



---

**ARTIGO DE REVISÃO**

---

## *Controvérsias no manejo farmacológico da asma aguda infantil*

*Controversies in the pharmacological management of acute asthma in children*

Sérgio Luís Amantéa<sup>1</sup>, Ignacio Sánchez<sup>2</sup>, Jefferson Pedro Piva<sup>3</sup>, Pedro Celiny Ramos Garcia<sup>4</sup>

### **Resumo**

**Objetivo:** apresentar uma revisão acerca de questões controversas, relativas ao manejo farmacológico utilizado nos pacientes pediátricos portadores de asma aguda.

**Fontes dos dados:** foram utilizadas informações de artigos publicados em revistas científicas nacionais e internacionais, selecionadas das bases de dados Lilacs e Medline.

**Síntese dos dados:** o artigo foi estruturado em tópicos, apresentando aspectos consensuais no tratamento farmacológico da asma infantil. Questões relacionadas à utilização de inaladores dosimetrados *versus* nebulizadores, o papel das drogas  $\beta_2$ -adrenérgicas utilizadas pela via endovenosa, bem como das metilxantinas e do sulfato de magnésio, são abordados de maneira crítica.

**Conclusões:** os  $\beta_2$ -agonistas administrados pela via inalatória, associados aos corticosteróides, permanecem o tratamento de eleição para episódios agudos de asma na população pediátrica. Tanto os nebulizadores quanto os inaladores dosimetrados, acoplados a espaçadores, são efetivos para alívio dos sintomas agudos. Pacientes refratários ao tratamento convencional, que evoluem para quadros de asma aguda grave, devem ter considerada a utilização de drogas  $\beta_2$ -agonistas pela via endovenosa, desde que adequadamente monitorizados. Quanto às metilxantinas e ao sulfato de magnésio, devem ser considerados alternativas secundárias para pacientes selecionados.

*J Pediatr (Rio J) 2002; 78 (Supl.2): S151-S160: asma aguda, beta-agonistas, sulfato de magnésio, aminofilina.*

### **Abstract**

**Objective:** to present a review of controversial issues related to the pharmacological management of the treatment of acute asthma in children.

**Sources:** articles published in national and international scientific journals. Data were selected from Lilacs and Medline databases.

**Summary of the findings:** the article was organized into topics, presenting aspects on which there is consensus regarding the pharmacological treatment of asthma in children. Issues related to the use of metered dose inhaler versus nebulizers, the role of  $\beta_2$ -adrenergic drugs administered intravenously as well as the role of methylxanthine and magnesium sulfate are approached critically.

**Conclusions:** Inhaled  $\beta_2$ -agonist drugs combined with corticosteroids remain the treatment of choice for acute episodes of asthma in children. Either nebulizers or metered dose inhalers connected to spacers are efficient for the relief of acute symptoms. Patients who are refractory to conventional treatment and develop severe acute asthma should receive  $\beta_2$ -agonist drugs intravenously, provided they are properly monitored. Methylxanthine and magnesium sulfate should be considered a second choice for selected patients.

*J Pediatr (Rio J) 2002; 78 (Supl.2): S151-S160: acute asthma, beta-agonist, magnesium sulfate, aminophylline.*

- 
1. Professor Adjunto Depto. de Pediatria e Puericultura – Fundação Faculdade Federal de Ciências Médicas de Porto Alegre (FFCMPA). Chefe do Serviço de Emergência – Hospital da Criança Santo Antônio, Irmandade Santa Casa de Misericórdia de Porto Alegre.
  2. Professor Departamento de Pediatria – Pontifícia Universidad Católica de Chile. Presidente da Sociedad Latino Americana de Neumologia Pediátrica (SOLANEP).
  3. Professor Adjunto dos Deptos. de Pediatria da Pontifícia Universidade Católica do Rio Grande do Sul (PUCRS) e da Universidade Federal do Rio Grande do Sul (UFRGS). Chefe-associado da UTI Pediátrica do Hospital São Lucas da PUCRS.
  4. Professor Adjunto do Depto. de Pediatria da Pontifícia Universidade Católica do Rio Grande do Sul (PUCRS). Chefe-associado da UTI Pediátrica do Hospital São Lucas da PUCRS.

Os broncodilatadores da classe  $\beta_2$ -agonistas e os corticosteróides constituem-se ponto comum para a abordagem terapêutica de qualquer episódio agudo de asma que venha a necessitar de assistência hospitalar<sup>1-5</sup>.

A rota inalatória para administração das drogas  $\beta_2$ -agonistas é considerada a primeira linha de tratamento para essas situações. A efetividade desta modalidade terapêutica é dependente da deposição pulmonar de partículas geradas na forma de aerossóis. Vários mecanismos físicos estão envolvidos nesse processo, mas a deposição na via aérea central ocorre preferencialmente por um mecanismo de “*sedimentação gravitacional*”. Para que isso venha a ocorrer, é necessário um diâmetro aerodinâmico médio, das partículas geradas, inferior a 5 $\mu$ m. Todos os geradores de aerossóis utilizados no tratamento da asma aguda devem trabalhar dentro deste intervalo físico, para poderem ser considerados adequados à proposta terapêutica<sup>1,6,7</sup>. As drogas  $\beta_2$ -agonistas têm seu mecanismo de ação relacionado a uma ativação de receptores específicos, que levarão a aumento nas concentrações intracelulares de AMP cíclico, os quais ativarão canais de potássio (*maxi-K channel*) por fosforilação. A abertura destes canais de potássio resultará em hiperpolarização celular e em inibição do influxo de cálcio, com resultante broncodilatação<sup>8</sup>.

