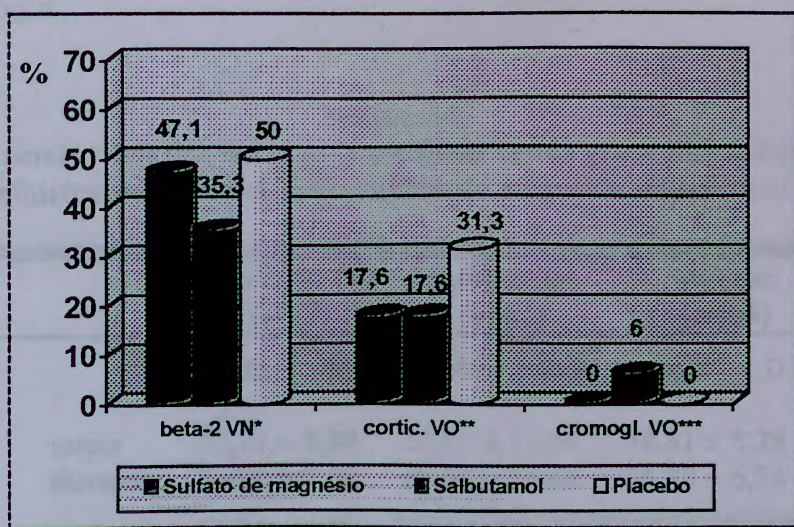


Figura 4.5:

Distribuição das terapêuticas utilizadas por esses pacientes (%) antes da crise asmática nos diferentes grupos. Não houve diferença estatisticamente significativa entre os grupos. (* $p = 0,63$, ** $p = 0,56$, *** $p = 0,37$). Beta-2 VN: droga beta-2 via nebulização; cortic. VO: corticóide por via oral; cromoglic. VO: cromoglicato de sódio por via oral.

Da mesma forma, não houve diferença estatisticamente significativa entre os 3 grupos no que diz respeito ao tempo transcorrido entre o início das manifestações clínicas da crise e o início do atendimento na sala de emergência pediátrica. No grupo SM, esse intervalo foi de 27,8 horas, no grupo S, de 32,5 horas e no grupo P, de 31,4 horas ($p = 0,81$).

4.3 CONTROLE DOS SINAIS VITAIS DOS PACIENTES AMOSTRADOS

Na tabela 4.4 são demonstradas as variações dos sinais vitais das crianças com asma grave nos momentos “antes”, “durante” e “1 hora após” a infusão endovenosa das respectivas drogas.

Tabela 4.4:
Varição dos sinais vitais dos pacientes com asma aguda grave antes, durante e 1 hora após a administração endovenosa de sulfato de magnésio, salbutamol e placebo.

sinal vital	sulfato de Mg (n=17)		salbutamol (n=17)		placebo (n=16)		p (n = 50)
	média	D.P.	média	D.P.	média	D.P.	p
FR (mpm)							
antes	55,71 ± 8,88		54,00 ± 11,44		58,81 ± 8,28		p=0,36
durante	56,00 ± 7,00		50,35 ± 10,66^a		56,88 ± 6,34		p=0,05
após 1 h	51,35 ± 7,79		45,76 ± 11,64^a		54,63 ± 7,72^a		p=0,02
FC (bpm)							
antes	141,65 ± 8,58		138,88 ± 11,12		147,00 ± 19,81		p=0,24
durante	146,65 ± 11,44		153,94 ± 13,61		152,25 ± 19,99		p=0,36
após 1 h	143,12 ± 11,62		140,82 ± 9,93		149,38 ± 20,36		p=0,23
PAs (mmHg)							
antes	10,29 ± 0,92		10,44 ± 1,21		10,38 ± 1,02		p=0,92
durante	9,47 ± 1,37^a		11,13 ± 1,54^a		10,25 ± 0,93		p=0,003
após 1 h	10,80 ± 1,21^a		10,06 ± 0,85		9,75 ± 0,86^a		p=0,015
SaO₂ (%)							
antes	93,12 ± 3,35		94,53 ± 2,79		93,63 ± 1,82		p=0,32
durante	94,00 ± 2,65		95,47 ± 2,00		94,81 ± 1,80		p=0,16
após 1 h	95,88 ± 1,93		94,29 ± 3,44		94,94 ± 2,35		p=0,23

$p > 0,05 = N. S.$

^a = grupo estatisticamente diferente dos demais; * = grupos estatisticamente diferentes entre si;

Legendas: Mg: magnésio; FR: frequência respiratória (movimentos por minuto); FC: frequência cardíaca (batimentos por minuto); PAs: pressão arterial sistólica (milímetros de mercúrio); SaO₂: saturação arterial de oxigênio (porcentagem); h: hora; D.P.: desvio-padrão; N.S: não significativo

4.4 VALORES LABORATORIAIS DOS PACIENTES AMOSTRADOS

Na tabela 4.5 são demonstrados os resultados dos níveis plasmáticos de cálcio, potássio e magnésio das crianças com asma grave de amostras coletadas *antes e 1 hora após* a administração endovenosa de sulfato de magnésio, salbutamol e placebo.

Tabela 4.5:

Variação dos níveis plasmáticos de cálcio, potássio e magnésio de crianças com asma aguda grave antes e 1 hora após a administração endovenosa de sulfato de magnésio, salbutamol e placebo.

característica	sulfato de Mg (n = 17)		salbutamol (n = 17)		placebo (n = 16)		p (n = 50)
	média	D.P.	média	D.P.	média	D.P.	p
cálcio N: 8,6-10,8 mg/dl							
antes	8,98 ± 0,64		8,93 ± 0,44		8,66 ± 0,69		0,27
após 1 h	8,76 ± 0,58		8,74 ± 0,59		8,93 ± 0,37		0,52
potássio N: 3,4-4,7 mmol/l							
antes	4,00 ± 0,40		3,96 ± 0,40		4,16 ± 0,48		0,36
após 1 h	3,96 ± 0,25		3,72 ± 0,16^a		3,98 ± 0,35		0,009
magnésio N: 1,5-2,3 mg/dl							
antes	1,92 ± 0,23		1,97 ± 0,23		1,87 ± 0,21		0,47
após 1 h	2,20 ± 0,17^a		1,97 ± 0,23		1,88 ± 0,14		<0,001

$p > 0,05 = N. S.$

^a = grupo estatisticamente diferente dos demais;

Legendas: Mg: magnésio; h: hora; D.P.: desvio-padrão; N.S.: não significativo; N: normal; mg/dl: miligrama por decilitro; mmol/l: milimol por litro.

Na tabela 4.6 aparecem os resultados de gasometrias arteriais das crianças com asma grave coletadas *antes e 1 hora após* a administração endovenosa de sulfato de magnésio, salbutamol e placebo.

Tabela 4.6:
Variação dos níveis de pH, PaCO₂ e PaO₂ nas gasometrias arteriais de crianças com asma aguda grave antes e 1 hora após a administração endovenosa de sulfato de magnésio, salbutamol e placebo.

característica		sulfato de Mg (n=17)		salbutamol (n=17)		placebo (n=16)		p (n = 50)
		média	D.P.	média	D.P.	média	D.P.	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		7,32 ± 0,06^a		<0,001
PaCO ₂ (torr)	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		32,38 ± 3,88^a		0,004
PaO ₂ (torr)	antes	77,06 ± 10,69		75,75 ± 10,06		80,93 ± 15,38		0,475
	depois	96,73 ± 12,46		95,53 ± 4,78		93,07 ± 19,90		0,762

p > 0,05 = N. S.

^a = grupo estatisticamente diferente dos demais;

Legendas: Mg: magnésio; h: hora; pH: PaCO₂: pressão arterial parcial de gás carbônico (valores normais: 35-45 torr); PaO₂ pressão arterial parcial de oxigênio (valores normais: 80-100 torr); D.P.: desvio-padrão; N.S.: não significativo

4.5 EFEITOS ADVERSOS DAS DROGAS ESTUDADAS

Os efeitos adversos diretamente relacionadas com sulfato de magnésio e salbutamol foram eventos pouco freqüentes. Rubor facial (n=2) e tremores (n=1) ocorreram somente com pacientes grupo que usaram sulfato de magnésio. Hipocalemia ocorreu com 1 criança do grupo do salbutamol. Taquicardia foi observada em 5 (29,4%) indivíduos que usaram

salbutamol e 3 (17,6%) que usaram sulfato de magnésio ($p = 0,07$). Vômitos foram registrados em 2 (12,5%) pacientes que fizeram uso do placebo. Não foram observadas bradicardia, hipotensão arterial, hiporreflexia, câimbras, náuseas e hipercalemia.

4.6 FARMACOTERAPIA ANTIASMÁTICA E TEMPO DE TRATAMENTO

Todas as crianças acompanhadas nesse estudo receberam a terapêutica antiasmática convencional, isto é, oxigênio, corticosteróide e droga beta-2 adrenérgica por nebulização. Durante toda a permanência hospitalar desses pacientes foram registradas a quantidade de nebulizações e dias de utilização da terapêutica empregada. A tabela 4.7, abaixo, mostra os principais resultados encontrados.

Tabela 4.7:
Quantificação da terapêutica convencional empregada nos pacientes que utilizaram sulfato de magnésio, salbutamol e placebo.

característica	sulfato de Mg (n = 17)		salbutamol (n = 17)		placebo (n = 16)		p (n = 50)
	média	DP	média	DP	média	DP	
nebulizações (quantidade)	59,35	± 25,66	37,00	± 23,62*	68,13	± 35,47*	0,009
nebulizações (número/dia)	9,33	± 2,18	8,13	± 1,29*	10,66	± 1,65*	<0,001
oxigenoterapia (dias de uso)	4,24	± 2,22	2,71	± 1,19 ^a	4,44	± 2,34	0,048
corticoterapia (dias de uso)	5,88	± 2,34	4,06	± 2,25	5,81	± 2,83	0,06

$p > 0,05 = N. S.$;

* = grupos estatisticamente diferentes entre si; ^a = grupo estatisticamente diferente dos demais;

Legendas: Mg: magnésio D.P.: desvio-padrão; N.S: não significativo

4.7 EVOLUÇÃO CLÍNICA

As complicações clínicas mais freqüentes entre os pacientes asmáticos acompanhados nesse estudo foram pneumonia (28%), sinusite (18%) e otite (14%). Na figura 4.6, pode-se observar a freqüência dessas complicações nos três diferentes grupos estudados.

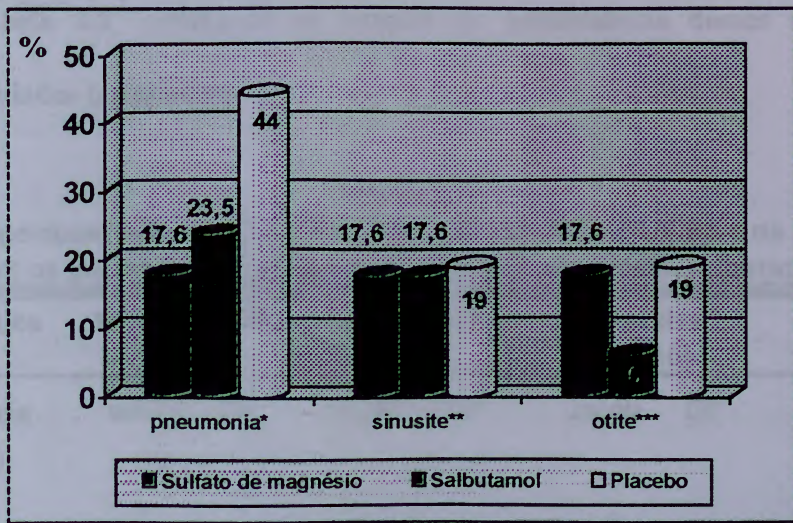


Figura 4.6:

Complicações clínicas das crianças com asma aguda grave de acordo com sua distribuição (%) nos diferentes grupos. Não houve diferença estatisticamente significativa entre os grupos. (* p = 0,22, ** p = 0,99, *** p = 0,49).

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. Mesmo entre esses pacientes, não foram registrados casos de pneumotórax.

Entre os 50 indivíduos com asma aguda grave, 29 (58%) sofreram deterioração clínica e foram conduzidos à UTIP. O tempo de permanência na UCEP para este grupo específico de crianças variou de 6 horas a 3 dias até a transferência. Outros pacientes (n = 10) evoluíram com melhora clínica, porém, por requererem alguns cuidados médicos até a sua estabilização mais definitiva, foram encaminhados para internação em enfermaria pediátrica. Por sua vez, 11 (22%) obtiveram alta hospitalar diretamente da UCEP por apresentarem melhoras nas suas condições hemodinâmicas e respiratórias.

Na tabela 4.8, verifica-se os tempos de permanência desses indivíduos nas diferentes unidades hospitalares.

Tabela 4.8:
Tempo de permanência no HSL-PUCRS, na UTIP-HSL-PUCRS e na UCEP-HSL-PUCRS entre os pacientes que utilizaram sulfato de magnésio, salbutamol e placebo.

característica	sulfato de Mg (n=17)		salbutamol (n=17)		placebo (n=16)		p
	média	DP	média	DP	média	DP	
permanência (em dias)							
hospitalar	6,12 ± 2,47		4,65 ± 3,10		6,56 ± 3,67		0,19
UTIP	2,71 ± 2,57		1,71 ± 1,86		2,88 ± 3,12		0,37
UCEP	1,76 ± 1,92		1,24 ± 1,09		1,31 ± 1,20		0,52

$p > 0,05 = N. S.$

* = grupos estatisticamente diferentes entre si

Legendas: Mg: magnésio; D.P.: desvio-padrão; N.S.: não significativo; HSL: Hospital São Lucas; UCEP: sala de observação pediátrica da Unidade de Cuidados Especiais; UTIP: Unidade de Terapia Intensiva Pediátrica.

Todos os pacientes amostrados no presente estudo evoluíram com alta hospitalar.

5. DISCUSSÃO

“Posso não concordar com nenhuma das palavras que você diz, mas defenderei até a morte o direito de você dizê-las”.

Voltaire.

5.1 LIMITAÇÕES DO ESTUDO

A definição de um tema a ser pesquisado depende de diversos fatores que vão desde a sua freqüência na população em geral até a possibilidade de aquisição e geração de novos conhecimentos. O delineamento do estudo, a amostragem, a logística, a caracterização das variáveis, os aspectos éticos, o tratamento estatístico e a mensuração dos resultados devem ser continuamente analisados, a fim de garantir uma maior qualificação para testar a hipótese operacional do trabalho. No presente estudo, essa hipótese era de que o uso endovenoso de sulfato de magnésio e de salbutamol poderiam se constituir em importantes tratamentos alternativos nos casos de asma aguda grave resistente à terapêutica convencional.

O delineamento escolhido foi de um ensaio clínico, randomizado, duplo-cego, placebo-controlado. Evidentemente, este tipo de delineamento, criterioso, porém, pouco flexível, pode se acompanhar de erros sistemáticos ou viéses, os denominados vícios de seleção, de mensuração e de confusão (FLETCHER et al, 1989).

Quanto à seleção da amostra, foram adotados critérios de inclusão e exclusão bastante rígidos, procurando-se atingir uma amostra mínima de 30 pacientes (*vide* cálculo do tamanho da amostra). O maior risco com esse padrão de recrutamento de pacientes é o de obter uma amostra pequena e, por conseqüência, de baixo poder estatístico para comprovar ou não as hipóteses iniciais. Foram necessários 18 meses para se obter 50 indivíduos que preenchessem os critérios de inclusão da amostra, a qual permaneceu homogênea, mesmo após a divisão aleatória em três grupos. A homogeneidade dos grupos garantiu que, havendo diferenças significativas nos resultados, as responsáveis por isso seriam, fundamentalmente, as intervenções terapêuticas.

Os pacientes amostrados nesse estudo foram admitidos por asma aguda na UCEP-HSL-PUCRS no período entre 7 e 19 horas. A justificativa para estudar somente os pacientes atendidos durante o dia (que constituem 49% das admissões) se concentra nos fatos de (i) limitar possíveis vieses da pesquisa, determinados, por exemplo, pela diminuição na quantidade de médicos-assistentes que iniciavam a terapêutica convencional (médico-residente de terceiro ano em terapia intensiva pediátrica) e pelo envolvimento de uma só enfermeira na randomização e preparação da solução a ser administrada e (ii) facilitar a ação e a observação do pesquisador, que era prontamente comunicado por ocasião da admissão do paciente na UCEP.

Doerschug e colaboradores, nos EUA, realizaram um estudo a fim de avaliar a compreensão que diversos médicos (residentes, clínicos de atenção primária, pneumologistas e professores universitários) haviam apresentado em relação às

recomendações sobre manejo da asma divulgadas pelo *National Heart, Lung, and Blood Institute (Expert Panel Report II: Diagnosis and Management of Asthma)*, em 1997. Em todos os grupos, os melhores resultados foram atingidos na área de diagnóstico e os piores, relacionados com a gravidade da doença ($46 \pm 2,3\%$ de respostas corretas). A maioria dos erros estavam relacionados com a subestimação da gravidade da asma. O reconhecimento da asma, de suas diversas formas clínicas e da sua gravidade requerem conhecimento e experiência e, portanto, para fins de pesquisa, quanto menor a quantidade de profissionais envolvidos no manejo clínico-terapêutico dos indivíduos amostrados, menores as chances de ocorrerem resultados que se desviem de valores verdadeiros (NATIONAL HEART, LUNG, AND BLOOD INSTITUTE, 1997; DOERSCHUG et al, 1999).

Uma outra limitação do estudo diz respeito ao vício de aferição, que ocorre quando os métodos de mensuração são consistentemente diferentes entre os grupos de pacientes e a coleta de informações é inadequada (FLETCHER et al, 1989). O presente estudo, por ser duplo-cego (todas as pessoas diretamente envolvidas no trato do paciente mantiveram-se alheias ao sorteio dos grupos), evitou a tendenciosidade da mensuração.

Quanto ao vício de confusão, que ocorre quando dois processos estão de tal maneira associados que o efeito de um é distorcido pelo do outro, pode-se dizer que a intervenção terapêutica no paciente com asma grave foi um processo tão específico e rápido, que não houve, neste primeiro momento, geração de dificuldades.