Portanto, sob o ponto de vista prático, no tratamento da asma aguda, os  $\beta_2$ -agonistas devem ser preferencialmente prescritos pela via inalatória. As drogas que pertencem a este grupo farmacológico (terbutalina, salbutamol, fenoterol) apresentam potência broncodilatadora e efeitos clínicos similares<sup>9</sup>. As doses recomendadas costumam variar conforme protocolos estabelecidos pelos próprios serviços de maneira individualizada. Uma vez recomendada a via

inalatória na forma de nebulizações, sistema de administração mais freqüentemente utilizado na assistência a pacientes hospitalizados, poderemos encontrar intervalos e doses variadas de administração: administração intermitente, de freqüente a contínua, doses fixas, ou calculadas por quilograma de peso.

Os corticoesteróides (CCE) compõem o outro grupo farmacológico que deve ser sempre indicado para manejo das crianças com asma, que venham a necessitar de internação hospitalar, secundária a uma exarcebação aguda<sup>1-4</sup>. Os CCE exercem seu efeito ao nível celular, por uma ligação a receptor citoplasmático específico. Estes parecem ser de uma única classe, sem evidências de subtipos, de diferenciação celular ou de afinidade. Vários são os padrões determinantes de inflamação na via aérea da criança com asma aguda e as propriedades antiinflamatórias dos CCEs, que referendam sua utilização nestes pacientes<sup>8,10</sup> (Tabela 1).

Todos os CCEs (incluindo a prednisona, a metilprednisolona, a hidrocortisona e a dexametasona) são efetivos no tratamento da asma aguda, sejam eles administrados por via oral, intravenosa ou intramuscular. A potência antiinflamatória desejada, a gravidade da crise, as medicações em uso, a aceitação da via oral e o risco de complicações locais é que estabelecerão a decisão da prescrição<sup>11</sup>. Como rotina, temos dado preferência à utilização da rota parenteral para os pacientes admitidos nas seguintes situações: impossibilidade da manutenção da via oral (ex: vômitos), uso vigente de corticoterapia por via oral, e em crises mais graves (necessidade de nebulizações intermitentes em intervalos freqüentes). Como em alguns protocolos estabelecidos, nestas situações, temos utilizado hidrocortisona (5 mg/kg/dose - 6/6 horas) ou metilprednisolona (0,5 a 1 mg/kg/dose

**Tabela 1** - Propriedades antiinflamatórias dos corticoesteróides no paciente asmático

---

Inibição da formação de citocinas (interleucina 1, interleucina 3-8, $\alpha$ fator de necrose tumoral)
Inibição na formação de certos receptores de citocinas (interleucina 2)
Atuam diretamente em outros fatores de transcrição que contrabalançam o efeito celular das citocinas
Aumentam a síntese de lipocortina 1, a qual tem efeito inibitório sobre a fosfolipase A2, portanto inibindo a produção de mediadores lipídicos (leucotrienos, prostaglandinas e fator de ativação plaquetária)
Modificam o metabolismo de mediadores, tais como bradicininas, por induzir a atividade de enzimas de degradação
Efeito inibitório direto na expressão de moléculas de adesão nas células endoteliais, as quais recrutam outros mediadores inflamatórios
Diminuem a permeabilidade microvascular
Diminuem a secreção de muco na via aérea

---

- 6/6 horas). Nos pacientes em que a via oral for a rota preferencialmente empregada, temos indicado prednisona ou prednisolona (1-2 mg/kg/dia - máximo de 60 mg). Da mesma forma, procuramos evitar o uso de dexametasona ou de betametasona, em função de seus efeitos determinados, por mais longo prazo, ao nível de eixo (mesmo que possam ser minimizados considerando a duração da terapia), e a via intramuscular (pela dor e pelo risco de adiponecrose)<sup>1,5,8,11</sup>.

Embora os  $\beta_2$ -adrenérgicos e os corticosteróides tenham seu papel estabelecido no tratamento da asma aguda grave, muitas questões relativas à abordagem farmacológica destes pacientes permanecem controversas. Especificamente, no que diz respeito aos dispositivos geradores de aerossóis, qual o melhor sistema a ser empregado para o tratamento de um episódio agudo? Quais as vantagens ou prejuízos dos diferentes sistemas para administração dessas medicações? Onde deve recair a escolha do dispositivo a ser utilizado nos episódios agudos da doença, no inalador dosimetrado com espaçador, ou nebulizador? Inaladores dosimetrados podem ser considerados para tratamento de pacientes hospitalizados?

Para outros pacientes portadores de asma aguda grave, nos quais a terapêutica por via inalatória não tem se mostrado efetiva, quando e por que considerar a utilização das mesmas drogas pela via intravenosa? Existem benefícios estabelecidos para a utilização dos  $\beta_2$ -adrenérgicos por esta via de administração?

Além disso, revisando a possibilidade de outras opções terapêuticas, que drogas ainda poderiam ser utilizadas no manejo da asma aguda grave? Existiria lugar para emprego de outros broncodilatadores, como as xantinas e o sulfato de magnésio?

Essas são questões que ainda buscam justificar o seu emprego numa posição de consenso no tratamento da asma aguda grave, e que procuraremos discutir dentro de uma visão crítica e atualizada.

### **Terapia inalatória na asma: espaçadores *versus* nebulizadores**

Os  $\beta_2$ -agonistas administrados pela via inalatória constituem-se na primeira linha de tratamento para crianças portadoras de episódios agudos de asma. Ainda que tais drogas sejam mais freqüentemente administradas por geradores de aerossóis do tipo nebulizadores (NB), esse sistema possui inúmeras desvantagens, frente aos inaladores dosimetrados (ID), que incluem seu custo elevado, a necessidade de equipamento ligado à fonte de energia e uma deposição pulmonar ineficiente. Em contraste, quando utilizamos um inalador dosimetrado acoplado a um espaçador, este é mais econômico, mais higiênico, é portátil e faz uso de um menor tempo para a administração da medicação, quando comparado ao NB<sup>12</sup>. Ao acoplarmos um espaçador a um

ID, aumentamos significativamente o depósito de medicação na via aérea inferior, com uma diminuição em cerca de 10 vezes do seu depósito orofaríngeo<sup>13</sup>. Esta modificação na deposição de medicação na via aérea resulta na possibilidade de poder diminuir, com o espaçador acoplado ao ID, a dose do  $\beta_2$ -agonista, quando comparamos doses equivalentes com os nebulizadores<sup>14</sup>.