Em pesquisa quantitativa, como é o caso desta, os dados são avaliados através de técnicas estatísticas descritivas e analíticas. A estatística pode auxiliar na remoção dos

efeitos de vícios conhecidos, entretanto, nenhum tratamento estatístico consegue corrigir a distorção de dados causada por vieses desconhecidos (FLETCHER et al, 1989; SANTOS, 1999).

Os resultados obtidos nesse estudo foram expressos por médias e desvios-padrão e as comparações entre os grupos foram realizadas por testes mais simples e com bom poder de definição, como o T de Student e o de Fisher. Por fim, resta saber se a obtenção dos dados desta observação clínica são confiáveis a ponto de serem generalizados para uma população maior ou aplicáveis em outras situações, especialmente ligadas à prática profissional.

5.2 A QUESTÃO DA EFICÁCIA

O objetivo geral desse trabalho é “estudar a *eficácia* do uso endovenoso de sulfato de magnésio e de salbutamol no tratamento de crianças hospitalizadas por asma aguda grave”. O termo “*eficácia*” pode gerar algumas controvérsias. Demonstrar que um determinado tratamento pode funcionar é uma questão de *eficácia*, ou melhor, traz mais benefícios do que prejuízos aos indivíduos que o recebem, mantidas condições ideais. Por outro lado, a *efetividade* de um tratamento ou determinada ação é estabelecida dentro de um contexto de aceitação ou rejeição, mantidas, portanto, circunstâncias rotineiras. A distinção entre *eficácia* e *efetividade* vêm adquirindo significados específicos para expressar conceitos importantes na prática médica (FLETCHER et al, 1989).

Nesse estudo, o sulfato de magnésio deveria se mostrar uma droga segura, com poucos efeitos adversos e capaz de reverter os sinais e sintomas clínicos próprios da gravidade da asma aguda. O mesmo pode se dizer a respeito do salbutamol, o qual, por sua vez, já é utilizado rotineiramente, ainda que através de nebulizações. Aliás, um dos principais problemas da utilização de medicações por via inalatória na asma aguda é que a sua penetração nas vias aéreas de menor calibre está bastante comprometida. Dessa maneira, todas as evidências sugerem que a resposta terapêutica broncodilatadora inicial seja dependente da ação sistêmica do fármaco, que, principalmente por via circulatória, atingiriam os receptores beta adrenérgicos. Assim, nessas circunstâncias, se a broncodilatação é, predominantemente, uma resposta à absorção sistêmica, o tratamento endovenoso precoce com broncodilatadores (ou antiinflamatórios) poderia garantir melhores respostas clínicas.

5.3 CARACTERÍSTICAS GERAIS E SELEÇÃO DA AMOSTRA

A asma aguda grave na infância é uma condição clínica de elevada morbidade, sendo um constante motivo de atendimento médico em unidades de emergência e de admissão em salas de observação. Como todas as evidências clínicas indicam que essa seja uma enfermidade inflamatória caracterizada por hiperreatividade e obstrução das vias aéreas, causando resistência da árvore respiratória e redução do fluxo de ar, a potencialidade dessas crianças evoluírem para insuficiência respiratória é bastante grande. Essa realidade, por si só, já posiciona a asma como um importante problema de saúde

pública (CENTER FOR DISEASE CONTROL AND PREVENTION, 1995; NATIONAL HEART, LUNG, AND BLOOD INSTITUTE, 1997; WEISS et al, 1992; SLY, 1994; PABON et al, 1994; CIARALLO et al, 1996; EHRLICH et al, 1996; BROWNE et al, 1997; SANTANA et al, 1997; PIVA et al, 1998c; STEPHANOPOULOS et al, 1998; WARNER et al, 1998; PIVA & MENNA BARRETO, 1999; MARTINEZ, 1999; GOUIN & PATEL, 1999; CHATKIN et al, 1999; KEELEY & SILVERMAN, 1999).

Todos os pacientes incluídos no presente estudo receberam as medidas terapêuticas convencionais contra a asma aguda grave, composta por oxigenoterapia, hidratação endovenosa, droga beta-2 adrenérgica por nebulização, corticosteróide endovenoso e monitorização contínua dos sinais vitais. Nenhum dos indivíduos incluídos nesse estudo, mesmo recebendo diferentes drogas devido a randomização, necessitou ser excluído da amostra por piora clínica durante o período inicial de atendimento na UCEP. As crianças que foram transferidas para a UTIP (58%), antes disso, permaneceram na UCEP por um período mínimo de 6 horas e máximo de 3 dias.

A obstrução brônquica grave é caracterizada por uma intensa hipoxemia, logo, o mais importante passo inicial para o tratamento da asma aguda grave deve ser o uso da oxigenoterapia. A fisiopatologia da hipoxemia envolve alterações na relação ventilação-perfusão (V/Q) e, por isso, as concentrações no ar inspirado devem ser aumentados até que a PaO₂ e a SaO₂ atinjam níveis normais ou supranormais. O oxigênio é também uma droga broncodilatadora, sendo, na maioria das vezes, suficiente para evitar decréscimos de PaO₂ decorrentes do uso de fármacos beta-2-adrenérgicos. A hidratação endovenosa desses pacientes está sempre indicada. Na etapa seguinte, devem ser usadas drogas beta-2-

adrenérgicas e corticosteróides (II CONSENSO BRASILEIRO NO MANEJO DA ASMA, 1998; DeNICOLLA et al, 1994; SAUDER, 1989; BONH et al, 1984; BURGESS et al, 1994; DAUGBJERG et al, 1993; GEDDES, 1992; HELFAER et al, 1999; KERSTJENS et al, 1992; RICHARDS, 1989).

Na rotina de atendimento da criança asmática na UCEP-HSL-PUCRS não se tem utilizado corticosteróides por via oral, justificado pelo grau de dificuldade respiratória dos pacientes atendidos, o que costumeiramente dificulta a deglutição e favorece a aspiração para as vias aéreas. Por sua vez, o brometo de ipratrópio, na maioria das vezes, é associado às nebulizações com drogas beta-2 adrenérgicas. Os casos mais críticos, com piora da obstrução brônquica e, conseqüentemente, com exacerbação dos sintomas e significativa piora clínica, recebem aumento da oferta de oxigênio, iniciam com infusão endovenosa e contínua de droga beta-2 adrenérgica e, quando necessário, são submetidos à ventilação mecânica. Rotineiramente, os casos mais graves são encaminhados para a UTIP.

No presente estudo, pode-se observar que, entre as 2868 crianças admitidas na UCEP-HSL-PUCRS, 186 (6,5%) tinham quadro de asma aguda. No mundo inteiro, a prevalência e a incidência de asma têm apresentado taxas variáveis, dependendo dos critérios diagnósticos utilizados. Na Suécia, entre 1981 e 1994, a prevalência de asma em crianças de 6 a 16 anos se elevou de 3,7% para 6,8% (SLY, 1994; KEELEY & SILVERMAN, 1999). Nos EUA, anualmente, cerca de 5 milhões de crianças apresentam asma aguda e, entre 1980 e 1993, somente na faixa etária de 0 a 24 anos, houve uma elevação em 28% nas taxas de hospitalização por essa doença (CENTER FOR DISEASE CONTROL AND PREVENTION, 1995; NATIONAL HEART, LUNG, AND BLOOD

INSTITUTE, 1997; CIARALLO et al, 1996; WEISS et al, 1992). Em Boston, em 1994, a asma aguda havia sido o motivo de consulta em 11,3% dos casos atendidos em unidades de emergência pediátrica, enquanto em Santo Antônio, no Texas, em 1998, o mesmo ocorria em 4 a 5% dos atendimentos (PETERS & MELLO, 1998; CIARALLO et al, 1996). Em Ontário, no Canadá, em 1999, em uma unidade de pronto atendimento pediátrico, durante 1 ano, foram atendidos 50000 pacientes, sendo 2000 (4%) por asma aguda. Do total de atendimentos, 2741 foram hospitalizados em sala de observação e 547 (20%) destes o fizeram por asma aguda (GOUIN & PATEL, 1999).

Os dados regionais relacionados com asma aguda são escassos. Chatkin e colaboradores verificaram que, entre 1970 e 1992, no Rio Grande do Sul, a asma havia sido responsável por 0,29% dos óbitos na faixa etária entre 5 e 19 anos. Analisando todo o período, a asma teria sido responsável por 5,1 óbitos na infância a cada ano (CHATKIN et al, 1999). Santana e colaboradores, em 1995, em uma UTIP de Porto Alegre, registraram que a asma aguda grave havia sido o principal motivo clínico de admissão, constituindo 7,3% das internações anuais ocorridas naquele local. Não foram observados óbitos entre esses pacientes (SANTANA et al, 1997). Fiore e Fritscher demonstraram significativas modificações na prevalência de asma cumulativa entre escolares de Porto Alegre, que se elevou de 6,7% em 1980 para 16,5% em 1989 e 42,5% em 1998. Quanto à asma ativa, esses índices de prevalência aumentaram de 10,9%, em 1989, para 22%, em 1998 (FIORE & FRITSCHER, 2000).

A população inicial desse estudo foi constituída por 90 pacientes com asma aguda. Desses, foram excluídos 24 (26,6%) por terem idade inferior a 2 anos e 4 (4,4%) porque

seus familiares negaram o consentimento de participação no estudo. Além disso, 12 (13,3%) casos foram perdidos por desconhecimento da realização do estudo (1), atraso na notificação da admissão hospitalar (2), falta de comunicação com o pesquisador (2), retardo na administração das drogas testadas (2) e atraso na solicitação ou coleta de exames laboratoriais (5).

O primeiro critério de exclusão foi a criança ter idade inferior a 2 anos. A asma é a doença crônica mais freqüente na infância e, aproximadamente, 70% dos casos apresentam seus sintomas nos primeiros anos de vida. Entretanto, devido as diversas enfermidades respiratórias que comprometem a criança nessa faixa etária, o seu diagnóstico é extremamente difícil e, muitas vezes, só pode ser confirmado com o passar dos anos. Mesmo aquelas crianças com sintomas mais evidentes de asma no primeiro ano de vida, freqüentemente têm o seu diagnóstico confundido com bronquiolite ou pneumonia e, por conseqüência, são tratados inadequadamente. A apresentação clínica de asma em lactentes é muito diferente daquela que ocorre em crianças maiores e adultos. Nos indivíduos mais suscetíveis, há sinais clínicos recorrentes de obstrução respiratória, como sibilância, dispnéia e tosse, especialmente, noturna e matinal. Todavia, essas manifestações clínicas também estão associadas a outras doenças comuns da infância, sobretudo, abaixo dos 2 anos de idade (II CONSENSO BRASILEIRO NO MANEJO DA ASMA, 1998).

A maior parte dos estudos envolvendo asma aguda na infância seleciona crianças com idade superior a 1 ano, incluindo os ensaios epidemiológicos americanos, como aqueles realizados a partir dos dados do *National Center for Health Statistics*, do *National Health and Nutrition Examination Survey* e do *National Ambulatory Medical Care Survey*.

(NATIONAL HEART, LUNG, AND BLOOD INSTITUTE, 1997; GERGEN et al, 1988). De acordo com o II Consenso Brasileiro no Manejo da Asma, o diagnóstico de asma em crianças menores de 1 ano é bastante difícil e complexo. Vários autores tem enfatizado que, na faixa etária entre 0 e 5 anos, aumenta a possibilidade de um diagnóstico alternativo para as crises de obstrução brônquica ou episódios recidivantes de sibilância. Entre esses, destacam-se infecções de vias aéreas superiores, aspiração de corpo estranho, aspiração recidivante, displasia broncopulmonar, fibrose cística, anomalias vasculares, insuficiência cardíaca esquerda, anomalias traqueobrônquicas, massas mediastinais, imunodeficiências, tuberculose, síndrome de Löefler e toxocaríase (II CONSENSO BRASILEIRO NO MANEJO DA ASMA, 1998; GOUIN & PATEL, 1999; STOKES, 1997; SHAH et al, 1999).

Por sua vez, aquelas crianças que desenvolvem asma antes do segundo ano de vida, em geral, tem o seu diagnóstico estabelecido retrospectivamente ou por significativa apresentação clínica da doença. Duarte e Camargos, em Juiz de Fora, Minas Gerais, verificaram que, entre 1975 crianças que haviam recebido o diagnóstico genérico de asma, 306 (26%) tinham asma persistente, moderada ou grave e 231 (75%) deles haviam apresentado sua primeira crise de asma antes dos 24 meses de idade (DUARTE & CAMARGOS, 1999). O presente estudo privilegia uma análise envolvendo somente crianças maiores de 2 anos, representando um critério de seleção que oferece maior segurança quanto ao diagnóstico de asma aguda na infância.

As demais exclusões do estudo ocorreram por perdas (13,3%) e pela falta de consentimento de participação por familiares (4,4%) de algumas crianças inicialmente

selecionadas. O primeiro motivo pode ser justificado por atrasos no diagnóstico, desconhecimento da realização do estudo, retardo na administração das drogas testadas ou solicitação de exames laboratoriais e falta de comunicação com o pesquisador. A decisão de alguns familiares de não participar do presente estudo, evidentemente, não gerou qualquer tipo de prejuízo referente ao tratamento da criança asmática.

Estudos mais recentes também têm se mostrado rígidos quanto aos critérios de seleção. Por exemplo, Schuh e colaboradores, em Ontário, Canadá, acompanhando crianças com asma aguda leve, com o objetivo de comparar a eficácia do tratamento feito com nebulizadores convencionais *versus* inaladores pressurizados com espaçadores, descreveram que 64% da amostra inicial foram excluídos por estarem fora da faixa etária preconizada no estudo. Da população restante (n=2147), outros indivíduos foram excluídos por falta de consentimento de participação por familiares (1,1%), por atendimento realizado fora do horário pré-determinado para realização do estudo que era das 8 as 22 horas (18%) e por perdas diversas (35%), tais como incapacidade para realizar as técnicas necessárias para o estudo, doença crônica coexistente, falta de notificação da hospitalização e limitações de comunicação por parte do paciente ou seus familiares (SCHUH et al, 1999).

5.4 CARACTERÍSTICAS DEMOGRÁFICAS

Entre as 50 crianças estudadas, a média de idade foi de $4,7 \pm 2,4$ anos, com amplitude de 2 a 12 anos e mediana de 4 anos. Evidentemente, esses dados não refletem a média de idade da população de crianças asmáticas porque, nesse estudo, entre os critérios

de inclusão da amostra está a idade superior a 2 anos, como foi destacado anteriormente. Para o diagnóstico de asma também foram considerados os antecedentes pessoais e familiares, assim como os sinais e sintomas da apresentação atual da doença. Gouin e Patel, em Ontário, no Canadá, observaram que as crianças hospitalizadas por asma aguda numa unidade de observação, tinham uma média de idade de $4,5 \pm 3,4$ anos (GOUIN & PATEL, 1999). Browne e colaboradores, em Westmead, na Austrália, avaliando o uso endovenoso de salbutamol em crianças com asma aguda grave, acompanharam uma amostra com uma média de idade de 6,3 anos (BROWNE et al, 1997). Ciarallo e colaboradores, em Boston, analisando o uso endovenoso de sulfato de magnésio na asma aguda, observaram crianças com uma média de idade de $11,4 \pm 3,5$ anos, sendo 35% deles menores de 10 anos (CIARALLO et al, 1996). Richards, em Los Angeles, estudou crianças com asma em UTIP e registrou uma média de idade de 4 anos, com amplitude de 7 meses a 16 anos. A sua média de idade, portanto, foi semelhante àquela observada no presente estudo, entretanto, com uma amostra maior ($n=100$) e que incluía crianças de todas as faixas etárias (RICHARDS, 1989). Duarte e Camargos, em Juiz de Fora, Minas Gerais, estudaram 1975 crianças que haviam recebido o diagnóstico genérico de asma e observaram que 1169 (59%) delas tinham idade igual ou superior a 4 anos (DUARTE & CAMARGOS, 1999).

No presente estudo, a média de idade entre os grupos amostrados não demonstrou diferença estatisticamente significativa ($p=0,99$). Respectivamente, os grupos I (sulfato de magnésio), II (salbutamol) e III (placebo) tiveram médias de idade de 56 ± 28 , 57 ± 31 e 56 ± 29 meses.

A idade da criança com asma parece ser um fator bastante significativo na sua avaliação clínica e diagnóstica. A população pediátrica, com destaque para os lactentes, possui vias aéreas de menor calibre e, conseqüentemente, é mais suscetível às obstruções provocadas por reações inflamatórias. Nesse grupo de crianças, o pequeno calibre e a maior largura das paredes das vias aéreas, a ausência de poros de Kohn e canais de Lambert e a grande quantidade de glândulas mucosas aumentam o risco de ocorrerem doenças respiratórias mais graves. Alguns estudos têm demonstrado que crianças nos primeiros anos de vida são mais predispostas à sibilância mais grave quando são infectadas pelo vírus sincicial respiratório (PIVA et al, 1998b; MARTINEZ, 1995).

Outro parâmetro utilizado para caracterizar a amostra desse estudo foi o peso dos pacientes, que também demonstrou a homogeneidade dos grupos estudados. A média geral de peso foi 24 ± 12 quilos e as médias encontradas nos três grupos foram, respectivamente, 25 ± 14 , 22 ± 10 e 24 ± 13 quilos ($p=0,75$). Através da relação peso médio/idade média, pode-se dizer que o grupo amostrado não apresentava qualquer deficiência nutricional, de acordo com os padrões referidos pelo NCHS (NATIONAL CENTER FOR HEALTH STATISTICS, 1979).

Gouin e Patel, no estudo supracitado, observando crianças com asma em sala de observação, registraram uma média de peso de 22 ± 12 quilos. Assim, estes autores encontraram médias de idade e peso semelhantes aos do presente estudo (GOUIN & PATEL, 1999). Por outro lado, para Browne e colaboradores, trabalhando com crianças asmáticas de idade superior ao do presente estudo (6,3 vs 4,7 anos, respectivamente), as

médias de pesos encontradas em dois grupos amostrados foram 22,5 e 29,2 quilos (BROWNE et al, 1997). Duarte e Camargos, em Juiz de Fora, avaliando coletivamente 306 crianças com asma persistente, observaram que não havia deficiência de peso e altura entre eles. Entretanto, na avaliação individual, 4,6% dos pacientes em relação ao peso e 4,2% em relação à altura encontravam-se abaixo do percentil 3. Os autores não encontraram correlação entre a gravidade da asma e o estado nutricional das crianças amostradas (DUARTE & CAMARGOS, 1999).