Schuh e colaboradores<sup>15</sup>, em um estudo realizado em crianças portadoras de asma aguda leve, compararam os efeitos do tratamento com uma única dose de salbutamol liberada por ID com espaçador *versus* o efeito do salbutamol liberado por NB. Nesse estudo randomizado, duplo-cego, em um serviço de emergência, foram estudadas 90 crianças (5-17 anos) com um VEF<sub>1</sub> basal entre 50-79% do previsto, tratadas com salbutamol 6-10 *puffs* (n=30), 2 *puffs* (n=30), ou nebulização com 0,15 mg/kg (n=30). Os resultados não demonstraram diferenças significativas entre os diferentes grupos de tratamento em relação à melhora do VEF<sub>1</sub>, escore clínico, freqüência respiratória ou saturação arterial de oxigênio. Concluíram que o tratamento inalatório com doses baixas foi tão efetivo quanto o com doses maiores, ou com as nebulizações. Considerando o aparecimento de efeitos adversos, observaram um aumento significativo na freqüência cardíaca no grupo que recebeu nebulizações.

Vários estudos em populações adultas têm procurado determinar a dose de salbutamol necessária pelo ID, para conseguir efeitos comparáveis às doses disponibilizadas por NB, obtendo-se resultados de doses variáveis, com relações que oscilaram entre 1:1 e 1:12, na comparação ID *vs.* NB. Para estudos realizados em populações pediátricas, tanto em pacientes ambulatoriais quanto em hospitalizados, têm sido requeridas doses equivalentes de ID *vs.* NB, em proporções que variaram de 1:1 a 1:7. Muitos desses estudos apresentam problemas metodológicos que comprometem a validade dos resultados, tais como amostras pequenas, ausência de randomização, ou por possuírem um período de observação muito curto. Na maioria, as conclusões recaem sobre a terapia com ID ser clinicamente equivalente à terapia com NB e, em alguns casos, pode inclusive ser superior. Kerem e colaboradores<sup>16</sup>, em estudo realizado num serviço de emergência, avaliaram a eficácia do salbutamol administrado via NB *vs.* ID com espaçador, em crianças com asma aguda. A relação dose de salbutamol no ID *vs.* a do NB foi de 1:5. Concluíram que os espaçadores e os nebulizadores são igualmente efetivos como métodos de oferta de  $\beta_2$ -agonistas para crianças com asma aguda. Em um recente estudo de Bowton e colaboradores<sup>17</sup>, realizado em um hospital de cuidados terciários, observou-se que mais de 60% dos tratamentos com broncodilatadores, administrados por aerossol a pacientes adultos hospitalizados, foram realizados na forma de ID acoplados a espaçadores, em relação às nebulizações, o que significou uma importante economia de tempo e de dinheiro, tanto para o hospital como para os pacientes.

A principal desvantagem dos IDs é que a liberação do aerossol pelo dispositivo e a inalação pelo paciente devem ser coordenadas, para assegurar sua efetividade. Dispositivos simples, que requerem a mínima cooperação, são essenciais para assegurar uma oferta otimizada do medicamento para as pequenas vias aéreas, com uma mínima perda na região mais proximal. Isto é especialmente importante em lactentes e pré-escolares, nos quais as doses liberadas na via aérea de pequeno calibre devem ser conhecidas, com o objetivo de poder ajustá-las às necessidades individuais de cada paciente. Neste sentido, tem sido muito útil o emprego de espaçadores com válvulas e máscaras, que permitem a realização de manobras de respiração espontâneas tranqüilas, já que pacientes abaixo dos quatro anos de idade são incapazes de realizar uma inspiração profunda e lenta, como se objetiva nas crianças maiores<sup>18</sup>.

Em relação aos lactentes menores de dois anos com episódios de obstrução brônquica aguda, assistidos em um serviço de urgência, Rubilar e colaboradores<sup>19</sup> avaliaram a eficácia de salbutamol via ID e espaçador comparado a NB. Estudaram 123 pacientes com obstrução brônquica moderada a grave, alocados de maneira aleatória em cada um dos grupos de tratamento. O índice de dose de ID-espaçador *vs.* NB, nesse estudo, foi de 1:3 a 1:7, de acordo com o peso dos pacientes. Não havia diferenças clínicas, por ocasião da chegada ao serviço de urgência, em ambos os grupos, quanto à avaliação por escore clínico, ou a outras características demográficas. A taxa de melhora (escore clínico para obstrução brônquica  $\leq 5$ ), após a primeira hora de tratamento, foi de 90% no grupo ID-espaçador *vs.* 71% no grupo NB ( $p=0,01$ ). Os autores concluíram que, na população estudada de lactentes com obstrução brônquica (moderada à grave) aguda, estes apresentaram uma resposta broncodilatadora mais rápida e efetiva quando utilizaram ID-espaçador, em relação aos que utilizaram nebulizações. Esses resultados confirmam os achados de Clossa e colaboradores, que também se propuseram a estudar a resposta broncodilatadora em lactentes com obstrução aguda da via aérea, mas em estudo com um grupo menor de pacientes<sup>20</sup>.