No presente estudo, 53% dos pacientes eram do sexo feminino. Quando analisados os três grupos randomizados, observou-se que entre eles não havia diferença estatisticamente significativa ($p=0,54$).

A maioria dos estudos envolvendo crianças com asma demonstra haver um predomínio do sexo masculino. Gergen e colaboradores, estudando a prevalência de asma nos EUA, registraram uma taxa maior entre as crianças do sexo masculino, na ordem de 1,4:1,0 (GERGEN et al, 1988). Prata e colaboradores, em Portugal, verificaram que a asma ocorre mais frequentemente em escolares masculinos (69% vs 31%; $p < 0.001$) (PRATA et al, 1994).

Entre as crianças asmáticas que foram estudadas em unidades de observação também parece haver um predomínio do sexo masculino, com pequenas variações entre os países, como por exemplo, no Canadá (52%), nos EUA (55%), no Brasil (56 e 60%) e na Austrália (66%) (GOUIN & PATEL, 1999; CIARALLO et al, 1996; THOMÉ, 1993; DUARTE & CAMARGOS, 1999; BROWNE et al, 1997). O mesmo predomínio masculino

pode ser observado em crianças hospitalizadas em UTIP por asma aguda em Buenos Aires (68%), Toronto (relação 2:1), Los Angeles (índice de 3,2:1,0) e Porto Alegre (55%) (VASSALO et al, 1994; STEIN et al, 1989; RICHARDS, 1989; SANTANA et al, 1997).

Alguns estudos têm referido que esse predomínio masculino possivelmente ocorra em função das diferenças entre a geometria, o tamanho das vias aéreas e o tônus muscular existentes entre os dois sexos (NATIONAL HEART, LUNG, AND BLOOD INSTITUTE, 1997; SOLÉ et al, 1998; LANDAU, 1996).

Por outro lado, Chapman e colaboradores, em Ontário, Canadá, estudaram uma população de crianças asmáticas em que 60% eram do sexo feminino. Este predomínio também foi descrito por Fiore e Fritscher (52%) num estudo envolvendo escolares asmáticos de Porto Alegre (CHAPMAN et al, 1994; FIORE & FRITSCHER, 2000).

A partir dos dados acima, considerando idade, peso e sexo, pode-se verificar que a população amostrada foi bastante homogênea entre si e, ao mesmo tempo, similar a de outros ensaios clínicos envolvendo crianças asmáticas. Mesmo após a randomização, os três grupos permaneceram com características demográficas (idade, peso e sexo) sem diferenças estatisticamente significativas entre si.

A tabela 5.1, abaixo, resume as principais características demográficas de pacientes com asma aguda referidas anteriormente.

Tabela 5.1:
Características demográficas apresentadas em diferentes estudos envolvendo crianças com asma aguda.

Referência	Idade (anos)	Peso (quilos)	Sexo (M/F)
Santana e Menna Barreto, Porto Alegre, 2000	4,7 ± 2,4	24 ± 12	53% F
Gouin e Patel, Canadá, 1999	4,5 ± 3,4	22 ± 12	52% M
Browne e colaboradores, Austrália, 1997	6,3	22,5 e 29,2	66% M
Ciarallo e colaboradores, Boston, 1996	11,4 ± 3,5		55% M
Fiore e Fritscher, Porto Alegre, 2000	12,9		52% F
Richards, Los Angeles, 1989	4		
Duarte e Camargos, Juiz de Fora, 1999	≥ 4 (59%)	≤ percentil 3 (4,6%)	60% M
Gergen e colaboradores, EUA, 1988			1,4 M : 1,0 F
Prata e colaboradores, em Portugal, 1994			69% M : 31% F; p < 0.001
Vassalo e colaboradores Buenos Aires, 1994			68% M
Stein e colaboradores, Canadá, 1989			3,0 M : 1,0 F
Santana e colaboradores Porto Alegre, 1997			68% M
Thomé, Porto Alegre, 1993			56% M
Chapman e colaboradores, Canadá, 1994			60% F

M: masculino; F: feminino.

(GOUIN & PATEL, 1999; BROWNE et al, 1997; CIARALLO et al, 1996; FIORE & FRITSCHER, 2000; RICHARDS, 1989; DUARTE & CAMARGOS, 1999; GERGEN et al, 1988; PRATA et al, 1994; VASSALO et al, 1994; STEIN et al, 1989; SANTANA et al, 1997; THOMÉ, 1993; CHAPMAN et al, 1994)

5.5 CARACTERÍSTICAS CLÍNICAS DOS PACIENTES AMOSTRADOS

Os principais sinais clínicos considerados para o diagnóstico de asma aguda foram sibilos, retrações intercostais, subcostais e esternais, uso de musculatura acessória e dispnéia, associados ou não com cianose, alteração de consciência ou tórax silencioso à ausculta (sinais de insuficiência respiratória relacionados com hipoxemia por obstrução brônquica). Também foram considerados os aspectos clínicos relacionados com a doença, tais como antecedentes familiares, hospitalizações prévias, fatores desencadeantes da crise e fármacos usados costumeiramente no combate das exacerbações dos sintomas.

No presente estudo, considerando toda a amostra, 64% das crianças tinham história familiar de asma, 36% de atopia e 52% de tabagismo. Quando se analisa a distribuição desses antecedentes nos diferentes grupos (I.sulfato de magnésio, II.salbutamol, III.placebo), verifica-se que não houve diferença estatisticamente significativa quanto à história de asma ($p=0,42$), de atopia ($p=0,69$) e de tabagismo ($p=0,38$).

Santana e colaboradores, em 1995, estudando crianças com asma grave internadas na mesma UTIP do presente estudo, registraram significativa ocorrência de antecedentes familiares de asma brônquica (84%), de atopia (19%) e tabagismo (68%). Além disto, 55% daquelas crianças apresentavam história familiar de asma brônquica e tabagismo, simultaneamente (SANTANA et al, 1997). Gouin e Patel, em estudo já referido, verificaram que, entre as crianças admitidas em unidade de observação pediátrica por crise de asma, 85% tinham antecedentes da doença (GOUIN & PATEL, 1999). Jenkins e colaboradores acompanharam crianças escolares com asma brônquica até a idade adulta a fim de estudar os fatores preditivos desta doença. Concluíram que a história familiar de asma seria a característica mais significativamente associada com os quadros mais graves que ocorrem na idade adulta (JENKINS et al, 1994).

Gergen e colaboradores, num estudo epidemiológico americano, demonstraram haver uma forte associação entre outras formas de atopia e asma na infância (43% entre os asmáticos vs 13% entre os não asmáticos; $p<0,01$). Os mesmos autores compararam testes cutâneos em relação a diversos alergenos e verificaram que a positividade entre os asmáticos era bastante superior a dos não asmáticos (45% vs 21%; $p<0,01$) (GERGEN et al,

1988). Diversos estudos sugerem que a atopia seja um importante fator predisponente para a asma. Alguns autores chegam a referir que aproximadamente 75 a 90% das crianças asmáticas de 4 a 5 anos sejam alérgicos. A atopia é freqüentemente destacada como um fator de risco para a persistência da hiperresponsividade brônquica e dos sintomas de asma (WARNER et al, 1998; SEARS et al, 1991; DONOVAN & FINN, 1999).

Vários autores têm procurado relacionar tabagismo passivo com doenças respiratórias na infância, entretanto, para a sua associação com asma aguda, os dados são muito conflitantes. Martinez e colaboradores confirmaram esta associação, ao contrário do que demonstraram Lewis e colaboradores (MARTINEZ et al, 1992; LEWIS et al, 1996). Santana e colaboradores demonstraram que crianças com asma aguda grave que tinham antecedentes familiares de tabagismo permaneceram maior período hospitalizados em UTIP do que aquelas sem esse hábito familiar (6,9 dias vs 3,3 dias; $p = 0,03$) (SANTANA et al, 1997). Para Gergen e colaboradores, entre adolescentes de 12 a 17 anos, a presença de tabagismo é pouco maior entre os asmáticos, não havendo, porém, diferença estatisticamente significativa em relação aos não asmáticos (20 vs 16%; $p=0,35$) (GERGEN et al, 1988).

No presente estudo, foram levantados dados sobre a história clínica dos pacientes amostrados, pesquisando-se hospitalizações prévias em salas de observação (36%), enfermaria (22%) e UTIP (16%). A distribuição desses antecedentes nos três grupos estudados não demonstrou diferença estatisticamente significativa em relação ao local de hospitalização.

Duarte e Camargos, em estudo brasileiro supracitado, acompanharam 306 crianças com asma persistente, moderada ou grave, e verificaram que 37% delas já haviam sido previamente hospitalizadas pela mesma enfermidade, resultado que se sobrepõe ao do presente estudo (DUARTE & CAMARGOS, 1999). Santana e colaboradores, em 1995, na UTIP-HSL-PUCRS, observaram que 70% de crianças com asma grave já haviam sido hospitalizadas pelo mesmo motivo, sendo 55% em enfermarias, 32% em salas de observação e 29% em UTIP (SANTANA et al, 1997). Richards, em Los Angeles, estudando pacientes com obstrução brônquica grave, verificou que 94% dessas crianças haviam consultado por asma aguda em unidades de emergência no último ano e 14% tinham admissões prévias em UTIP (RICHARDS, 1989). Apter e colaboradores, em Chicago, registraram que 71% das adolescentes grávidas com obstrução brônquica grave acompanhadas em seu estudo tinham sido previamente hospitalizadas por crise asmática (APTER et al, 1989). Martin e colaboradores, na Austrália, estudando crianças com menos de 15 anos que haviam apresentado episódio de asma grave considerado quase fatal, observaram que 70% deles tinham história de hospitalização no último ano e 23% já haviam sido admitidos em UTIP (MARTIN, 1995).¹¹

Por outro lado, Martinez, na Espanha, acompanhando crianças que necessitaram internação em UTIP por asma aguda, observaram que 14% delas estavam apresentando, naquela ocasião, o seu primeiro episódio de obstrução brônquica grave (MARTINEZ, 1999).

A história de internação hospitalar sugere uma idéia da evolução natural da crise asmática em cada criança e a sua caracterização pode ser considerada um dos fatores importantes para a determinação do manejo terapêutico adequado nas situações mais graves. Pacientes com história prévia de hospitalização por asma, especialmente em UTIP, devem receber tratamento mais agressivo a fim de possibilitar um melhor prognóstico (SANTANA et al, 1997). Determinadas circunstâncias constituem maior risco de óbito por asma para alguns pacientes, tais como antecedentes de admissão em UTIP ou entubação endotraqueal por asma, três ou mais visitas às salas de emergência ou duas ou mais hospitalizações por asma no último ano, necessidade de mais de dois inaladores pressurizados de droga broncodilatadora a cada mês, enfermidades concomitantes (doença cardiovascular ou psiquiátrica) e problemas psicossociais, como drogadição (WARNER et al, 1998; PETERS & MELLO, 1998).

Quando se analisa os fatores desencadeantes do episódio agudo de asma entre as crianças amostradas nesse estudo, percebe-se que os mais freqüentes são infecções de vias aéreas superiores (62%), mudanças de condições climáticas (22%), exposição a alérgenos (14%) e exercícios físicos (6%). A distribuição dessas características é homogênea nos três grupos randomizados, ou melhor, em nenhum deles houve diferença estatisticamente significativa quanto aos fatores desencadeantes da crise. A grande maioria dos autores concorda que o principal fator envolvido na origem da obstrução brônquica é a infecção viral aguda de vias aéreas superiores. Alguns estudos, inclusive, utilizando o método da reação de cadeia de polimerase, detectaram a presença de vírus em cerca de 85% dos casos de asma aguda (NATIONAL HEART, LUNG, AND BLOOD INSTITUTE, 1997; II

CONSENSO BRASILEIRO NO MANEJO DA ASMA, 1998; RICHARDS, 1989; WARNER et al, 1998; SANTANA et al, 1997; CLIFFORD et al, 1989; JELICOEU et al, 1994; SPORIK et al, 1991; STEIN et al, 1989; FOLKERTS et al, 1998, JOHNSTON et al, 1995).

Segundo o II Consenso Brasileiro no Manejo da Asma, as infecções respiratórias agudas seriam o principal fator desencadeante de crises asmáticas e os alérgenos teriam um papel secundário, especialmente em crianças pequenas. Entre os pacientes de maior idade, ainda que o papel das infecções respiratórias nas exacerbações das crises continue sendo importante, a presença de alergias passa a ser cada vez mais freqüente, sendo capaz de influenciar no prolongamento da crise e na gravidade da asma (II CONSENSO BRASILEIRO NO MANEJO DA ASMA, 1998).

Uma parcela significativa dos pacientes estudados tinha antecedentes familiares e pessoais de asma, incluindo hospitalizações por essa enfermidade e, por isso mesmo, havia recebido orientações para usar medidas terapêuticas no momento em que começassem a surgir os primeiros sinais e sintomas relativos à crise. Os medicamentos para asma mais prescritos haviam sido beta-2 adrenérgico por nebulização (44%) e corticosteróide por via oral (22%). Não houve diferenças estatisticamente significativas entre os três grupos amostrados em relação às drogas prescritas anteriormente à crise.

Santana e colaboradores acompanharam crianças com asma aguda grave desde a admissão em UTIP até a alta hospitalar e registraram que os medicamentos contra a asma mais recomendados para uso domiciliar para esses pacientes foram beta-2 adrenérgicos

para nebulização (65%), corticosteróides para uso oral (48%) e beta-2 adrenérgicos para uso oral (23%). Nenhum paciente havia sido orientado quanto ao uso de medicações no período intercrítico da doença (SANTANA et al, 1997). Duarte e Camargos observaram que 86% das crianças com asma persistente apresentavam manifestações diárias da doença, exigindo medicação profilática. Entretanto, nenhum deles recebia medicações para asma na intercrise e apenas 4,6% usavam antiinflamatórios inalatórios (DUARTE & CAMARGOS, 1999). Momas e colaboradores, em Paris, estudaram crianças de 8 e 9 anos com diagnóstico de asma e observaram que somente 36% delas recebia tratamento profilático para essa doença e, como outros autores, demonstraram que a inadequação das orientações terapêuticas contribuem para um prognóstico pior (MOMAS et al, 1998; RICHARDS, 1989; BARNES & WOOLCOCK, 1998; KWONG & JONES, 1999; WARNER et al, 1998; DOERSHUG et al, 1999; GEORGITIS, 1999).

Um outro aspecto interessante nesse estudo se refere ao fato de não ter havido diferença estatística significativa ($p=0,81$) entre os 3 grupos amostrados, no que diz respeito ao tempo transcorrido entre o início das manifestações clínicas da crise e o começo de atendimento na sala de emergência pediátrica. O grupo I (que recebeu sulfato de magnésio) levou em média 27,8 horas até à assistência médica; o grupo II (do salbutamol) teve um intervalo de 32,5 horas, enquanto o grupo III (da solução placebo), 31,4 horas. Pode-se verificar que a média de tempo transcorrido entre início dos sintomas da doença e começo de atendimento médico foi superior a 1 dia em todos os grupos. A subestimação da gravidade da asma, levando a um atraso na procura de atendimento especializado, tem sido destacada como uma característica associada com o aumento da mortalidade (PETERS & MELLO, 1998; CARR et al, 1992; CHATKIN et al, 1999; DeNICOLLA et al, 1994).

Resumidamente, comparando-se os três grupos estudados, pode-se afirmar que eles não tiveram entre si uma diferença estatisticamente significativa quando foram considerados fatores clínicos relacionados com asma grave, como antecedentes familiares (atopia, asma e tabagismo), hospitalizações prévias, fatores desencadeantes da crise e medidas antiasmáticas básicas prescritas previamente (drogas broncodilatadoras e/ou corticosteróides). O mesmo pode ser dito quando foram analisadas as suas características demográficas. A tabela 5.2 ilustra a homogeneidade demográfica e clínica entre os grupos.

Tabela 5.2:
Características demográficas e clínicas das crianças com asma aguda grave distribuídas de acordo com os grupos testados.

Característica	Sulfato de magnésio	Salbutamol	Placebo	p
	(n = 17)	(n = 17)	(n = 16)	
	média (%)	média (%)	média (%)	
idade (meses)	56,2	57,1	56,4	0,99
sexo (feminino)	47,1	64,7	50	-
peso (quilos)	24,8	21,7	24,2	0,75
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
hosp. prévia UCEP	47,1	35,3	25	0,46
hosp. prévia enfermaria	35,3	17,6	12,5	0,25
hosp. prévia UTIP	23,5	11,8	12,5	0,58
desencadeante: IVAS	76,5	47,1	62,5	0,21
droga prévia: beta-2, VN	47,1	35,3	50	0,63
droga prévia: corticóide, VO	17,6	17,6	31,3	0,56

AF: antecedentes familiares; hosp.: hospitalização; UCEP: unidade de cuidados especiais pediátrica; IVAS: infecções de vias aéreas superiores; VN: via nebulização; VO: via oral.

5.6 CONTROLE DOS SINAIS VITAIS DOS PACIENTES AMOSTRADOS

Conforme comparações desenvolvidas anteriormente e a constatação que os três grupos estudados tinham características demográficas e clínicas semelhantes entre si, as respostas clínico-terapêuticas representarão menor ou maior interferência (eficácia ou não) do tratamento instituído no combate à crise asmática.

Analisando a variação dos sinais vitais dos pacientes com asma aguda grave antes, durante e 1 hora após a administração endovenosa de sulfato de magnésio (grupo I), salbutamol (grupo II) e placebo (grupo III), pode-se verificar algumas particularidades.

5.6.1 freqüência respiratória:

A freqüência respiratória era similar nos três grupos antes de se usar qualquer uma das terapêuticas testadas (grupo I = 56 mpm, grupo II = 54 mpm, grupo III = 59 mpm; $p = 0,35$). Todavia, durante a administração das drogas, o grupo II, que usava salbutamol endovenoso, mostrou uma freqüência respiratória média de 50 mpm, com diferença estatisticamente significativa em relação aos outros grupos (grupo I = 56 mpm, grupo III = 59 mpm; $p=0,05$). Assim, ainda que se mantivesse a taquipnéia, no grupo II (salbutamol) já se estabelecia uma tendência de diminuição da freqüência respiratória.

Após 1 hora da infusão das drogas, pode-se observar que em todos os grupos houve diminuição da taquipnéia, porém, entre os que usaram salbutamol (média=46 mpm) e placebo (média = 55 mpm), a diferença era significativa do ponto de vista estatístico ($p=0,02$). Entre os grupos que haviam usado sulfato de magnésio (média=51 mpm) e placebo não houve diferença significativa.

No presente estudo, os pacientes que utilizaram sulfato de magnésio não apresentaram diminuição significativamente de frequência respiratória e esse resultado é bastante similar àqueles apresentados por outros autores. Ciarallo e colaboradores, acompanhando crianças com asma aguda observaram que, com o uso endovenoso de sulfato de magnésio, a frequência respiratória diminuía mais do que com o tratamento convencional, porém, sem diferença estatisticamente significativa (35 ± 9 vs 30 ± 7 mpm; $p = 0,13$) (CIARALLO et al, 1996). Pabon e colaboradores descreveram casos de crianças com asma aguda que após 2 a 5 minutos da infusão de sulfato de magnésio apresentavam diminuição da dispnéia e desaparecimento da sibilância. Após 20 minutos, esses indivíduos já tinham uma diminuição em torno de 20 a 25% da frequência respiratória inicial (PABON et al, 1994). Diversos autores têm descrito que o sulfato de magnésio pode contribuir com melhora clínica em crianças com asma aguda, manifestada por aumentos do volume expiratório final no primeiro minuto e da capacidade vital forçada e diminuição evidente da dispnéia e da frequência respiratória (PABON et al, 1994; SANTANA et al, 1998; CIARALLO et al, 1996; HILL & BRITTON, 1996; MANGAT et al, 1998; NANNINI & HOFER, 1997).

Nesse estudo, após 1 hora da administração de salbutamol endovenoso, houve diminuição significativa da taquipnéia em comparação com o grupo placebo ($p=0,02$). Browne e colaboradores acompanharam pacientes com asma aguda e verificaram que, após 2 horas de medicamentos, no grupo que havia utilizado salbutamol endovenoso associado ao tratamento convencional, havia significativa diminuição do uso de musculatura acessória em comparação com o grupo que havia recebido somente o tratamento convencional (43% vs 100%; $p < 0,001$). Também foi observada melhora de outros sinais de sofrimento respiratório, porém, sem diferença estatisticamente significativa, como os casos de sibilância ($p=0,06$) e dispnéia ($p=0,07$) (BROWNE et al, 1997). Piva e colaboradores referiram que o uso contínuo de salbutamol endovenoso, a medida que produz broncodilatação, acarreta melhora de volume-corrente, volume-minuto e oxigenação e, conseqüentemente, pode levar à diminuição de taquipnéia e taquicardia (PIVA et al, 1998b).

5.6.2 pressão arterial sistólica:

Na avaliação da pressão arterial sistólica dos pacientes estudados é possível verificar que entre os três grupos, antes do uso das drogas testadas, não havia diferenças estatisticamente significativas (grupo I=103 mmHg, grupo II=104 mmHg, grupo III=104 mmHg; $p=0,92$).

Durante a infusão das drogas, no entanto, observou-se que, no grupo II (salbutamol), ocorreu uma elevação na sua média de pressão arterial sistólica (111 mmHg),

com uma diferença estatisticamente significativa ($p=0,003$) da média apresentada pelo grupo I (sulfato de magnésio: 95 mmHg).

Após 1 hora do uso das drogas, a média de pressão arterial sistólica do grupo II (salbutamol) apresentou diminuição, enquanto a do grupo I (sulfato de magnésio) mostrou elevação. A média de pressão arterial sistólica do grupo I mostrou diferença estatisticamente significativa em relação ao grupo placebo (108 mm Hg vs 97 mmHg; $p=0,01$). Este aumento nos níveis de pressão do grupo I, entretanto, não teve relevância clínica.

Ciarallo e colaboradores não observaram alterações significativas nas pressões arteriais das crianças com asma aguda que usavam infusão endovenosa adicional de salbutamol. Nenhum estudo envolvendo sulfato de magnésio refere hipertensão ou hipotensão arterial como efeitos da droga (PABON et al, 1994; SANTANA et al, 1998; CIARALLO et al, 1996).

5.6.3 frequência cardíaca:

Quanto à frequência cardíaca (FC) houve pequenas modificações significativas antes, durante ou após a infusão de qualquer uma das drogas testadas. Em todos os grupos houve aumento da taquicardia durante a fase de administração da droga, contudo, a diferença entre os grupos não foi estatisticamente significativa ($p=0,36$).

Poucos estudos mostram interesse pela monitorização da frequência cardíaca entre os pacientes que usam sulfato de magnésio e, em geral, indicam que este sinal clínico não sofre alterações significativas (PABON et al, 1994; SANTANA et al, 1998; CIARALLO et al, 1996; FUSIGANG et al, 1989). Por outro lado, a taquicardia tem sido a grande preocupação da maioria dos autores que utilizam salbutamol em crianças com asma aguda. A taquicardia, inclusive, tem sido usada, rotineiramente, como dado clínico adicional para diminuição ou suspensão do salbutamol endovenoso em unidades de tratamento intensivo pediátrico. 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 (II CONSENSO BRASILEIRO NO MANEJO DA ASMA, 1998; PIVA et al, 1998b; WARNER et al, 1998). Browne e colaboradores, verificaram que, após 2 horas da infusão endovenosa de salbutamol, a frequência cardíaca das crianças com asma aguda havia subido de 128 para 152 bpm. No grupo-controle (que usou tratamento convencional), a frequência cardíaca média havia diminuído de 146 para 142 bpm. Contudo, entre os dois grupos, a diferença não foi significativa ($p = 0,33$) (BROWNE et al, 1997).

5.6.4 saturação arterial de oxigênio:

Quanto à saturação arterial de oxigênio (SaO_2) também não houve modificações significativas antes, durante ou após a infusão das drogas testadas nesse estudo. A variação de SaO_2 entre os grupos também foi muito pequena, mesmo antes da administração de qualquer das drogas testadas (grupo I. sulfato de magnésio: 93%, grupo II. salbutamol:

BIBLIOTECA
FAMED/HCPA

94%, grupo III placebo: 94%; $p=0,32$). Como a asma é uma doença essencialmente hipoxêmica, o primeiro tratamento a ser instituído sempre é a oxigenoterapia e, considerando o fato dos pacientes amostrados serem clinicamente semelhantes entre si, os resultados da oximetria também foram similares.

Gouin e Patel observaram que a média inicial da SaO_2 de crianças com asma aguda, em unidade de observação, foi de $95 \pm 2\%$ (GOUIN & PATEL, 1999). Para Ciarallo e colaboradores, também acompanhando crianças com asma aguda, a SaO_2 inicial média variou de 92 a $94 \pm 3,5\%$ e, após o uso endovenoso de sulfato de magnésio, esses resultados não sofreram alterações significativas (CIARALLO, 1996). Ambos os achados são sobreponíveis aos do presente estudo.

A SaO_2 tem sido de grande relevância na avaliação clínica dos pacientes com doenças mais graves, de tal maneira que a sua mensuração já vem sendo considerada o quinto sinal vital e absolutamente essencial em salas de emergência. No caso específico da asma aguda, os valores da SaO_2 complementam e dão segurança para o acompanhamento da crise e sua gravidade. Por exemplo, quando o paciente estiver exposto ao ar ambiente, a SaO_2 entre 91 e 93% pode refletir exacerbação da gravidade da doença. Uma elevação da SaO_2 após nebulizações com salbutamol, por exemplo, não necessariamente significa melhora na evolução clínica e no prognóstico desses pacientes (NATIONAL HEART, LUNG, AND BLOOD INSTITUTE, 1997; II CONSENSO BRASILEIRO NO MANEJO DA ASMA, 1998; GOUIN & PATEL, 1999; GEELHOED et al, 1998; MOWER et al, 1997; PIVA et al, 1998b).

O julgamento criterioso da SaO₂ em crianças com asma aguda deve ocorrer no começo do tratamento da crise e não somente após o início da administração de drogas beta-2 adrenérgicas. Geelhoed e colaboradores demonstraram que a SaO₂ aferida na chegada do paciente com asma aguda na unidade de emergência seria o melhor fator preditivo para o prognóstico, considerando-se o ponto de corte como 91% (GEELHOED et al, 1998). Por sua vez, Poets considera que a SaO₂ tolerável em lactentes e crianças maiores deva ser superior a 89%, todavia, quando já estiverem recebendo oxigênio suplementar, esse nível deveria ultrapassar a 95% (POETS, 1998).

5.7 VALORES BIOQUÍMICOS DOS PACIENTES AMOSTRADOS

Os pacientes envolvidos nesse estudo tiveram aferidos os seus níveis plasmáticos de potássio, magnésio e cálcio, antes e após 1 hora da administração endovenosa de sulfato de magnésio, salbutamol e placebo.

Os níveis de potássio diminuíram significativamente após 1 hora da infusão endovenosa do salbutamol ($3,96 \pm 0,40$ mEq/l vs $3,72 \pm 0,16$ mEq/l; $p=0,009$), evidenciando diferença estatística em relação aos valores dos demais grupos, porém, sem repercussão clínica. Browne e colaboradores observaram que a média dos níveis séricos de potássio em crianças com asma aguda, antes e após a utilização de salbutamol endovenoso em bolo, variou de 4,2 para 3,5 mmol/l. No grupo placebo, os níveis médios de potássio, antes e após a infusão da solução, eram 3,9 mmol/l. A comparação entre os dois grupos não

houve diferença estatisticamente significativa ($p=0,08$) (BROWNE et al, 1997). Piva e colaboradores estudaram o uso de terbutalino em crianças com obstrução brônquica em UTIP e verificaram que a droga poderia ser responsável pela diminuição dos níveis de potássio de $4,1 \pm 0,7$ para $3,47 \pm 0,52$ mmHg ($p<0,01$). Essa diminuição de potássio, entretanto, não teve qualquer relevância clínica (PIVA et al, 1998b). Aliás, nem sempre os níveis plasmáticos de potássio estarão diminuídos com o uso endovenoso de drogas beta-2 adrenérgicas. As catecolaminas, a exemplo do salbutamol, podem produzir uma resposta bifásica no potássio sérico. Inicialmente, podem provocar elevação dos valores e, posteriormente, induzir a uma queda abaixo do nível basal (SANTANA et al, 1997).

Após 1 hora da administração endovenosa de sulfato de magnésio, a média do nível plasmático de magnésio aumentou de $1,92 \pm 0,23$ mg/dl para $2,20 \pm 0,17$ mg/dl, com marcada diferença estatística em relação aos demais grupos ($p<0,001$). Ciarallo e colaboradores, acompanhando pacientes asmáticos de 6 a 18 anos, verificaram que, no grupo em que se administrou sulfato de magnésio, os níveis plasmáticos de magnésio atingiram uma média de 3,2 mg/dl, enquanto que, no grupo placebo, esses níveis ficaram em 1,8 mg/dl. Considerando os níveis séricos normais variando de 1,5 a 2,2 mg/dl, fica evidente que os dois grupos apresentaram diferenças estatisticamente significativas ($p=0,001$) (CIARALLO et al, 1996). Pabon e colaboradores apresentaram um relato de casos com adultos asmáticos, no qual demonstraram que os níveis plasmáticos de magnésio, após a infusão dessa droga, variaram de 2,3 até 3,7 mg/dl (PABON et al, 1994). A hipermagnesiemia, entretanto, é um evento raro em função dos rins terem facilidade para excretar grandes quantidades deste íon (SANTANA et al, 1997).

Por sua vez, os níveis plasmáticos de potássio e magnésio podem não refletir adequadamente as condições intracelulares destes eletrólitos. Gustafson e colaboradores, demonstraram que indivíduos adultos asmáticos têm níveis de magnésio e potássio nos músculos esqueléticos menores do que o grupo-controle saudável. No seu estudo, entre os asmáticos, o uso ou não de drogas beta-2 adrenérgicas não alterou a concentração muscular de magnésio e de potássio. Estes achados parecem indicar que os níveis mais baixos destes eletrólitos possivelmente também estejam relacionados com a própria condição fisiopatológica do asmático do que isoladamente com o tratamento instituído.

No presente estudo, em nenhum dos três grupos amostrados foram registradas alterações relacionadas aos níveis séricos de cálcio.

5.8 VALORES GASOMÉTRICOS DOS PACIENTES AMOSTRADOS

Na asma aguda grave, o melhor teste para avaliação da gravidade da doença é a gasometria arterial, devendo ser realizada em todos os pacientes que necessitam tratamentos mais agressivos. Os pacientes amostrados nesse estudo tiveram avaliadas as suas gasometrias arteriais antes e após 1 hora da administração das drogas testadas.

O pH inicial médio desses indivíduos correspondia à acidose manifestada clinicamente, característica semelhante em todos os grupos (I. sulfato de magnésio: $7,31 \pm 0,07$, II. salbutamol: $7,31 \pm 0,06$ e III. placebo: $7,30 \pm 0,08$; $p = 0,83$). Todavia, após 1 hora do manejo terapêutico convencional e da infusão das drogas alternativas, verificou-se que a

acidose era persistente somente no grupo III, que havia recebido solução placebo (I: $7,38 \pm 0,02$, II: $7,37 \pm 0,04$ e III: $7,32 \pm 0,06$; $p < 0,001$). Tanto o sulfato de magnésio, quanto o salbutamol, parecem ter colaborado para a normalização do pH dessas crianças, o que pode sugerir boa resposta às drogas administradas e conseqüente melhora clínica.

Inicialmente, nos três grupos, também foi observada uma diminuição nos níveis de PaCO_2 , conseqüente à taquipnéia, que se estabelece como tentativa de compensar a acidose metabólica coexistente. Os valores de PaCO_2 foram semelhantes nos 3 grupos estudados (I: $31,53 \pm 4,74$, II: $31,29 \pm 4,54$ e III: $30,44 \pm 4,66$ mmHg; $p = 0,78$). Após 1 hora da infusão das drogas testadas, percebe-se que o grupo que havia utilizado placebo já apresentava uma PaCO_2 média de $32,38 \pm 3,88$ mmHg, demonstrando maior dificuldade em se aproximar dos níveis considerados séricos normais¹. Esse resultado mostrava diferença estatisticamente significativa em relação aos demais grupos ($p = 0,004$). Aliás, tanto o grupo que havia usado sulfato de magnésio ($35,94 \pm 2,28$ mmHg), quanto o grupo do salbutamol ($35,65 \pm 3,20$ mmHg), nesse momento, já apresentavam uma média de PaCO_2 nos limites inferiores da normalidade. Assim, considerando-se aspectos clínicos e níveis plasmáticos PaCO_2 , o sulfato de magnésio e o salbutamol parecem auxiliar os mecanismos compensatórios da acidose que se estabelece nas crianças com asma grave. Piva e colaboradores verificaram que após a infusão endovenosa de terbutalino em crianças com obstrução brônquica grave, os níveis de PaCO_2 diminuem significativamente de $53,8 \pm 21,8$ para $38,6 \pm 9,6$ mmHg ($p = 0,03$). Os poucos estudos envolvendo a utilização dessas drogas na asma aguda também reconhecem a possibilidade de normalização dos níveis de PaCO_2 (PABON et al, 1994; CIARALLO et al, 1996; PIVA et al, 1997).

Quanto à PaO_2 média na admissão dos pacientes estudados na UCEP-HSL-PUCRS, pode-se observar que todos mantinham algum grau de hipoxemia, sem diferenças significativas nos 3 grupos (I. sulfato de magnésio: $77,06 \pm 10,69$, II. salbutamol: $75,75 \pm 10,06$ e III. placebo: $80,93 \pm 15,38$ mmHg; $p=0,47$). Após 1 hora de intervenção terapêutica, observou-se que a PaO_2 média havia se elevado nos 3 grupos, todavia, sem diferenças significativas entre eles (respectivamente, I: $96,73 \pm 12,46$, II: $95,53 \pm 4,78$ e III: $93,07 \pm 19,90$; $p=0,76$).

A fisiopatologia da asma e as principais manifestações clínicas são interrelacionadas e podem ser representadas na própria gasometria arterial, com variações dependentes do estágio da doença e do grau de obstrução. O pequeno diâmetro das vias respiratórias inferiores provoca aumento na resistência das vias aéreas, evento que é exacerbado por broncoespasmo, edema de mucosa e hipersecreção. Essa resistência faz com que o paciente utilize mais a sua musculatura acessória, a fim de manter um volume corrente adequado.

Quando há falha ou fadiga dos mecanismos compensatórios, se acentua a taquipnéia, tentando hiperventilar áreas não obstruídas. Entretanto, os pulmões da criança com asma aguda têm áreas parcialmente obstruídas e, assim, parcialmente ventiladas. Por conseqüência, há espaços com obstrução completa (ou atelectasias) alternados com áreas pouco comprometidas e, surpreendentemente, razoavelmente perfundidas. Isto é o que caracteriza os desequilíbrios entre ventilação e perfusão (PIVA et al, 1998b).

¹ Valor normal de PaCO_2 : 35-45 mmHg.

Havendo piora da obstrução das vias aéreas, aumentam a hipoxemia e, conseqüentemente, a utilização da musculatura respiratória. Quando há descompensação, a retenção de CO₂ e a acidose metabólica ficam mais evidentes. Essa acidose mista está condicionada a um pior prognóstico, exigindo uma terapêutica mais agressiva. A permanência e até piora da hipóxia, acompanhada ou não de hipercapnia, conduz a manifestações clínicas evidentes da gravidade da doença, como distúrbio de consciência, taquicardia, bradicardia e hipotensão arterial sistêmica, progredindo com choque e, por fim, com parada cardiorrespiratória (PIVA et al, 1998b; DONOVAN & FINN, 1999; KWONG & JONES, 1999).