Tay e colaboradores<sup>21</sup> avaliaram a deposição, no trato respiratório e gastrointestinal, de um medicamento administrado por ID e espaçador com máscara (Aerochamber<sup>®</sup>) em lactentes e pré-escolares com obstrução brônquica. O grupo de estudo incluiu 15 crianças, que utilizaram salbutamol marcado com Tecnesio 99. Analisaram a deposição do radiofármaco na orofaringe, pulmões, estômago e no próprio espaçador. A deposição de aerossol foi de  $2 \pm 1\%$  nos pulmões,  $1,2 \pm 0,7\%$  na orofaringe, e  $1 \pm 2\%$  no estômago, ficando o resto na aerocâmara. No estudo das imagens pulmonares, demonstraram que a distribuição foi ampla, tanto na via aérea central como na periférica. Na comparação com dois sujeitos adultos voluntários, quanto à deposição do radiofármaco administrado por ID e espaçador, foi de 19% nos pulmões e de 2% no estômago. Os autores concluíram que lactentes e pré-escolares com doença brônquica obstrutiva podem ser tratados de forma con-

fiável e segura com medicações inalatórias, administradas em espaçadores com máscaras. As doses das medicações, ainda que não tenham sido completamente definidas, parece que devam ser maiores dos que as atualmente utilizadas, inclusive podendo ser similares às doses dos adultos.

Durante muitos anos, os nebulizadores têm sido o método de eleição para o tratamento da asma aguda infantil. Desde a introdução dos ID, há mais de 20 anos, numerosos estudos têm demonstrado sua eficácia, aceitação e baixo custo no manejo da asma infantil. Atualmente, a maioria dos Consensos recomenda a utilização dos nebulizadores como uma segunda linha, quando um ID não puder ser utilizado<sup>22</sup>. Várias diferenças têm sido contabilizadas entre o ID-espaçador e o NB, entre elas merecem referência, por parte dos nebulizadores, seu maior custo, sua maior dificuldade em ser utilizado e a necessidade de eletricidade. Nestes dispositivos, cerca de 90% do medicamento administrado fica retido no sistema ou é liberado para a atmosfera<sup>23</sup>. Além disso, existem numerosos fatores que interferem na eficiência da oferta do medicamento por parte do nebulizador, que incluem suas especificações técnicas (tipo e características), volume, temperatura, concentração e osmolaridade das soluções utilizadas. Os IDs com espaçadores são mais fáceis de serem utilizados, mais econômicos, mais compactos e portáteis, necessitando de um tempo menor para administrar o tratamento em relação aos nebulizadores<sup>24</sup>.

Em uma extensa revisão da literatura pediátrica, Amirav e Newhouse<sup>25</sup> selecionaram 10 estudos que compararam tratamentos administrados com ID e espaçadores em relação a nebulizadores. Esses protocolos incluíram 301 pacientes que receberam tratamentos com ID e espaçador, e 274 pacientes tratados com NB. Desses estudos, oito não apresentaram diferenças significativas entre os dois métodos, enquanto que em dois, foi observada uma superioridade com o uso do ID. Nenhum estudo favoreceu o uso do NB, mesmo considerando uma utilização de  $\beta_2$ -agonista significativamente maior nesses pacientes. Pelo contrário, as conclusões vieram a favorecer o uso do ID-espaçador devido a sua conveniência, rapidez de administração, preferência do paciente e menor custo. Em relação aos pacientes com asma aguda grave, a literatura tem referido que a administração de medicação com ID-espaçador é superior aos nebulizadores, tanto em crianças quanto em asmáticos adultos<sup>26,27</sup>.

Recentemente, Cates e colaboradores<sup>28</sup> avaliaram os efeitos do ID-espaçador comparados com os nebulizadores em pacientes com asma, incluindo o Grupo de Cochrane – Via Aérea, que compreendia 21 estudos até o ano de 2001 (880 crianças e 444 adultos), sem encontrar diferenças na taxa de hospitalização e nas provas de função pulmonar, sendo observada uma significativa menor frequência cardíaca nos pacientes que utilizaram ID-espaçador. Além disso, em um dos estudos pediátricos, observou-se uma taxa de permanência significativamente menor no grupo ID-espaçador. Existem alguns questionamentos ainda não respon-

didados em relação à utilização de “ID-espaçador *vs.* nebulizadores”, que incluem: a possibilidade de se utilizar estes inaladores de forma controlada em casa, a variabilidade do efeito secundário ao tipo de espaçador utilizado, a ergonomia mais adequada para utilização em lactentes, a importância dos espaçadores com válvulas, a dose ótima e a frequência de inalações, as respirações necessárias para “esvaziar” o espaçador, o tipo de broncodilatador mais apropriado para ser utilizado, entre outros.

Em resumo, ao considerar seu benefício clínico, menor custo, forma de administração mais rápida, menor necessidade de pessoal especializado envolvido na assistência, facilidade de administração, efeito clínico similar, talvez até superior, na maioria dos trabalhos publicados, a literatura atual recomenda a utilização dos inaladores dosimetrados acoplados a espaçadores em relação aos espaçadores para a maioria dos casos de asma aguda na população infantil, ficando ainda algumas questões a serem respondidas em futuros trabalhos de investigação.

### Terapia intravenosa: papel dos $\beta_2$ -agonistas

Apesar da via inalatória ser a preferencial para a administração de beta-agonistas aos pacientes com crise de asma aguda, em algumas situações tem-se optado por utilizar estes fármacos pela via endovenosa (EV).

Bohn e colaboradores<sup>29</sup>, em um ensaio clínico não controlado, foram responsáveis pela publicação de um dos primeiros estudos utilizando salbutamol por via endovenosa para tratamento de pacientes pediátricos portadores de asma aguda grave. Demonstraram em 14 crianças (16 episódios agudos) que a droga fora capaz de reduzir de maneira significativa a PaCO<sub>2</sub> em 69% dos casos, em um período de 4 horas. Somente em 5 pacientes (11%) a droga não foi capaz de prevenir a evolução para necessidade de suporte ventilatório. Na referida série, não foram observados efeitos colaterais indesejáveis relacionados à utilização da droga. Concluíram que tal terapêutica parecia ser segura e capaz de reverter os casos de broncoespasmo severo na maioria das crianças que poderiam necessitar de ventilação mecânica<sup>29</sup>. Quase vinte anos se passaram a partir dessa publicação, e até hoje, não existe um consenso que defina o exato momento para que se abandone a via inalatória em favor da via EV. Teoricamente, existiriam apenas duas grandes indicações: (a) nas crises mais intensas ou de maior gravidade, que se manifestam por fadiga respiratória eminente, alteração do sensorio, piora do padrão respiratório, retenção de CO<sub>2</sub>, queda na saturação do oxigênio, entre outros; e/ou (b) em razão da pobre resposta à terapia inalatória<sup>7,30</sup>.

Estima-se que menos de 10% da dose inalada de beta-agonistas por crianças com asma aguda grave atinja as vias aéreas inferiores. Esta grande perda está relacionada a alguns fatores como: (a) diâmetro médio das partículas inaladas, que deve situar-se abaixo de 5 mm; (b) tipo de

fluxo nas vias aéreas, pois fluxos rápidos e turbulentos, como os verificados em asmáticos, propiciam a impactação de partículas nas vias aéreas de maior calibre; (c) o grau e a severidade da obstrução, no qual as vias aéreas com maior obstrução apresentariam um fluxo aéreo menor e, por isso mesmo, uma menor oferta e deposição de fármacos inalados nesta região; e (d) falta de cooperação e/ou uso de técnica inalatória inapropriada<sup>31,32</sup>.

Acredita-se que ao redor de 30% dos pacientes com asma podem ser geneticamente resistentes aos beta-agonistas. Alterações no código genético modificariam a resposta e a sensibilidade dos receptores aos beta-agonistas<sup>2,33</sup>.

Baseados nestes conceitos e na maior experiência adquirida, a utilização dos beta-agonistas endovenosos deixou de ser uma terapêutica de exceção para ser adotada de forma mais precoce e liberal em crianças com asma aguda grave. Browne e colaboradores, em estudo duplo cego, comparando a adição de uma dose de 15 µg/kg de salbutamol endovenoso administrados em 10 minutos, contra o mesmo volume de placebo adicionado ao tratamento padrão (oxigênio, beta-agonistas inalados e corticóide) de crianças admitidas em sala de emergência, por crise de asma, demonstraram que os pacientes que receberam salbutamol EV tiveram alta mais precoce, menor tempo de uso de oxigênio e necessitaram de menor tempo de terapia inalatória<sup>34,35</sup>. Em nosso meio, Santana obteve achados semelhantes quando, em estudo duplo cego, comparou infusões endovenosas de salbutamol, sulfato de magnésio e placebo em crianças admitidas em sala de emergência<sup>36</sup>.

Além de mudanças ocorridas no momento da indicação dos beta-agonistas endovenosos, ocorreram mudanças na sua forma de administração. Inicialmente era recomendada uma dose de ataque de 1 µg/kg/min (10 minutos), para após se proceder com uma infusão lenta de 0,2 µg/kg/min, que deveria ser aumentada conforme a resposta clínica, a cada 20 minutos, em taxas de 0,1 µg/kg/min. A dose máxima referida seria de 4 µg/kg/min. Atualmente, uma vez iniciada a infusão em taxas de 1 µg/kg/min, aumenta-se o aporte da droga em intervalos frequentes, até obtenção de uma resposta clínica desejada, ou o aparecimento de sinais relacionados a uma não tolerância por parte do paciente, podendo atingir taxas de infusão de 10 a 15 µg/kg/min<sup>8,30,34,37-39</sup>. Recentemente, baseado na farmacocinética e na farmacodinâmica destas drogas, Shan sugeriu um novo protocolo para condução da infusão. Preconiza que o salbutamol seja administrado em uma infusão de 5 µg/kg/min por uma hora, e após deva ser reduzida a infusão para 1 µg/kg/min. Considerando o emprego de terbutalina, a dose de ataque estimada deveria ser de 3 µg/kg/min, por uma hora, com posterior redução para uma infusão de 1 µg/kg/min<sup>40</sup>.

Embora seja uma droga frequentemente utilizada no manejo dos pacientes pediátricos portadores de quadros obstructivos graves, revisão sistemática da literatura não encontra evidências suficientes, a fim de fundamentar seus reais benefícios. Uma revisão do Grupo de Via Aérea

(Cochrane Library)<sup>41</sup> procurou avaliar os benefícios das drogas  $\beta_2$ -agonistas administradas por via endovenosa para tratamento de quadros de asma aguda grave, assistidos em serviços de emergência. Em uma amostragem de 584 pacientes (retirados de 15 ensaios clínicos randomizados), não foi capaz de encontrar diferenças quanto aos desfechos clínicos avaliados, nem quanto ao aparecimento de efeitos colaterais. Concluíram não haver evidências que suportem sua utilização no manejo de pacientes com asma aguda grave, nem foram capazes de identificar algum subgrupo que pudesse ser beneficiado com sua utilização. Entretanto, é importante ressaltar que grande parte dos pacientes selecionados provinham de estudos realizados em populações de faixa etária adulta. Somente três estudos envolviam crianças (faixa etária 0,8-14,7 anos), o que dificulta o estabelecimento de qualquer conclusão, ou a extrapolação dos achados para este subgrupo, alvo do nosso particular interesse<sup>41</sup>.

Considerando seus parafefeitos, a taquicardia seria um possível fator limitante para indicar a infusão EV de beta-agonistas. Entretanto, tem sido demonstrado que, depois de iniciada a infusão, ocorre em média um aumento de 15% na frequência cardíaca, para, após um curto período de algumas horas, manter-se estável, e, à medida que melhora a ventilação, haver uma redução para níveis mais próximos da normalidade<sup>8,29,38,39</sup>. Temos adotado o valor de 200 bpm como limitante para novos aumentos na infusão de beta-agonista<sup>38,39</sup>. Um cuidado especial também deve ser dado aos níveis séricos de potássio, pois os agentes beta-agonistas reduzem rapidamente suas concentrações.