A avaliação clínica contínua do paciente com asma aguda é fundamental para a decisão quanto ao tratamento a ser administrado. Não existem critérios ou escores padronizados seguros e suficientes para determinar a crise a sua gravidade. O exame físico e a interpretação adequada das principais manifestações clínicas talvez sejam os instrumentos mais adequados para o manejo do asmático. O uso da musculatura respiratória acessória (maior obstrução de vias aéreas) e a alteração da consciência (fadiga e hipoxemia) estão relacionados com quadros de maior gravidade.

5.9 EFEITOS ADVERSOS DAS DROGAS ESTUDADAS

Entre os pacientes estudados, os efeitos adversos relacionadas com o uso sulfato de magnésio e salbutamol foram infreqüentes. Nos indivíduos que receberam sulfato de

magnésio foram observados taquicardia (n=3), rubor facial (n=2) e tremores (n=1). No grupo que utilizou salbutamol observou-se taquicardia (n=5) e hipocalcemia (n=1). Vômitos ocorreram em 2 pacientes que haviam recebido solução placebo. Não foram registrados casos de bradicardia, hipotensão arterial, hiporreflexia, câimbras, náuseas e hipercalcemia.

Os efeitos adversos mais referidos na literatura associados ao uso de sulfato de magnésio são rubor facial, mal estar, náuseas, vômitos e taquicardia. Quando são utilizadas doses muito elevadas da droga (maiores de 150 mg/kg), capazes de produzir níveis séricos tão altos quanto 10-12,5 mg/dl, podem ocorrer também hiporreflexia, câimbras, tremores, depressão respiratória, anormalidades do sistema de condução cardíaca (bradicardia e prolongamentos do espaço PR, do QRS e do segmento ST) e parada cardiorrespiratória. Não existem referências quanto a possibilidade de alterações de pulso ou de pressão arterial sistêmica quando do seu uso endovenoso e contínuo, contudo, as infusões rápidas podem provocar hipotensão arterial e bradicardia. A maior parte dos estudos envolvendo sulfato de magnésio na asma aguda não refere qualquer efeito adverso ou tóxico da droga (PABON et al, 1994; SANTANA et al, 1998; CIARALLO et al, 1996).

O salbutamol, como referido anteriormente, é uma droga capaz de provocar rápida broncodilatação, estimular o transporte mucociliar e modular a liberação de mediadores inflamatórios dos mastócitos. Os seus efeitos adversos também estão relacionados com essas ações e os mais destacados são taquicardia, contrações ventriculares prematuras, palpitações, tremores musculares, agitação psicomotora, cefaléia, insônia, hiperglicemia, náuseas e vômitos.

Alguns fatores parecem colaborar com a ocorrência de efeitos contralaterais do salbutamol. Para Fugisang e colaboradores esses efeitos, especialmente, tremores e palpitações, estariam diretamente relacionados com o aumento da dose endovenosa (FUSIGANG, 1989). Por outro lado, Virant e Shapiro registraram que taquicardia, hiperatividade e tremores são efeitos adversos esperados com o uso de salbutamol, independentemente da via de administração, seja endovenosa ou através de freqüentes nebulizações (VIRANT & SHAPIRO, 1999a). Browne e colaboradores não observaram efeitos adversos durante a administração de salbutamol endovenoso em crianças com asma grave, todavia, após 2 horas, aquelas que receberam infusão rápida da droga tiveram mais tremores do que o grupo controle ($p < 0,02$) (BROWNE et al, 1997).

Stephanopoulos e colaboradores estudaram a eficácia do terbutalino, em crianças com asma grave e o único adverso referido foi depressão do segmento ST no eletrocardiograma. Demonstraram que o terbutalino é uma droga bem tolerada por até cerca de 300 horas contínuas de infusão, com doses variáveis, até um máximo de $10 \mu\text{g}/\text{Kg}/\text{min}$. Diversos autores também descrevem o terbutalino como uma droga de uso seguro contra asma aguda na infância desde que o paciente seja adequadamente monitorizado clinicamente (STEPHANOPOULOS et al, 1998; PIVA et al, 1998a; STEIN & SANTANA, 1998; CIARALLO et al, 1996).

5.10 FARMACOTERAPIA ANTIASMÁTICA E TEMPO DE TRATAMENTO

Todas as crianças acompanhadas nesse estudo receberam a terapêutica convencional contra a asma aguda. Segundo o *The Second Expert Panel Report on the Guidelines for the Diagnosis and Management of Asthma*, divulgado em 1997, existem muitas recomendações quanto ao tratamento da asma aguda, mas, a terapêutica farmacológica tem o objetivo principal de controlar a crise tão rapidamente quanto possível e, somente então, adequar as dosagens e os intervalos de administração das drogas (NATIONAL HEART, LUNG, AND BLOOD INSTITUTE, 1997; GEORGITIS, 1999).

Na hospitalização dos pacientes amostrados foi analisada a utilização da terapêutica convencional contra asma aguda, sendo registrados os números de (i) nebulizações feitas com droga beta-2 adrenérgica e (ii) dias de uso de oxigênio e (iii) corticosteróide .

Analisando os três grupos amostrados, pode-se verificar que a quantidade de nebulizações com beta-2 adrenérgicos foi significativamente menor entre os pacientes que fizeram uso de salbutamol endovenoso, especialmente em relação ao grupo de pacientes que usou solução placebo ($37 \pm 23,6$ vs $68,1 \pm 35,5$ vezes; $p=0,009$). O grupo que usou salbutamol também fez um número menor de nebulizações do que aqueles que haviam usado sulfato de magnésio, entretanto, esta diferença não foi estatisticamente significativa ($37 \pm 23,6$ vs $59,3 \pm 25,7$ vezes). Apesar disto, esta diferença parece ser de relevância clínica.

Tentando uma maneira mais expressiva de avaliar a influência das drogas testadas sobre a quantidade e o tempo de terapêutica convencional, optou-se por calcular a média de nebulizações com droga beta-2 adrenérgica divididas pelo número de dias de permanência hospitalar. Os resultados foram sobreponíveis aos supracitados. A quantidade de nebulizações por dia de hospitalização foi significativamente menor no grupo de crianças em que foi administrado salbutamol endovenoso. A média desse grupo foi $8,1 \pm 1,3$ nebulizações/dia, tendo uma diferença estatisticamente significativa ($p < 0,001$) em relação ao grupo placebo ($10,7 \pm 1,7$ nebulizações/dia). Contudo, mais uma vez, não houve diferença estatística quando comparadas as médias do grupo que fez uso de salbutamol com aquele que usou sulfato de magnésio ($9,3 \pm 2,2$ nebulizações/dia).

Alguns estudos também levaram em consideração a quantidade de nebulizações com droga beta-2 adrenérgica realizadas por crianças asmáticas a fim de verificar se haveria alguma influência de determinadas drogas sobre a evolução clínica, o tratamento e o prognóstico da doença. Quando comparados o tratamento convencional e o tratamento convencional associado com sulfato de magnésio não foram encontradas diferenças estatisticamente significativas, a exemplo do que ocorreu no presente estudo (CIARALLO et al, 1996). Por sua vez, na comparação que alguns autores fizeram entre o tratamento convencional contra asma e o tratamento convencional associado com infusão endovenosa rápida de salbutamol, pode-se observar que a quantidade de nebulizações foi significativamente menor entre os pacientes que haviam usado o tratamento alternativo. Por exemplo, no estudo de Browne e colaboradores, 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 do tratamento alternativo com salbutamol associado (OR: 7,0; IC: 0,7-13,4; $p=0,03$). Da mesma forma, as nebulizações usadas com intervalos de 1 hora deixaram de ocorrer, 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; $p=0,02$). Verificou-se, ainda, que, no grupo em que se havia administrado o salbutamol em infusão rápida, houve menor dependência da oxigenoterapia contínua em relação ao grupo que recebera terapêutica convencional (14% vs 53%; $p=0,05$) (BROWNE et al, 1997).

No presente estudo, corroborando com os resultados supracitados, o tempo de uso da oxigenoterapia também foi significativamente menor no grupo que usou salbutamol endovenoso ($2,7 \pm 1,2$ dias). A diferença foi estatisticamente significativa ($p=0,04$) em relação ao grupo que havia utilizado sulfato de magnésio ($4,2 \pm 2,2$ dias) e ao grupo placebo ($4,4 \pm 2,3$ dias). É possível que a ação do salbutamol endovenoso tenha colaborado para uma reversão mais precoce da hipoxemia e dos sintomas decorrentes dessa alteração fisiopatológica, resultando numa necessidade menor de oxigenoterapia.

Quanto ao emprego de corticosteróides, pode-se observar que o tempo de uso (em dias) foi menor no grupo que usou salbutamol endovenoso, todavia, essa diferença não teve significância estatística em relação aos demais grupos (I. sulfato de magnésio: $5,9 \pm 2,3$, II. salbutamol: $4,1 \pm 2,2$ e III. placebo: $5,8 \pm 2,8$ dias; $p=0,06$). Ciarallo e colaboradores compararam o tempo de corticoterapia entre crianças com asma aguda que usaram ou não sulfato de magnésio associado com a terapêutica convencional e não registraram diferença significativa entre os grupos (CIARALLO et al, 1996).

Nos casos mais graves de asma na infância tem sido observado que o sucesso terapêutico através das nebulizações depende de diversos fatores, incluindo a técnica de oferta da droga e o volume tidal, entre outros. O uso de drogas beta-2 adrenérgicas por via endovenosa, possivelmente, provocaria 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 (BROWNE et al, 1997; PENNA et al, 1993; SOUZA, 1998).

Na asma aguda, as pequenas vias aéreas pouco são atingidas pelas drogas administradas. Assim, parece provável que a broncodilatação seja resultado terapêutico dos efeitos sistêmicos que ocorrem após a droga ser absorvida e, por via circulatória, atingir os receptores adequados para a sua ação. Levando em consideração que a reversão do broncoespasmo seja uma resposta à absorção sistêmica, é possível que o tratamento endovenoso precoce com droga beta-2 adrenérgica possa levar a melhores e mais rápidas respostas clínicas. No presente estudo, o fato das crianças com asma aguda que utilizaram salbutamol endovenoso terem diminuído a quantidade de nebulizações com droga beta-2 adrenérgica e o tempo de oxigenoterapia, é bastante provável a relação entre o emprego precoce do salbutamol e a melhora clínica (BROWNE et al, 1997; PENNA et al, 1993).

Além disso, o salbutamol endovenoso e contínuo vêm sendo utilizado rotineiramente na área de intensivismo pediátrico, justamente naquelas crianças com asma grave que apresentam má resposta ao tratamento convencional e que podem progredir para falência respiratória. A monitorização das taxas de infusão da droga em UTIP deve ser um processo rigoroso e dinâmico. Na maioria das vezes, a dose utilizada é empírica e baseada no surgimento de efeitos clínicos desejados ou de alguns efeitos adversos, como frequência cardíaca superior a 200 bpm (BROWNE et al, 1997; PENNA et al, 1993; SOUZA, 1998; PIVA et al, 1997; PIVA et al, 1998a).

5.11 EVOLUÇÃO CLÍNICA

A rotina de assistência aos pacientes admitidos na UCEP-HSL-PUCRS inclui monitorização dos sinais vitais e acompanhamento médico contínuos, além do manejo terapêutico convencional. Quando o paciente sofre deterioração de suas condições clínicas deve, então, ser transferido imediatamente à UTIP. Por sua vez, as crianças que evoluem com melhora clínica podem receber alta hospitalar diretamente para o seu domicílio.

Quanto ao tempo de permanência na UCEP-HSL-PUCRS, pode-se observar que não houve diferença estatisticamente significativa entre os 3 grupos estudados (I. sulfato de magnésio: $1,8 \pm 1,9$, II. salbutamol: $1,2 \pm 1,1$ e III. placebo: $1,3 \pm 1,2$ dias; $p=0,52$). O mesmo pode ser dito em relação à permanência na UTIP (I: $2,7 \pm 2,6$, II: $1,7 \pm 1,9$ e III: $2,9 \pm 3,1$ dias; $p=0,36$) e ao tempo total de hospitalização (I: $6,1 \pm 2,4$, II: $4,6 \pm 3,1$ e III: $6,6 \pm 3,7$ dias; $p=0,19$).

Gouin e Patel observaram que o tempo médio de permanência de crianças com asma aguda em sala de observação foi de 1,4 dias, resultado semelhante ao do presente estudo (GOUIN & PATEL, 1999). Estudando adultos com asma aguda, Green e Rothrock verificaram que não houve diferença estatisticamente significativa em relação ao tempo de permanência em sala de observação entre os que usaram ou não sulfato de magnésio endovenoso associado à terapêutica convencional (respectivamente, 224 ± 75 minutos vs 228 ± 90 minutos; $p=0,83$) (GREEN & ROTHROCK, 1992). Outros autores, também acompanhando adultos com asma moderada e grave, verificaram que no grupo que havia utilizado sulfato de magnésio endovenoso como terapêutica adjuvante à convencional, houve menor taxa de hospitalização do que no grupo que havia recebido terapêutica convencional e solução placebo (SKOBELOFF et al, 1989; BLOCH et al, 1995).

Em população pediátrica com asma aguda, Ciarallo e colaboradores verificaram que a taxa de alta hospitalar da unidade de observação diretamente para o domicílio havia sido significativamente maior no grupo que havia usado tratamento convencional associado com sulfato de magnésio em comparação com os pacientes que haviam utilizado somente o tratamento convencional (27% vs 0%; $p=0,03$). Entre as crianças hospitalizadas, porém, não houve diferença quanto ao tempo de permanência hospitalar (CIARALLO et al, 1996).

No presente estudo, as complicações clínicas mais freqüentes foram pneumonia (28%), sinusite (18%) e otite média (14%), não havendo diferença estatisticamente significativa entre os grupos amostrados. A maioria dos estudos relacionados com asma

aguda concordam com esses resultados (NATIONAL HEART, LUNG, AND BLOOD INSTITUTE, 1997; RICHARDS, 1989; SANTANA et al, 1997; WOOLCOCK, 1993).

A exaustão respiratória foi o critério clínico usado como indicação para entubação endotraqueal e ventilação mecânica em 5 (10%) pacientes, sendo 2 do grupo que recebeu sulfato de magnésio e 3 do grupo placebo. Mesmo entre esses pacientes não foram registrados casos de pneumotórax. Em todo o mundo, as taxas de ventilação mecânica em crianças com asma aguda grave têm variado de 0,1 a 33% (BELLOMO et al, 1994; DWORKIN & KATTAN, 1999; STEIN et al, 1989; DeNICOLLA et al, 1994; GERGEN & WEISS, 1990; SANTANA et al, 1997).

A ventilação mecânica no paciente asmático tem o objetivo de oferecer suporte respiratório e oxigenação adequada até a obstrução grave das vias aéreas ser revertida. Assim, a oxigenação deve ser priorizada até que haja uma melhora clínica evidente. Na realidade, não existem critérios absolutos que indiquem o uso de respiradores artificiais em asma aguda grave. A fadiga muscular ou a insuficiência respiratória, a pequena resposta aos estímulos externos, a alteração do nível de consciência e a má resposta à terapêutica antiasmática poderiam ser justificativas para sedação do paciente, entubação endotraqueal e uso de ventilação mecânica. De qualquer forma, a ventilação mecânica no paciente asmático continua sendo um recurso bastante controverso devido ao fato de existirem diferentes formas de comportamento da doença (SMITH & STRUNK, 1999; DWORKIN & KATTAN, 1999; PIVA et al, 1998b; PIVA et al, 1998a; PIVA et al, 1997; SANTANA et al, 1997; BELLOMO et al, 1994).

No presente estudo, todos os pacientes amostrados progrediram com alta hospitalar. A grande maioria dos estudos descrevem que a mortalidade por asma aguda grave na infância tem se tornado cada vez menor (CIARALLO et al, 1996; SANTANA et al, 1997). Especificamente, no grupo de crianças que usaram ventilação mecânica por obstrução brônquica grave, Dworkin e Kattan descreveram uma mortalidade inferior a 2% (DWORKIN & KATTAN, 1999). Nichols, acompanhando crianças com asma grave em unidades de emergência, concluiu que os óbitos poderiam ser prevenidos se recebessem tratamento médico agressivo e anterior ao desenvolvimento de parada respiratória (NICHOLS, 1996). Ainda se referindo à mortalidade por asma na infância, Gergen e colaboradores, demonstraram que os índices americanos têm sofrido discreta elevação desde 1970, todavia, não tem sido possível determinar se esses dados refletem mudanças na prevalência, na gravidade ou no tratamento da doença (GERGEN et al, 1988).

Através da tabela 5.3, a seguir, é possível observar um resumo das características que apresentaram diferenças estatisticamente significativas ($p < 0,05$) durante e após 1 hora da administração das drogas testadas (sulfato de magnésio, salbutamol e solução placebo).

Tabela 5.3:
Características com diferenças estatisticamente significativas entre os grupos estudados durante ou após o uso das drogas testadas contra asma aguda grave na infância.

Característica	Sulfato de magnésio (n = 17)	Salbutamol (n = 17)	Placebo (n = 16)	p
	média ± DP	média ± DP	média ± DP	
FR durante	56 ± 7	50,3 ± 10,6 *	56,8 ± 6,3	0,05
FR após	51,3 ± 7,8	45,8 ± 11,6 #	54,6 ± 7,7 #	0,02
PAs durante	9,5 ± 1,4 #	11,1 ± 1,5 #	10,2 ± 0,9	0,003
PAs após	10,8 ± 1,2 #	10,6 ± 0,8	9,7 ± 0,9 #	0,015
potássio após	4 ± 0,2	3,7 ± 0,2 *	4 ± 0,3	0,009
magnésio após	2,2 ± 0,2 *	2 ± 0,2	1,9 ± 0,1	< 0,001
pH após	7,38 ± 0,02	7,37 ± 0,04	7,32 ± 0,06 *	< 0,001
PaCO ₂ após	35,94 ± 2,28	35,65 ± 3,20	32,38 ± 3,88 *	0,004
nebulizações totais	59,3	37 #	68,1 #	0,009
nebulizações / dia	9,3	8,1 #	10,6 #	< 0,001
dias de oxigenoterapia	4,2	2,7 *	4,4	0,04

DP: desvio-padrão; FR: frequência respiratória; PAs: pressão arterial sistólica; * com diferença estatisticamente significativa dos demais grupos; # grupos com diferença estatisticamente significativa entre si;

Como foi demonstrado anteriormente que (i) os três grupos testados eram compostos por amostras homogêneas (considerando fatores demográficos, antecedentes familiares, hospitalizações prévias, desencadeantes da obstrução brônquica, uso prévio de medicamentos contra a crise e intervalo entre início das manifestações clínicas e assistência médica) e (ii) com apresentações clínicas da crise de asma bastante similares (considerando sinais vitais, dosagens de potássio, magnésio e cálcio e valores gasométricos de pH, PaCO₂ e pO₂ antes da administração das drogas testadas), as modificações clínicas que ocorreram, muito provavelmente, estavam associadas com a infusão de salbutamol ou sulfato de magnésio, pois, se mostraram estatisticamente diferentes daquelas que foram observadas no grupo de pacientes que usou a terapêutica convencional.