À medida que se obtenha a reversão do broncoespasmo, com melhora no padrão respiratório do volume corrente e diminuição da disfunção respiratória, preconiza-se reinstaurar a terapêutica com droga inalatória, com redução progressiva da infusão de beta-agonistas endovenosos. Esta redução e retirada têm relação direta com a velocidade da reversão do quadro. Pacientes menores geralmente necessitam de um tempo mais prolongado de uso (menor reversibilidade)<sup>38,39</sup>.

### **Outros broncodilatadores: metilxantinas e sulfato de magnésio**

Desde a descrição do seu emprego, no início do século passado, como broncodilatador para tratamento das crises de asma, as metilxantinas foram um dos grupos farmacológicos mais prescritos para o tratamento da asma aguda grave (AAG) até cerca de duas décadas atrás<sup>42,43</sup>. No início dos anos noventa, alguns ensaios clínicos randomizados, realizados em populações de pacientes pediátricos portadores de quadros de asma aguda, não foram capazes de demonstrar benefícios clínicos que fundamentassem sua utilização, desde que um tratamento otimizado da crise com  $\beta_2$ -agonista e corticosteróides fosse considerado<sup>44,45</sup>. Car-

ter e colaboradores<sup>44</sup> partiram deste princípio ao avaliar 21 crianças (5-18 anos de idade) admitidas em um centro terciário de assistência. No seu estudo, um grupo de 12 crianças (com controle de níveis séricos da droga administrada por via intravenosa) foi comparado a 9 crianças que receberam a administração de um placebo. Todos os pacientes incluídos no estudo receberam tratamento com  $\beta_2$ -agonistas, em doses frequentes (albuterol), e metilprednisolona por via intravenosa. Os grupos não apresentavam diferenças quanto às suas características demográficas. Os autores não foram capazes de encontrar diferenças no escore clínico e na avaliação funcional ao longo de 36 horas. Os dois grupos não diferiram quanto à quantidade de  $\beta_2$ -agonista administrado, quanto à duração da internação hospitalar, nem quanto à frequência de efeitos adversos, potencialmente associados ao uso das drogas. Além do pequeno número de pacientes avaliados, a principal limitação atribuída a esses estudos é que pacientes com quadros mais graves de doença foram excluídos das amostras estudadas<sup>44</sup>. Uma revisão sistemática da literatura, publicada em meados dos anos 90<sup>46</sup>, incluiu 164 crianças (idade de 1,5-18 anos), retiradas de seis ensaios clínicos randomizados (Medline: 1966-1994), e não foi capaz de encontrar benefícios na associação da aminofilina por via intravenosa ao tratamento de rotina da asma aguda.

Mais recentemente, dois ensaios clínicos apresentaram resultados diferentes, sugerindo algum benefício da sua utilização em pacientes portadores de asma aguda mais graves. Yung e colaboradores<sup>47</sup> evidenciaram, em uma população de 163 pacientes (43% admitidos em UTI), com faixa etária de 1 a 19 anos, uma melhora no VEF<sub>1</sub> com 6 horas, uma menor necessidade de O<sub>2</sub> ao longo de 30 horas (6 horas no grupo aminofilina vs. 18 horas no grupo placebo,  $p=0,015$ ), e uma redução na probabilidade de intubação (0% no grupo aminofilina vs. 6% no grupo placebo,  $p=0,03$ ). Resultados favoráveis também foram encontrados por Ream e colaboradores<sup>48</sup> ao avaliarem o benefício da adição de aminofilina no tratamento de 47 crianças, admitidas em uma unidade de terapia intensiva pediátrica por quadro de asma aguda grave. Todos os pacientes receberam salbutamol por via inalatória frequente, brometo de ipratropium e metilprednisolona intravenosa. Vinte e três crianças receberam teofilina por via intravenosa. Embora a necessidade de suporte ventilatório tenha sido igual entre os grupos, todos os pacientes que necessitaram da ventilação no grupo teofilina o fizeram antes da administração do fármaco. Nos pacientes que não necessitaram ventilação ( $n=41$ ), a melhora clínica foi mais rápida no grupo teofilina ( $18,6 \pm 2,7$  horas vs.  $31,1 \pm 4,5$  horas,  $p<0,05$ ). Não foram observadas diferenças quanto ao tempo de permanência na UTI, nem quanto à incidência total de efeitos colaterais.

Embora tenha sido uma droga muito utilizada no tratamento das crises agudas de asma, seu mecanismo de ação não é totalmente definido. Acredita-se que possam ser de importância a inibição da enzima fosfodiesterase, o antagonismo com receptores de adenosina, um aumento da secre-

ção de catecolaminas e uma modulação dos fluxos transmembrana de cálcio na célula muscular. Tanto a teofilina quanto o seu sal solúvel, a aminofilina, são capazes de promover relaxamento da musculatura lisa brônquica. Além do mais, possuem outros efeitos potencialmente benéficos para o manejo do paciente com obstrução respiratória, na função muscular diafragmática, no *drive* ventilatório, no *clearance* mucociliar, na secreção de hormônio antidiurético e na inflamação<sup>48,49</sup>.

Em situações nas quais é identificada uma dessensibilização dos  $\beta$ -receptores, com conseqüente atenuação da resposta, sua resposta persiste. Sob o ponto de vista prático, seu papel no manejo da asma aguda grave permanece indefinido. Os benefícios de sua associação a uma terapêutica com drogas  $\beta$ -agonistas otimizada permanece uma incógnita. Revisões sistemáticas da literatura não são capazes de demonstrar vantagens com tal associação, embora os estudos clínicos ainda não contemplem uma comparação adequada com quadros de maior gravidade de doença<sup>3,46,50</sup>.

Não temos indicado como rotina a utilização de aminofilina em nossos pacientes portadores de asma aguda grave, mas uma vez considerada tal possibilidade, é importante reforçar que a droga possui uma estreita janela terapêutica. Pode ser prescrita com segurança desde que sejam observados cuidados relativos à dose administrada, à monitorização da sua concentração sérica, à presença de doença e/ou medicações associadas, e o aparecimento de efeitos colaterais atribuídos a sua utilização<sup>1,30,49</sup>.

O sulfato de magnésio tem seu efeito broncodilatador reconhecido há várias décadas, mas só recentemente o seu papel na terapêutica da AAG tem sido melhor avaliado. Seu mecanismo de ação não é totalmente estabelecido. Um relaxamento da musculatura lisa do brônquio, secundário a uma inibição competitiva pelos canais de cálcio tem sido preconizada. O magnésio também tem papel na inibição da degranulação dos mastócitos, passo inicial para uma resultante liberação de mediadores inflamatórios (tromboxanos e leucotrienos). O principal gatilho para esta liberação é o aumento do cálcio intracelular, ação antagonizada pelo magnésio<sup>1,3</sup>.

Ciarallo e colaboradores<sup>51</sup>, em um ensaio clínico randomizado, placebo controlado, avaliaram a eficácia do sulfato de magnésio (40 mg/kg) em 30 pacientes (6-17,9 anos) portadores de crises agudas de asma, de intensidade moderada à grave, assistidos em dois serviços de emergência. A avaliação funcional obtida por testes de função pulmonar, considerando valores previstos para idade, foi melhor no grupo que recebeu o magnésio, tanto aos 20 minutos pós-terapêutica quanto aos 110 minutos. Vinte minutos: PFE (8,6% vs. 0,3%,  $p < 0,001$ ), VEF<sub>1</sub> (7,0% vs. 0,2%,  $p < 0,001$ ), CVF (7,3% vs. 0,7%,  $p < 0,001$ ). Cento e dez minutos: PFE (25,8% vs. 1,9%,  $p < 0,001$ ), VEF<sub>1</sub> (24,1% vs. 2,3%,  $p < 0,001$ ), CVF (27,3% vs. 2,6%,  $p < 0,001$ ). Concluíram que o sulfato de magnésio administrado a pacientes pediátricos portadores de crises agudas de asma (moderada a

grave) é responsável por uma significativa melhora na avaliação funcional respiratória realizada em fase inicial do tratamento destes pacientes<sup>51</sup>.

Scarfone e colaboradores<sup>52</sup>, em estudo com objetivo similar ao anterior, avaliaram a eficácia do sulfato de magnésio em 54 pacientes (1-18 anos) assistidos em serviço de emergência, por crise aguda de asma (moderada a grave). Diferente do estudo de Ciarallo<sup>51</sup>, administraram uma dose maior da droga (75 mg/kg) e estabeleceram, como desfecho principal para avaliação da resposta, modificação em escore clínico (índice pulmonar) realizado aos 120 minutos. Na análise dos seus resultados, não encontraram diferenças significativas nas pontuações obtidas: 2,83 para o grupo magnésio vs. 2,66 para o grupo placebo (-19% a 34% IC95%). Outros desfechos, como necessidade de internação e o tempo necessário para preencher critério de alta, também não demonstraram significância. Concluíram não existir benefício da associação de dose elevada de magnésio, para crises agudas de asma (moderada à grave), quando uma terapêutica com  $\beta_2$ -agonista e corticóides é utilizada<sup>52</sup>. Revisão sistemática da literatura<sup>53</sup>, anterior a estes estudos referidos, também não foi capaz de demonstrar evidências que fundamentassem o emprego do sulfato de magnésio nos pacientes portadores de asma aguda. Seiscentos e sessenta e cinco pacientes foram considerados, amostrados de sete ensaios clínicos randomizados (cinco deles realizados em população adulta, e dois em faixa etária pediátrica). Diferenças clínicas significativas, em favor do uso da medicação, só foram observadas ao ser analisado o subgrupo de pacientes com apresentação mais grave da doença, considerando o desfecho diminuição na necessidade de admissão hospitalar (OR: 0,10, 0,04-0,27; IC95%). Mesmo efeito não foi observado para a população global selecionada, nem foram observadas diferenças na avaliação clínica e no aparecimento de efeitos colaterais entre os grupos. Concluíram não existir evidências que suportassem a utilização de sulfato de magnésio para todos os pacientes com asma aguda assistidos em serviços de emergência. Entretanto, a droga mostrou-se segura e benéfica nos pacientes portadores de quadros de asma aguda mais graves<sup>53</sup>.

Portanto, sob o ponto de vista clínico, aqueles pacientes com avaliação funcional  $< 50\%$  do previsto e que exibem uma resposta pobre à terapia broncodilatadora, inicialmente administrada, constituem-se nos melhores candidatos a esta terapêutica, embora não haja estudos que comprovem seus benefícios frente a outras medidas de tratamento também utilizadas nestes pacientes (ex:  $\beta_2$  intravenoso). De qualquer maneira, pode constituir-se numa opção terapêutica para pacientes graves e refratários em sala de emergência, ou no manejo inicial em unidade de terapia intensiva.

O sulfato de magnésio é fácil de ser administrado, pode ser utilizado de maneira conjunta a outras terapias, e parece apresentar efeito clínico dentro de uma a duas horas. Tem sido por nós utilizado em situações selecionadas. As doses recomendadas variam de 25-75 mg/kg, por via intravenosa

(administrado em 20 minutos). Dose máxima é de 2 gramas. Pode ser considerada uma droga segura. Seus principais efeitos adversos são rubor cutâneo e náuseas, geralmente durante a infusão. Fraqueza, arreflexia, depressão respiratória podem potencialmente ocorrer, mas com níveis séricos muito elevados (>12 mg/dl). Tais parafeitos nunca foram relatados com a utilização da droga para manejo de pacientes com asma aguda<sup>1,3,5,36</sup>.