A asma aguda grave representa uma emergência médica, de tal forma que o seu tratamento deve ser imediato, a fim de controlar sintomas e conseqüências clínicas. Na maior parte das vezes, o sucesso terapêutico é atingido com uma estratégia farmacológica convencional, composta por oxigenoterapia, nebulizações com beta-2 adrenérgicos e corticosteróides. Por outro lado, o insucesso da terapêutica é bastante comum, com potencialidade das crianças comprometidas pela doença progredirem com franca falência respiratória. Nos casos mais resistentes, independentemente dos fatores envolvidos, o emprego de algumas terapêuticas talvez possam ser boas alternativas, como são os casos do sulfato de magnésio e do salbutamol por via endovenosa (RICHARDS et al, 1989; DOERSCHUG et al, 1999; DeNICOLLA et al, 1994; HELFAER et al, 1999; SANTANA et al, 1998; GEORGITIS, 1999; BARNES & WOOLCOCK, 1998; EVERARD, 1998).

Conclusões

Este ensaio clínico randomizado, duplo-cego e placebo-controlado, envolveu 50 crianças com asma aguda grave, admitidas na Unidade de Cuidados Especiais Pediátricos do Hospital São Lucas da Pontifícia Universidade Católica do Rio Grande do Sul (UCEP-HSL-PUCRS) e pode chegar às seguintes constatações:

O sulfato de magnésio e o salbutamol, administrados por via endovenosa, mostraram-se eficazes e seguros no tratamento precoce da asma aguda na infância. Isto, inicialmente, ficou evidente pela demonstração de que o grupo que havia recebido o tratamento convencional (associado com solução-placebo) manteve-se acidótico durante toda a primeira fase do estudo (admissão e primeiras horas na UCEP-HSL-PUCRS), enquanto os indivíduos que haviam utilizado sulfato de magnésio ou salbutamol associados ao tratamento convencional, evoluíram com significativa melhora clínica e gasométrica. Assim, ambas as drogas, utilizadas com doses criteriosas e com avaliação clínica constante, parecem ser de grande valor como terapêutica adjuvante ou alternativa ao tratamento convencional da asma aguda.

O sulfato de magnésio, associado ao tratamento convencional da asma aguda, mostrou um rápido início de ação, que pode ser demonstrado por efeitos que ocorreram já durante a infusão da droga (elevação da pressão arterial sistólica) ou após 1 hora da sua administração (aumento dos níveis séricos de magnésio e normalização do pH e PaCO₂ na gasometria arterial). Por outro lado, os efeitos adversos relacionados com essa droga foram incomuns. Assim, o sulfato de magnésio pode ser considerada uma droga eficaz e segura no tratamento adjuvante da asma aguda grave na infância. Além disso, ela pode ser benéfica como terapêutica alternativa das crises agudas que apresentam resposta inadequada ao tratamento convencional.

O salbutamol, por sua vez, também associado ao tratamento convencional da asma aguda, mostrou maior eficácia terapêutica que o sulfato de magnésio (e, evidentemente, também em relação ao grupo-placebo), pois, esteve relacionado com significativos benefícios clínicos durante a sua infusão (diminuição da frequência respiratória e aumento da pressão arterial sistólica) e após 1 hora da mesma (diminuição da frequência respiratória, normalização dos valores da gasometria arterial e diminuição do potássio sérico). A sua eficácia terapêutica também pode ser comprovada pelo fato de que, no grupo em que foi usado o salbutamol associado ao tratamento convencional, houve 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 em relação ao grupo placebo. O seu principal efeito adverso foi taquicardia (n = 5), 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. É bastante possível que o salbutamol utilizado por nebulização atinja melhores efeitos somente quando a droga é absorvida através da circulação sistêmica (e daí atinja as vias respiratórias) do que pela via tópica (luminal direta). Logo, o uso endovenoso e imediato do salbutamol, parece conduzir a boas respostas clínicas, no mínimo, superiores àquelas obtidas através das nebulizações com a mesma droga.

Perspectivas Perspectivas

O objetivo principal do tratamento intensivo de um quadro de asma aguda grave é a reversão imediata da obstrução brônquica, empregando-se uma terapêutica rápida e agressiva. O tratamento convencional da asma aguda é composto por oxigênio, corticosteróides e drogas beta-2 adrenérgicas administradas por nebulização. Algumas circunstâncias, entretanto, parecem colaborar para a persistência da morbimortalidade da doença, com destaque para dificuldade diagnóstica, subestimação da gravidade clínica, plano terapêutico inicial mal elaborado, tratamento inadequado e controle insuficiente da crise. Por estas razões, até 15% das crianças com asma aguda são resistentes ao tratamento convencional.

O manejo das exacerbações da asma tem mudado relativamente muito pouco nos últimos anos, sendo que o sulfato de magnésio e o salbutamol têm sido sugeridos como algumas das drogas alternativas para os casos de asma aguda mais resistentes ao tratamento convencional.

A partir dos resultados o presente estudo, parece provável que cada uma das drogas estudadas (sulfato de magnésio e salbutamol), esteja relacionada com benefícios clínicos para as crianças com asma aguda e, conseqüentemente, com potencialidade de reduzir despesas de saúde e taxas de morbimortalidade.

Assim, a indicação dessas drogas para uso mais rotineiro em pediatria requer a realização de estudos pouco mais profundos e detalhados, pois, ambas necessitam ter suas características farmacológicas melhor elucidadas. Num primeiro momento, é importante saber com certeza qual é a dose adequada para a asma aguda. Na literatura médica, poucos estudos já foram desenvolvidos procurando correlacionar dose e resposta clínica, tais como efeitos adversos e níveis séricos das drogas administradas.

Neste estudo, por exemplo, foi utilizada uma dose padronizada, endovenosa e única, tanto de salbutamol, quanto de sulfato de magnésio. Quais seriam os efeitos clínicos se esses fármacos fossem utilizados de forma intermitente durante a hospitalização dos indivíduos amostrados? Quais seriam as principais interações medicamentosas dessas drogas? Haveria maior influência sobre tempo e quantidade de tratamento efetuado? Todas esses questionamentos devem ser destacados e servir de estímulo para realização de outros estudos envolvendo o mesmo tema.

Levando em consideração os resultados do presente estudo, o sulfato de magnésio e o salbutamol mostraram-se seguros e eficazes no tratamento precoce da asma aguda na infância. Desta maneira, existe a perspectiva dessas drogas, em breve, serem mais utilizadas em unidades de emergência e de terapia intensiva pediátricas.

UNIVERSIDADE FEDERAL DO RIO DE JANEIRO
INSTITUTO DE MEDICINA E ODONTOLOGIA
FACULDADE DE MEDICINA
CURSO DE PÓS-GRADUAÇÃO EM MEDICINA, PEDIATRIA, GINECOLOGIA
PONTIFICAL UNIVERSIDADE CATÓLICA DO RIO GRANDE DO SUL
HOSPITAL SIO ELIAS DA PRATE

ENSINO CLÍNICO DO USE ENVOLVENDO PRÉCOCES DE SÍMPTOMO DE
MAGNÉSIO E DE SALSÓTANOL NA CRISE DE ASMA AGUDA GRAVE NA
INFÂNCIA.

Autores: Carlos Alberto...

Coautores: Maria...

Anexos

RESPONSÁVEL POR _____, FUI EFECTUADO DE
FORMA CLARA E DEMARKADA QUANTO AOS OBJETIVOS ESPERADOS E A
JUSTIFICATIVA DA PRÁTICA, NESTE INFORMANDO SOBRE OS PROCEDIMENTOS NO
QUAL MEU FAMILIAR SERÁ ENVOLVIDO, DOS RISCOS E DAS OPORTUNIDADES EM RISCO
PREVISTOS, TANTO QUANTO SE REFERE AO EMPLEO DE TODAS AS NOMES MEDICINA
FORAM RESPONDIDAS COM CLAREZA E SE QUE POSSO SOLICITAR NOVOS
ESCLARECIMENTOS A QUALQUER MOMENTO ALÉM DAQUELES QUE FORAM
INFORMADOS, DEPENDENDO DA VIDA DO PACIENTE E DA SAÚDE PÚBLICA E QUE TEREM
LIBERDADE DE ENTRAR OU DE CONTINUAR DE PARTICIPAR NA PESQUISA
CONFORME SEUS INTERESSES.

DECLARO QUE FIZI TODOS OS PROCEDIMENTOS TERMO DE CONSENTIMENTO.

BIBLIOTECA
FACULDADE DE MEDICINA

UNIVERSIDADE FEDERAL DO RIO GRANDE DO SUL
PRÓ-REITORIA DE PESQUISA E PÓS-GRADUAÇÃO
FACULDADE DE MEDICINA
CURSO DE PÓS-GRADUAÇÃO EM MEDICINA: PEDIATRIA DOUTORADO
PONTIFÍCIA UNIVERSIDADE CATÓLICA DO RIO GRANDE DO SUL
HOSPITAL SÃO LUCAS DA PUCRS

“ ENSAIO CLÍNICO DO USO ENDOVENOSO PRECOCE DE SULFATO DE MAGNÉSIO E DE SALBUTAMOL NA CRISE DE ASMA AGUDA GRAVE NA INFÂNCIA”.

João Carlos Batista Santana

Sérgio Saldanha Menna Barreto

TERMO DE CONSENTIMENTO INFORMADO

EU,,
RESPONSÁVEL POR, FUI INFORMADO DE
FORMA CLARA E DETALHADA QUANTO AOS OBJETIVOS ESPECÍFICOS E A
JUSTIFICATIVA DA PESQUISA. RECEBI INFORMAÇÕES SOBRE OS PROCEDIMENTOS NO
QUAL MEU FAMILIAR SERÁ ENVOLVIDO, DOS POSSÍVEIS DESCONFORTOS OU RISCOS
PREVISTOS, TANTO QUANTO OS BENEFÍCIOS ESPERADOS. TODAS AS MINHAS DÚVIDAS
FORAM RESPONDIDAS COM CLAREZA E SEI QUE PODEREI SOLICITAR NOVOS
ESCLARECIMENTOS A QUALQUER MOMENTO. ALÉM DISSO, SEI QUE NOVAS
INFORMAÇÕES, OBTIDAS DURANTE O ESTUDO, ME SERÃO FORNECIDAS E QUE TEREI
LIBERDADE DE RETIRAR MEU CONSENTIMENTO DE PARTICIPAÇÃO NA PESQUISA
CONFORME ESSAS INFORMAÇÕES.

DECLARO QUE RECEBI CÓPIA DO PRESENTE TERMO DE CONSENTIMENTO.

nome

assinatura

data

BIBLIOTECA
FAMED/HCPA

Como será o estudo?

Todas as crianças com asma aguda ao serem admitidas na Unidade de Cuidados Especiais Pediátricos (Sala de Observação da Unidade de Emergência) receberão o tratamento antiasmático convencional, composto por oxigênio, droga beta-2 adrenérgica por nebulização, corticosteróide e fluidos de manutenção (soro).

Cada paciente será submetido a verificação de seus sinais vitais e à instalação de monitores eletrônicos não-invasivos (frequência cardíaca, frequência respiratória, pressão arterial e saturação de oxigênio). Simultaneamente ao tratamento convencional, aleatoriamente, os pacientes amostrados receberam uma das três diferentes infusões endovenosas a seguir:

1. Sulfato de magnésio: 2,5 mg/kg/minuto, endovenosa, diluído em solução fisiológica, durante 20 minutos; dose total de 50 mg/Kg, até um máximo de 2 gramas. Gotejo: 1 ml/kg/hora.

2. Salbutamol: 1 µg/kg/minuto, endovenosa, diluído em solução fisiológica, durante 20 minutos; dose total de 20 µg/kg. Gotejo: 1 ml/kg/hora.

3. Solução fisiológica (placebo), endovenosa. Gotejo: 1 ml/kg/hora.

Deverá ser obtida a autorização do responsável pelo paciente, sem a qual não deverá ocorrer o ensaio clínico.

Posteriormente serão registrados o tempo de permanência hospitalar, os efeitos adversos relacionados com a administração do sulfato de magnésio e do salbutamol, as complicações clínicas, o uso de ventilação mecânica e as condições de alta do paciente. Dosagens séricas de cálcio, potássio e magnésio e a gasometria arterial (exames de laboratório) serão coletados antes e 1 hora após a administração das referidas drogas.

Todas as internações serão acompanhadas pelo pesquisador até o momento da alta hospitalar em caráter observacional. Não deve ser de sua competência a determinação de qualquer medida ou plano terapêutico em relação ao paciente e sua doença, sob pena deste ser excluído da pesquisa.

A utilidade das drogas e seus principais efeitos adversos.

Como até 16% dos pacientes com asma grave não respondem ao manejo clínico convencional e tendem a progredir com franca falência respiratória, o sulfato de magnésio e o salbutamol são drogas alternativas que podem se constituir em opção terapêutica.

O sulfato de magnésio já foi uma droga empregada no tratamento da asma aguda há mais de 50 anos atrás. Na faixa pediátrica, tem sido uma opção em salas de emergência, relacionado até com diminuição da quantidade de hospitalizações. Os efeitos adversos relacionados com o uso de sulfato de magnésio são rubor facial, mal estar, náuseas, vômitos e taquicardia. Doses elevadas da droga (maiores de 150 mg/kg), capazes de produzir níveis séricos de 12,5 mg/dl, podem resultar em hiporreflexia, câimbras, tremores, depressão respiratória, anormalidades do sistema de condução cardíaca (bradicardia e prolongamentos do espaço PR, do QRS e do segmento ST) e parada cardiorrespiratória. Não foram reportadas alterações de pulso ou de pressão arterial, mas, as infusões rápidas podem provocar hipotensão arterial e bradicardia.

Vários autores têm indicado o emprego endovenoso e contínuo de salbutamol com o objetivo de atingir evidente melhora clínica e prevenir a necessidade de ventilação mecânica. É uma droga que tem se mostrado segura e eficaz. Seus principais efeitos adversos são hipopotassemia, taquiarritmias, aumento do consumo de oxigênio pelo miocárdio e hipertensão arterial.

SULFATO DE MAGNÉSIO EV e SALBUTAMOL EV EM CRIANÇAS COM ASMA AGUDA GRAVE

() A. SULFATO DE MAGNÉSIO () B. SALBUTAMOL () C. PLACERO

1. IDENTIFICAÇÃO:

1.1. Nome:.....
 1.2. Registro:.....
 1.3. Idade:....anos....meses 1.4. Peso:.....Kg
 1.5. Sexo:..... 1.6. Procedência:.....

N-.....

2. INTERNAÇÃO ATUAL:

2.1. Baixa hospital/.. 2.2. Alta hosp/.. 2.3. Tempo:d
 2.4. Baixa SO/.. 2.5. Alta SO/.. 2.6. Tempo:d
 2.7. Baixa UTI/.. 2.5. Alta UTI/.. 2.6. Tempo:d

2.7. Tempo de evolução dos sintomas:....h até o início da solução: A B C

3. ANTECEDENTES FAMILIARES:

3.1. () Atopia: QUEM?..... 3.3. () Tabagismo:QUEM?.....
 3.2. () Asma: QUEM?..... 3.4. N- de cigarros/dia:.....

4. ANTECEDENTES PESSOAIS RELACIONADOS COM ASMA:**4.1: Internações prévias:**

4.1.1 () S.O.: ... X/ano 4.1.3 () UTIP: ... X/ano
 4.1.2 () enfermaria:... X/ano

4.2. Sibilos:

4.2.1 () diariamente 4.2.3 () mensalmente
 4.2.2 () semanalmente 4.2.4 () todos os meses

4.3. Fatores predisponentes:

4.3.1 () mudança de temperat. 4.3.4 () IVAS
 4.3.2 () psicogênico 4.3.5 () alergenicos:.....
 4.3.3 () exercícios 4.3.6 () outros:.....

5. MANEJO PRÉVIO DA CONDIÇÃO:**5.1. Orientações médicas:**

5.1.1 () cromogl de sódio 5.1.5 () corticóide inalat
 5.1.2 () nebuliz em casa 5.1.6 () espaçad /aerocâmera
 5.1.3 () broncodilat inalat 5.1.7 () evitar alergenicos
 5.1.4 () corticóide VO 5.1.8 () outras:

6. CRISE ATUAL: APRESENTAÇÃO CLÍNICA e LABORATORIAL:

	antes do uso	durante	1 hora após
freq. respiratória	6.1.1	6.1.2	6.1.3
freq. cardíaca	6.2.1	6.2.2	6.2.3
saturação de oxigênio	6.3.1	6.3.2	6.3.3
pressão arterial	6.4.1	6.4.2	6.4.3
concentração de O ₂	6.5.1	6.5.2	6.5.3
cálcio sérico	6.6.1	X	6.6.3
potássio sérico	6.7.1	X	6.7.3
magnésio sérico	6.8.1	X	6.8.3
FiO ₂	6.9.1	6.9.2	6.9.3
pH	6.10.1	X	6.10.3
PaCO ₂	6.11.1	X	6.11.3
PaO ₂	6.12.1	X	6.12.3
peak flow	6.13.1	6.13.2	6.13.3
escore de gravidade	6.14.1	6.14.2	6.14.3

7. CRISE ATUAL: DROGAS USADAS ():

DROGAS	ÚLTIMAS 24h (com X)	EMERGÊNCIA			UTIP		
		início	término	tempo	início	término	tempo
7.1. beta 2 VO							
7.2. beta 2 inalat							
7.3. beta 2 nebuliz							
7.4. ipatrópio nebuliz							
7.5. xantina VO							
7.6. xantina EV							
7.7. corticóide VO							
7.8. corticóide EV							
7.9. oxigênio							
7.10. beta 2 EV							

7.11. NÚMERO DE NEBULIZAÇÕES DA INFUSÃO ATÉ A ALTA:.....

7.12. TEMPO DE USO DE OXIGÊNIO:.....

7.13. TEMPO DE USO DE CORTICÓIDE EV:.....

8. VENTILAÇÃO MECÂNICA (VM):

	pH	pCO2	HCO3	CO2 t	po2	DB	Sat	PEP	PEEP	FiO2
INICIAL										
FINAL										

9. COMPLICAÇÕES CLÍNICAS RELACIONADAS COM A ASMA AGUDA:

9.1. () otite

9.2. () sinusite

9.3. () pneumonia

9.4. () pneumotórax

9.5. () pneumomediastino

9.6. () outras.....

10. EFEITOS ADVERSOS DO SULFATO DE MAGNÉSIO / SALBUTAMOL:

10.1. () rubor facial

10.3. () hipotensão

10.5. () bradicardia

10.7. () hiporreflexia

10.9. () vômitos

10.11. () depressão respirat

10.13. () hipercalemia

10.15. () outros.....

10.2. () tremores

10.4. () arritmias cardíacas

10.6. () taquicardia

10.8. () câimbras

10.10. () náuseas

10.12. () parada cardiorrespiratória

10.14. () hipocalemia

11. EVOLUÇÃO CLÍNICA:

11.1. () alta

11.2. () óbito

ANEXO 3

“(…) O inverno argentino já havia começado e o dia estava frio e ventoso. Nessa noite, a criança teve uma crise de tosse. O médico que foi vê-la diagnosticou bronquite asmática (...) o ataque durou vários dias. Como a família logo percebeu, o pequeno Ernesto desenvolvera uma asma crônica que iria afligi-lo para sempre e mudaria de forma inexorável o rumo da vida de todos eles.

Pouco tempo depois os ataques recomeçaram (...) tentaram em vão todos os tratamentos conhecidos. Célia era uma pessoa altamente alérgica e padecia, ela própria, de asma. Era bem provável que houvesse passado essa propensão para Ernesto. Mais tarde, pelo menos dois de seus irmãos e irmãs também apresentaram alergias e asma, embora nenhum deles sofresse tão seriamente quanto ele (...) aos cinco anos, Ernesto Guevara era um menino baixo, de pele pálida e cabelos escuros despenteados (...) dois anos depois, percebia-se que espichara um tanto, mas o rosto continuava pálido e abatido, sem dúvida, em consequência dos longos acessos de asma.

(...) Devido à asma, Ernesto não foi à escola com regularidade até ter quase nove anos. (...) Aos dez anos, a asma de Ernesto continuava a ser fonte de ansiedade para seus pais (...) trocaram sua roupa de cama, o enchimento dos travesseiros e colchão, retiraram o carpete e as cortinas do seu quarto de dormir, espanaram as paredes e expulsaram todos os bichos de estimação da casa e do jardim. Tudo em vão. A certa altura, o pai recorreu a simpatias.

(...) Ernesto explicou que o seu interesse pela leitura começara ao tentar ocupar-se durante os ataques de asma, quando seus pais o obrigavam a ficar em casa, fazendo as “inalações”.

(...) Rodolfo Ruarte estava presente na cerimônia de iniciação de Ernesto e, com vários outros jovens, espreitou ele e *La Negra* pelo buraco da fechadura do quarto de dormir da empregada. Viram que ele levava consigo o inalador para asma e observaram que, embora se portasse admiravelmente bem em cima da empregada cordata, periodicamente interrompia o ato de amor para sugar o inalador.

(...) ela [Hilda] foi ver Ernesto na pensão em que estava morando. Encontrou-o a sua espera no saguão do andar térreo, em pleno ataque de asma. “Foi a primeira vez que vi alguém tendo um ataque agudo de asma, e fiquei chocada com a tremenda dificuldade com que ele respirava e com o chiado profundo que vinha do seu peito (...) não conseguia subir a escada e se recusou a aceitar minha ajuda. Disse-me onde ficava seu quarto e pediu-me que fosse lá em cima e lhe trouxesse uma seringa que já estava preparada para ser usada (...) fiquei olhando enquanto ele se aplicava uma injeção de adrenalina. (...) Contou-me que desde os 10 anos de idade era capaz de dar injeções em si mesmo. Foi naquele momento que me dei plenamente conta do que sua doença significava. Não pude deixar de admirar sua força de caráter e sua autodisciplina. (...) era uma pena que um homem de tanto valor, que podia fazer tanta coisa pela sociedade, tão inteligente e tão generoso, tivesse que padecer de tal enfermidade. (...) Resolvi ali mesmo que ficaria ao seu lado sem, é claro, me envolver emocionalmente.” (...) dentro de poucas semanas ela começou claramente a tentar conquistá-lo.

(...) Quando se deslocaram para as montanhas (...) a asma de Che voltou com toda a intensidade, criando o que ele mais tarde qualificou de “para mim, pessoalmente, os dias mais amargos da guerra”. Embora esse ataque de asma acabasse por ceder, durante toda a campanha, Che sucumbia periodicamente a períodos debilitantes de sua enfermidade crônica, levando camaradas fisicamente mais resistentes a se admirarem de sua força de vontade vendo-o se esforçar para acompanhar o ritmo das suas caminhadas de maratona. Porém, muitos tinham também que ajudar Che, às vezes até carregá-lo fisicamente, quando a asma o deixava incapacitado demais. Era irônico que um asmático grave como ele, tivesse acabado na Cuba subtropical e úmida, um país com um índice *per capita* de asmáticos desproporcionalmente elevado, possivelmente o mais alto de qualquer país do hemisfério ocidental. (...) na Sierra Maestra, houve ocasiões em que ficou completamente incapaz, e sua dependência do apoio de seus camaradas tornou-se literalmente uma questão de vida ou morte. (...) Che há vários dias vinha sentindo os prenúncios de um “ataque de asma perigoso”, que veio então de rijo, piorando a ponto de impossibilitá-lo de dormir. (...) Após uma marcha, encharcados pela chuva, os guinchos de Che tornaram-se

constantes (...) estava tão fraco que nem podia mais caminhar. Enquanto os outros esperavam, ele se aplicou uma injeção utilizando as suas duas últimas ampolas de adrenalina, o que lhe deu apenas força suficiente para se pôr de pé (...) Escaparam dos soldados (...) onde Fidel tomou uma decisão (...) Che estava obviamente impossibilitado de prosseguir sem medicamentos (...).

Uma noite, não conseguindo dormir, Che pôs seu diário em dia. "Foi um desses momentos que ficam gravados na memória como exemplos de desconforto, como uma coisa pegajosa. Sentado a 100 metros da casa (...) passei 12 horas, com a asma aumentando e diminuindo, mas sem ir embora. Depois caminhei 10 passos e passei a noite numa encosta incômoda, com a asma presa na garganta, sem conseguir dormir até o amanhecer e sabendo que teria irremediavelmente que esperar até o dia seguinte, às três, se o homem conseguisse cumprir a sua missão (...) Talvez amanhã façam uma varredura da mata onde estamos agora". (...) Depois de dois dias de "esperança e medo", o mensageiro de Che chegou com o remédio. "É verdade que era apenas um vidro", registrou Che (...) só aliviou parcialmente os sintomas e nessa noite Che ainda não conseguia andar (...) passou cinco horas pelejando para subir uma colina que normalmente lhe teria tomado apenas uma hora. Nessa noite escreveu que fora um "dia marcado por uma vitória espiritual e uma derrota física".

(...) Comandante, equivalente a major, era o posto mais alto do exército rebelde, que até então só Fidel detinha, e o primeiro a recebê-la depois dele não tinha sido um cubano, mas, Che, *El Argentino*.

Em 9 de outubro de 1967, aos 39 anos de idade, Che Guevara estava morto.(...) Na noite de 18 de outubro, na Plaza da Revolución, em Havana, Fidel falou para uma de suas maiores platéias de todos os tempos. Quase um milhão de pessoas estavam reunidas num velório nacional de Che. (...) Na cidadezinha de Vallegrande, na Bolívia, onde prosseguem os esforços para encontrar e exumar o corpo de Che, na parede de barro da central telefônica há uma frase pichada em espanhol: *Che- Vivo como jamás quisieron que estuvieras. (...)*

Jon Lee Anderson. **Che Guevara: uma biografia**. 920 páginas. Editora Objetiva, RJ, 1997.

9 REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. ALLEN DB, MULLEN M, MULLEN B. A metaanalysis of the effect of oral and inhaled corticosteroids on growth. *J Allergy Clin Immunol* 1994;93:967-976.
2. APTER AJ, GREENBERGER PA, PATTERSON R. Outcomes of pregnancy in adolescents with severe asthma. *Arch Intern Med* 1989;149:2571-2575.
3. BARNES PJ, ADCOCK IM. Steroid-resistant asthma. *Q J Med* 1995;88:455-468.
4. BARNES PJ, CHUNG KF, PAGE CP. Inflammatory mediators of asthma: an update. *Pharmacol Reviews* 1998;50:515-572.
5. BARNES PJ, WOOLCOCK AJ. Difficult asthma. *Eur Respir J* 1998;12:1209-1218.
6. BARRY PW, ROBERTSON CF, O'CALLAGHAN C. Optimum use of a spacer device. *Arch Dis Child* 1993;69:693-694.
7. BELLOMO R, McLAUGHLIN P, TAI E et al. Asthma requiring mechanical ventilation. A low morbidity approach. *Chest* 1994;105:891-896.
8. BLOCH H, SILVERMAN R, MANCHERJE et al. Intravenous magnesium sulfate as an adjunct in the treatment of acute asthma. *Chest* 1985;107:1576-1581.
9. BLOOMBERG GR, STRUNK RC. Crisis in asthma care. *Ped Clin North Am* 1992;39:1225-1241.

10. BOHN D, KALLGHLIAN A, JENKINS J et al. Intravenous salbutamol in the treatment of status asthmaticus in children. *Crit Care Med* 1984;12:892-896.
11. BORGSTRÖM L, NEWMAN S, WEISS A et al. Pulmonary deposition of inhaled terbutaline: comparison of scanning gama camera and urinary excretion methods. *J Pharm Science* 1992;753-755.
12. BOULET LP, LEBLANC P, TURCOTTE H. Perception scoring of induced bronchoconstriction as an index of awareness of asthma symptoms. *Chest* 1994;105:1430-1433.
13. BOUSQUET J, KNANII J, HENRY C et al. Undertreatment in a nonselected population of adult patients with asthma. *J Allergy Clin Immunol* 1996;98:514-521.
14. BRAIN J, VALBERG P. Deposition of aerosol in the respiratory tract. *Am Rev Respir Dis* 1979;120:1325-1373.
15. BROWNE GJ, PENNA AS, PHUNG X et al. Randomised trial of intravenous salbutamol in early management of acute severe asthma. *Lancet* 1997;349:301-305.
16. BUIST AS, VOLLMER WM. Reflections on the rise in asthma morbidity and mortality. *JAMA* 1990; 264:1719-1720.
17. BURGESS C, PEARCE N, THIRUCHELVAM R et al. Prescribed drug therapy and near-fatal asthma attacks. *Eur Respir J* 1994; 7:498-503.
18. BURKI NK. The effects of the combination of inhaled ipratropium and oral theophylline in asthma. *Chest* 1997;111:1509-1513.
19. CALVO GM, CALVO AM, MARIN HF et al. Is it useful to add anticholinergic treatment to beta-2 adrenergic medication in acute asthma attack? *J Investig Allergol Clin Immunol* 1998;8:30-34.

20. CANNY GJ, REISMAN J, HEALY R et al. Acute asthma: observations regarding the management of a pediatric emergency room. *Pediatrics* 1989;83:507-512.
21. CARR W, ZEITEL L, WEISS KB. Variations in asthma hospitalizations and deaths in New York City. *Am J Public Health* 1992;82:59-65.
22. CENTERS FOR DISEASE CONTROL AND PREVENTION. ASTHMA - UNITED STATES, 1982-1992. *MMWR Morb Mortal Wkly Ver* 1995;43:9522-9525.
23. CHANG AB. Cough, cough receptors and asthma in children. *Pediatr Pulmonol* 1999;28:59-70.
24. CHAPMAN KR, KESTEN S, SZALAI JP. Regular vs as-needed inhaled salbutamol in asthma control. *Lancet* 1994;343:1379-1382.
25. CHATKIN JM, MENNA BARRETO SS, FONSECA NA et al. Trends in asthma mortality in young people in southern Brazil. *Ann Allergy Asthma Immunol* 1999;82:287-292.
26. 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;129:809-814.
27. CLIFFORD RD, HOWELL JB, RADFORD M et al. Associations between respiratory symptoms, bronchial response to methacoline, and atopy in two age groups of school children. *Arch Dis Child* 1989; 64:1133-1139.
28. COATES AL, SHARON LH. Drug administration by jet nebulization. *Pediatr Pulmonol* 1998;26:412-423.

29. CONSELHO NACIONAL DE SAÚDE (BRASIL). Resolução nº 196 /96. Normas Regulamentadoras de Pesquisa Envolvendo Seres Humanos. Diário Oficial da União, Brasília, p. 21082, 16 out. 96. Seção I.
30. CONSELHO NACIONAL DE SAÚDE (BRASIL). Resolução nº 251 /97, Diretrizes e Normas Regulamentadoras de Pesquisa Envolvendo Seres Humanos. Diário Oficial da União, Brasília, p. 21117, 23 set. 97. Seção I.
31. CONSENSO BRASILEIRO NO MANEJO DA ASMA, II, 1998. J Pneumol 1998;24:172-276.
32. CONWAY SP, LITTLEWOOD JM. Admission to hospital with asthma. Arch Dis Child, 1985; 60:936-639.
33. CROWLEY S, HINDMARSH PC, MATTHEWS DR et al. Growth and the growth hormone axis in prepubertal children with asthma. J Pediatr 1995;126:297-303.
34. DAUGBJERG P, BRENOE E, FORCHAMMER H et al. A comparison between nebulized terbutaline, nebulized corticosteroid and systemic corticosteroid for acute wheezing in children up to 18 months of age. Acta Pediatr 1993;82:547-551.
35. 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.
36. DeNICOLLA LK, MONEM GF, GAYLE MO et al. Treatment of critical status asthmaticus in children. Ped Clin North Am 1994; 41:1293-1325.
37. DEVI PR, KUMAR L, SINGUI SC et al. Intravenous magnesium sulfate in acute severe asthma not responding to conventional therapy. Indian Pediatr 1997;34:389-397.

38. DOERSCHUG KC, PETERSON MW, DAYTON CS et al. Asthma guidelines: an assessment of physician understanding and practice. *Am J Respir Crit Care* 1999;159:1535-1741.
39. DONOVAN CE, FINN PW. Immune mechanisms of childhood asthma. *Thorax* 1999;54:938-946.
40. DUARTE MC, CAMARGOS PAM. Emprego de medicação profilática na asma persistente. *J pediatr* 1999;75:456-462.
41. DUCHARME FM, DAVIS M. Randomized controlled trial of ipratropium bromide and frequente low doses of salbutamol in the management of mild and moderate acute pediatric asthma. *J Pediatr* 1998;133:479-485.
42. DWORKIN G, KATTAN M. Mechanical ventilation for status asthmaticus in children. *J Pediatr* 1989;114:545-549.
43. EHRLICH RI, TOIT DD, JORDAAN E et al. Risk factors for childhood asthma and wheezing. *Am J Respir Crit Care Med* 1996;154:681-688.
44. EINLOFT L, FUHRMEISTER M, ZEN J et al. Enfermagem em UTI pediátrica. In: PIVA JP, GARCIA PC, CARVALHO PR. *Terapia Intensiva em Pediatria*, 4ª edição, Rio de Janeiro, Ed. Medsi, 1997, p.795-840.
45. ERNST P, HABBICK B, SUISSA S et al. Is the association between inhaled beta-agonist use and life-threatening asthma because of confounding by severity. *Am Rev Respir Dis* 1993;148:75-79.
46. EVANS WV, MONIE RD, CRIMMINS J et al. Aminophylline, salbutamol and combined IV infusions in acute severe asthma. *Br J Dis Chest* 1990;74:385-389.

47. EVERARD ML. Asthma in the emergency department. *J Pediatr* 1998;133:469-470.
48. FAILACE R. Neutrocitose e neutrocitopenia. In: _____. *Hemograma: Manual de interpretação*. 5ª ed. Porto Alegre: Artes Médicas, 1995. p.120-137.
49. FIORE RW e FRITSCHER CC. Modificações na prevalência de asma e atopia em amostra de escolares de Porto Alegre. Porto Alegre: PUCRS, 2000. Dissertação (Mestrado em Pediatria), Faculdade de Medicina, Pontifícia Universidade Católica do Rio Grande do Sul.
50. FLETCHER RH, FLETCHER SW, WAGNER EH. Tratamento. In: _____, _____. *Epidemiologia clínica: bases científicas da conduta médica*. 1ª ed. Porto Alegre: Artes Médicas, 1989. p.173-206.
51. FOK T, MONKMAN S, DOLOVICH M et al. Efficiency of aerosol medications delivery from metered dose inhaler versus jet nebulizer in infants with bronchopulmonar dysplasia. *Pediatr Pulmonol* 1996;21:301-309.
52. FOLKERTS G, BUSSE W, NIJKAMP et al. Virus-induced airway hyperresponsiveness and asthma. *Am J Respir Crit Care Med* 1998;157:1708-1720.
53. FUGISANG G, PEDERSEN S, BORGSTRÖM L. Dose-response relationships of intravenously administered terbutaline in children with asthma. *J Pediatr* 1989;114:315-320.
54. GEDDES DM. Inhaled corticosteroids: benefits and risks. *Thorax* 1992;47:404-407.
55. GEELHOED GC, LANDAU LI, LeSOUËF PN. Predictive value of oxygen saturation in emergency evaluation of asthmatic children. *BMJ* 1998;297:395-396.

56. GEORGITIS JW. The 1997 asthma management guidelines and therapeutic issues relating to the treatment of asthma. *Chest* 1999; 115:210-217.
57. GERBASE MW, PALOMBINI BC. Tosse: uma abordagem semiológica. *Rev Med Santa Casa* 1994;6:1127-1130.
58. GERGEN PJ, MULLALY DI, EVANS III R. National survey of prevalence of asthma in children in the United States, 1976 to 1980. *Pediatrics* 1988;81:1-7.
59. GERGEN PJ, WEISS KB. Changing patterns of asthma hospitalization among children: 1979 to 1987. *JAMA* 1990;264:1688-1692.
60. GOUIN S, PATEL H. Utilization analyses of an observation unit for children with asthma. *Ped Emerg Care* 1999;15:79-83.
61. GREEN SM, ROTHROCK SG. Intravenous magnesium for acute asthma: failure to decrease emergency treatment duration or need for hospitalization. *Ann Emerg Med* 1992;21:260-265.
62. GROSS NJ. Drug therapy: ipratropium bromide. *N Eng J Med* 1988;319:486-494.
63. GUSS S, PORTNOY J. Methotrexate treatment of severe asthma in children. *Pediatrics* 1992;89:635-639.
64. GUSTAFSON T, BOMAN K, ROSENHALL et al. Skeletal muscle magnesium and potassium in asthmatics treated with oral beta-2 agonists. *Eur Respir J* 1996;9:237-240.
65. HELFAER MA, NICHOLS DG, ROGERS MC. Lower airway disease: bronchiolites and asthma. In: ROGERS MC & HELFAER MA. *Textbook of Pediatric Intensive Care*. 3rd ed. Baltimore, Williams & Wilkins, 1999. p. 77-98.

66. 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;42:629-631.
67. JANSON C. Plasma levels and effects of salbutamol after inhaled or iv administration in stable asthma. *Eur Respir J* 1991;4:544-550.
68. JENKINS MA, HOPPER JL, BOWES et al. Factors in childhood as predictors of asthma in adult life. *Brit Med J* 1994;309: 90-93.
69. JOHNSTON SL, PATTEMORE PK, SANDERSON G et al. Community study of role of viral infections in exacerbations of asthma in 9-11 year old children. *BMJ* 1995;310:1225-1228.
70. 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;31:251-267.
71. KEELEY DJ, SILVERMAN M. Are we too ready to diagnose asthma in children? *Thorax* 1999;54:625-628.
72. KEREN E, LEVINSON H, SCHUH S et al. Comparision of nebulizer vs nebuhaler for the delivery of albuterol in acute childhood asthma. *J Pediatr* 1993;123:313.
73. 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;327:1413-1419.
74. KLJAKOVIC M. A comparison of the respiratory care given to asthmatic and nonasthmatic children in a general practice. *N Zel J* 1994;107:240-242.

75. KNOWLES GK, CLARK TJH. Pulsus paradoxus as a valuable sign indicating severity of asthma. *Lancet* 1973;42:1356-1359.
76. KWONG KYC, JONES CA. Chronic asthma therapy. *Ped Review* 1999;20:327-334.
77. LANDAU LI. Risk of developing asthma. *Pediatr Pulmonol* 1996;22:314-318.
78. LEMANSKE R, BUSSE W. Asthma. *JAMA*, 1997;278:1855-1873.
79. LEVY B, KITCH B, FANTA C. Medical and ventilatory management of status asthmaticus. *Intens Care Med* 1998;24:105-117.
80. LEWIS S, BUTLAND B, STRACHAN D. Study of aetiology of wheezing illness at age 16 in two national British birth cohorts. *Thorax* 1996;51:671-676.
81. LIN RY, PESOLA GR, BAKALCHUK L et al. Rapid improvement of peak flow in asthmatic patients treated with parenteral methylprednisolone in the emergency department: a randomized controlled study. *Ann Emerg Med* 1999;33:487-494.
82. MACKLEM P. The physiology of the small airway. *Am J Respir Crit Care Med*, 1998;157:1998.
83. MANGAT HS, D'SOUZA GA, JACOB MS. Nebulized magnesium sulphate versus nebulized salbutamol in acute bronchial asthma: a clinical trial *Eur Respir J* 1998;12:341-344.
84. MARTIN AJ, CAMPBELL DA, GLUYAS et al. Characteristics of near-fatal asthma in childhood. *Pediatr Pulmonol* 1995;20:1-8.
85. MARTINEZ FD, CLINE M, BURROWS B. Increased incidence of asthma in children of smoking mothers. *Pediatrics* 1992;89:21-26.
86. MARTINEZ FD, WRIGHT AL, TAUSSIG LM et al. Asthma and wheezing in the first six years of life. *N Engl J Med* 1995; 332:133-138.

87. MARTINEZ JMG. Severe asthma in pediatrics: treatment of acute crises. *Allerg Immunopathol* 1999;27:53-62.
88. McFADDEN Jr ER, GILBERT IA. Medical progress: asthma. *N Eng J Med* 1992;327:1928-1937.
89. MEIER CR, JICK H. Drug use and pulmonary death rates in increasingly symptomatic asthma patients in the UK. *Thorax* 1997;52:612-617.
90. MOMAS I, DARTIGUENAVE, FAUROUX B et al. Prevalence of asthma or respiratory symptoms among children attending primary schools in Paris. *Pediatr Pulmonol* 1998;26:106-112.
91. MOWER WR, SACHS C, NICKLIN E et al. Pulse oximetry as a fifth pediatric vital sign. *Pediatrics* 1997;99:681-686
92. NATIONAL HEART, LUNG, AND BLOOD INSTITUTE, 1997, Bethesda, MD. Guidelines for the diagnosis and management of asthma. National Institutes of Health pub. n° 97-4051.
93. NATIONAL CENTER FOR HEALTH STATISTICS (NCHS). *Am J Clin Nutr*, 1979;32:609-610.
94. NANNINI LJ, HOFER D. Effect of inhaled magnesium sulfate on sodium metabisulfite-induced bronchoconstriction in asthma. *Chest* 1997;111:856-861.
95. NICHOLS DG. Emergency management of asthmaticus in children. *Pediatr Ann* 1996;25:394-400.
96. NOPPEN N, VANMAELE L, IMPENS N et al. Bronchodilating effect of intravenous magnesium sulfate in acute severe bronchial asthma. *Chest* 1990;97:373-375.

97. NUNES ICC, SOLÉ D, NASPITZ CK. Fatores de risco e evolução clínica da asma em crianças. *J pediatr* 1997;73:151-160.
98. O'CONNELL M, IBER C. Continuous intravenous terbutaline infusions for patients with status asthmaticus. *Ann Allergy* 1990;64:213-218.
99. OKAYAMA H, AIKAWA T, OKAYAMA M et al. Bronchodilating effect of intravenous magnesium sulfate in bronchial asthma. *JAMA* 1987;257:1076-1080.
100. OSUNDWA VM, DAWOD ST, EHLAYEL MS. Home nebulizer therapy in asthmatics in Qatar. *J Asthma* 1994;31:51-53.
101. PABON H, MONEN G, KISSOON N. Safety and efficacy of magnesium sulfate infusions in children with status asthmaticus. *Ped Emerg Care* 1994;10:200-203.
102. PAPO MC, FRANK T, THOMPSON AE. A prospective randomized study of continuous versus intermittent nebulized albuterol for severe status asthmaticus in children *Crit Care Med* 1993;21:1479-1486.
103. PARKIN P, SAUNDERS NR, DIAMOND A et al. Randomized trial spacer vs nebulizer for acute asthma. *Arch Dis Child* 1995;72:239-240.
104. PAUWELS R, NEWMAN S, BORGSTRÖM L. Airway deposition and airway effects of antisthma drugs delivered from metered-dose inhalers. *Eur Respir J* 1997;10:2127-2138.
105. PAYNE DNR, HUBBARD M, MCKENZIE AS. Corticosteroid unresponsiveness in asthma: primary or acquired? *Pediatr Pulmonol* 1998;25:59-61.
106. PENNA AC, DAWSON KP, MANGLICK P et al. Systemic absorption of salbutamol following nebuliser delivery in acute asthma. *Acta Paediatr* 1993;82:963-966.

107. PETERS J, MELO J. Asthma exacerbations: key points from de NIH guidelines. *J Respir Dis* 1998;19:346-363.
108. PIVA JP, AMANTÉA S, CARVALHO PRA et al. Bronquiolite e asma aguda grave. In: PIVA JP, GARCIA PC e CARVALHO PR. *Terapia Intensiva em Pediatria*, 4^a ed., Rio de Janeiro, Ed. Medsi, 1997, p.153-175.
109. PIVA JP, AMANTÉA S, ROSSO A et al. Terbutalina endovenosa em crianças. *J pediatr* 1998c;74:441-446.
110. PIVA JP, CANINI SF, PITREZ PM et al. Asma aguda grave na criança. *J pediatr* 1998a;74 (supl. 1):S59-S68.
111. PIVA JP, MENNA BARRETO. Porto Alegre: UFRGS, 1999. Tese (Doutorado em Pediatria), Faculdade de Medicina, Universidade Federal do Rio Grande do Sul.
112. PIVA JP, SANTANA JCB, MENNA BARRETO SS. Insuficiência respiratória na criança. *J pediatr* 1998b;74 (supl. 1): S99-S112.
113. POETS CF. When do infants need additional inspired oxygen? A review of the current literature. *Pediatr Pulmonol* 1998;26:424-428.
114. PRATA C, MARTHO J, MOUZINHO I et al. Epidemiologic study of bronchial asthma in school children from the Azores (Faial). *Acta Med Port* 1994;7:541-544.
115. QURESHI FA, ZARITSKY A, LAKKIS H. Efficacy of nebulized ipratropium in severe asthmatic children. *Ann Emerg Med* 1997; 29:205-211.
116. REBUCK AS, TOMARKEN JL. Pulsus paradoxus in asthmatic children. *CMAJ* 1975;112:710-711.

117. RICHARDS W. Hospitalization of children with status asthmaticus: a review. *Pediatrics* 1989; 84:111-118.
118. ROBERTSON CF, RUBINFELD AR, BOWES G. Pediatric asthma deaths in Victoria: the mild are at risk. *Pediatr Pulmonol* 1992; 13:95-99.
119. RUBIN BK et al. Emergency management of the child with asthma. *Pediatr Pulmonol* 1990;8:45-57.
120. RUEGSEGGER P, MEDICI TC, ANLIKER M. Corticosteroid-induced bone loss. A longitudinal study of alternate-day therapy in patients with bronchial asthma using quantitative computed tomography. *Eur J Clin Pharmacol* 1983; 25: 615-620.
121. RUZA F, ALVARADO F, OLIVA P et al. Monitoração na UTI pediátrica. In: PIVA JP, GARCIA PC e CARVALHO PR. *Terapia Intensiva em Pediatria*, 4ª ed., Rio de Janeiro, Ed. Medsi, 1997, p.676-707.
122. SANTANA JCB, LAGO PM, LOCH LF et al. Distúrbios hidroeletrólíticos e do HAD na criança criticamente doente. In: PIVA JP, GARCIA PC e CARVALHO PR. *Terapia Intensiva em Pediatria*, 4ª ed., Rio de Janeiro, Ed. Medsi, 1997, p. 433-473.
123. SANTANA JCB, MENNA BARRETO SS, CARVALHO PRA. Fatores associados com asma aguda grave na infância: aspectos epidemiológicos e clínicos. *J pediatr* 1997;73:324-334.
124. SANTANA JCB, PIVA JP, CUNHA LG et al. Broncodilatadores convencionais e drogas alternativas para o tratamento da crise de asma na infância: avaliação crítica. *R Med PUCRS* 1998;8:123-133.

125. SANTOS S. Métodos qualitativos e quantitativos na pesquisa biomédica. *J pediatr* 1999;75:401-406.
126. SAUDER RA. Lower airway disease: asthma, something new? In: *Pediatric critical care clinical review series*, Society of Critical Care Medicine, New Orleans. Syllabus, 1989. p. 37-46.
127. SCHUH S, JOHNSON DW, CALLAHAN S et al. Efficacy of frequent nebulized ipratropium bromide added to frequent high-dose albuterol therapy in severe childhood asthma. *J Pediatr* 1995;126:639-645.
128. SCHUH S, JOHNSON DW, STEPHENS D et al. Comparison of albuterol delivered by a metered dose inhaler with spacer versus a nebulizer in children with mild acute asthma. *J Pediatr* 1999;135:22-27.
129. SCHUH S, PARKIN PC, RAJAN A et al. High- versus low-dose, frequently administered, nebulized albuterol in children with severe acute asthma. *Pediatrics* 1989; 83:513-518.
130. SEARS MR, BURROWS B, FLANNERY EM et al. Relation between airway responsiveness and serum IgE in children with asthma and in apparently normal child. *N Engl J Med* 1991;325:1067-1071.
131. SERRA-BATLLES J, PLAZA V, MOREJON E et al. Costs of asthma according to the degree of severity. *Eur Respir J* 1998;12:1322-1326.
132. SHAH PS, LUDEMANN JP, HOLINGER LD. Wheezing in children, part 2: anatomic defects and extraluminal compression. *J Respir Dis* 1999;20:422-427.

133. SHERRINGTON CA, MALLOL J. Early effects of inhaled steroids on airway hyperreactivity and pulmonary function in asthma. *Pediatr Pulmonol* 1999;27:376-382.
134. SKOBELOFF EM, SPIVEY WH, McNAMARA RM, et al. Intravenous magnesium sulfate for the treatment of acute asthma in the emergency department. *JAMA* 1989;262:1210-1213.
135. SLY RM. Changing asthma mortality. *Ann Allergy* 1994;73:259-268.
136. SMITH SR, STRUNK RC. Acute asthma in the pediatric emergency department. *Pediatr Clin North Am* 1999;46:1145-1165.
137. SOLÉ D, NUNES ICC, RIZZO MCV et al. A asma na criança: classificação e tratamento. *J pediatr* 1998;74 (supl. 1):S48-S58.
138. SOUZA LSF. Aerossolterapia na asma da criança. *J pediatr* 1998;74:189-204.
139. SPITZER WO, SUISSA S, HORWITZ RI et al. The use of beta-agonists and the risk of death and near death from asthma. *N Engl J Med* 1992;326:501-506.
140. SPORIK, HOLGATE ST, COGSWELL JJ. Natural history of asthma in childhood: a birth cohort study. *Arch Dis Child* 1991; 66:1050-1053.
141. STEIN RT, CANNY GJ, BOHN DJ et al. Severe acute asthma in a pediatric intensive care unit: six years' experience. *Pediatrics* 1989; 83:1023-1028.
142. STEIN RT, GERVINI MG, CHAVES D. Asma aguda grave. In: PIVA JP, GARCIA PC e CARVALHO PR. *Terapia Intensiva em Pediatria*, 3ª edição, Rio de Janeiro, Ed. Medsi, 1992, p.167-183.
143. STEIN RT, SANTANA JCB. Terbutalina endovenosa contínua para asma aguda grave na infância. *J Pediatr* 1998;74:429-430.

144. STEPHANOPOULOS DE, MONGE R, SCHELL KH et al. Continuous intravenous terbutaline for pediatric status asthmaticus. *Crit Care Med* 1998;26:1744-1748.
145. STOKES DS. Respiratory failure. *Pediatr Review* 1997;18:361-366.
146. 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;19:467-470.
147. TABURET AM, SCHMIDT B. Pharmacokinetic optimisation of asthma treatment. *Clin Pharmacokinet* 1994;26:396-418.
148. THOMAS PS, GEDDES DM, BARNES PJ. Pseudo-steroid resistant asthma. *Thorax* 1999;54:352-356.
149. THOMÉ ACO. Efeito da nebulização com fenoterol sobre a saturação arterial de oxigênio em crianças com asma brônquica. Porto Alegre: UFRGS, 1993. Dissertação (Mestrado em Pediatria), Faculdade de Medicina, Universidade Federal do Rio Grande do Sul.
150. TVESKOV C, DJURHUUS M, KLITGAARD N et al. Potassium and magnesium distribution, ECG changes, and ventricular ectopic beats during B2-adrenergic stimulation with terbutaline in healthy subjects. *Chest* 1994;106:1654-1659.
151. VAN BEVER HP, DESAGER KN, PAUWELS JH et al. Aerolized furosemide in wheezy infants: a negative report. *Pediatr Pulmonol* 1995;20:16-20.
152. VASSALO J, LANDRY L, SAPARITA A et al. Status asmaticus en UCIP. *Rev AMB (supl)* 1994; 40:26.

153. VIEIRA CE, DULLIUS KF, FIORI RW et al. Manejo ambulatorial da asma na infância. In: Acta Médica ATM 98, Edipucrs, 19^a ed., Porto Alegre, 1998, p.475-486.
154. VIRANT FS, SHAPIRO GG. Choosing the best regimen for children with asthma: part 1. *J Respir Dis* 1999a;20;552-556.
155. VIRANT FS, SHAPIRO GG. Choosing the best regimen for children with asthma: part 2. *J Respir Dis* 1999b;20;557-560.
156. WARNER JO, NASPITZ CK, CROPP GJA. Third International Pediatric Consensus Statement on the management of childhood asthma. *Pediatr Pulmonol* 1998;25:1-17.
157. WATSON WTA, SHUCKETT P, BECKER AB et al. Effect of nebulized ipratropium bromide on intraocular pressure in children. *Chest* 1994;105:1439-1441.
158. WEISS KB, GERGEN PJ, HODGSON TA. An economic evaluation of asthma in the United States. *N Engl J Med* 1992;326:862-866.
159. WILDHABER JH, DORE ND, WILSON JM, et al. Inhalation therapy in asthma: nebulizer or pressurized metered-dose inhaler with holding chamber? In vivo comparison of lung deposition in children. *J Pediatr* 1999;135:28-33.
160. WOOLCOCK AJ. Steroid-resistant asthma: what is the clinical definition? *Eur Resp J* 1993;6:743-747.