### Considerações finais

Os  $\beta_2$ -agonistas administrados por via inalatória freqüente, prescritos de maneira conjunta aos corticosteróides, permanecem o tratamento de eleição para os episódios agudos de asma na população pediátrica. Constituem-se ponto comum na maioria dos protocolos e consensos terapêuticos, direcionados para a ocorrência do problema. Ao considerarmos a utilização da via inalatória freqüente, devemos reforçar que a deposição pulmonar da medicação é dependente de partículas respiráveis (<5 $\mu$ m). Tanto nossos nebulizadores quanto os inaladores dosimetrados acoplados a espaçadores são efetivos na geração destes aerossóis.

Sob o ponto de vista clínico, é difícil estabelecer um juízo que defina uma superioridade quanto à real eficácia, ao compararmos os dois sistemas. Sob o ponto de vista operacional, vantagens atribuídas ao uso dos inaladores dosimetrados acoplados a espaçadores são evidentes, principalmente ao considerarmos questões relativas a sua praticidade, higiene e economia. Excetuando peculiaridades locais, que ainda possam existir, já encontramos subsídios na literatura para referendar tais dispositivos como os sistemas preferenciais para serem utilizados nos quadros de asma aguda, assistidos no domicílio e no manejo inicial em salas de emergência. Pacientes refratários a esta terapêutica convencional (utilização de  $\beta_2$ -agonistas pela via inalatória associado a CCE) devem obrigatoriamente considerar outras opções farmacológicas, sob o risco de uma crise evoluir para quadro grave de insuficiência respiratória. Nestas situações, as drogas  $\beta_2$ -agonistas, administradas por via intravenosa, constituem-se na opção final antes da indicação de um suporte ventilatório. Embora reconhecidas pelo uso nas unidades de terapia intensiva, muitos questionamentos permanecem associados a sua utilização. Existem divergências quanto às doses a serem infundidas, quanto ao momento de se indicar tal terapêutica e até mesmo sobre seus reais benefícios clínicos frente à terapêutica inalatória. Revisões sistemáticas da literatura não fundamentam o seu emprego, já que não demonstram evidências suficientes para justificar sua utilização. Entretanto, o receio de sua prescrição para quadros de asma aguda grave, comum a vários protocolos, não tem sido mais referendado. Tais drogas, desde que os pacientes permaneçam adequadamente monitorizados, têm feito parte da rotina de tratamento

para os casos graves e refratários de asma aguda em salas de emergência e unidades de terapia intensiva.

Outras opções terapêuticas permanecem alvo de investigações. As metilxantinas e o sulfato de magnésio, embora tenham sua ação broncodilatadora reconhecida há várias décadas, podem ser considerados como alternativas secundárias no tratamento da asma aguda grave. Tais drogas não encontraram, na literatura, evidências suficientes que justifiquem a sua inclusão no tratamento de todos os pacientes portadores da doença. Suas indicações ainda têm recaído na excepcionalidade, geralmente quando a resposta à terapêutica convencional falha em apresentar uma resposta esperada.

Portanto, mais do que novas drogas, os avanços no tratamento da asma aguda grave nos últimos 20 anos têm recaído sobre uma otimização da terapêutica, como o aumento das doses de  $\beta_2$ -agonistas convencionalmente utilizadas, modificações nos seus intervalos de administração, utilização de novos sistemas geradores de aerossóis, disponibilização e maior segurança no emprego destas drogas pela via intravenosa; além da já referida consolidação de um uso precoce de corticosteróides em todos os pacientes que venham a necessitar de internação por um episódio agudo da doença.

### Referências bibliográficas

1. Werner HA. Status asthmaticus in children: A Review. *Chest* 2001;119:1913-29.
2. Bohn D, Kissoon N. Acute asthma. *Pediatr Crit Care Med* 2001;2:151-63.
3. Rowe BH, Edmonds ML, Spooner CH, Camargo CA. Evidence-based treatments for acute asthma. *Respir Care* 2001;46:1380-90.
4. Fritscher CC, Solé D, Rosário N. III Consenso Brasileiro no Manejo da Asma. *J Pneumol* 2002;28 Suppl 1:4-28.
5. Smith SR, Strunk RC. Acute asthma in the pediatric emergency department. *Pediatr Clin North Am* 1999;46:1145-65.
6. Zar HJ, Weinberg EG, Binns HJ, Gallie F, Mann MD. Lung deposition of aerosol – a comparison of different spacers. *Arch Dis Child* 2000;82:495-8.
7. Piva JP, Garcia PCR. More, more, and even more  $\beta_2$ -adrenergic agents for treating acute asthma in children: Is the “adrenergic approach” the only way? *Pediatr Crit Care Med* 2002;3:202-3.
8. Isles AF, Newth CJL. Management of acute asthma in children. *Baillieres Clin Paediatr* 1995;3:341-78.
9. Wong CS, Pavord ID, Williams J, Britton JR, Tattersfield AE. Bronchodilator, cardiovascular, and hypokalaemic effects of fenoterol, salbutamol, and terbutaline in asthma. *Lancet* 1990;336:1396-99.
10. Gibson PG, Norzila MZ, Fakes K, Simptom J, Henry RL. Pattern of airway inflammation and its determinants in children with acute severe asthma. *Pediatr Pulmonol* 1999;28:261-70.
11. Jones MA, Wagener JS. Managing acute pediatric asthma: keeping it short. *J Pediatr* 2001;139:3-5.

12. Newhouse MT, Dolovich MB. Control of asthma by aerosols. *N Engl J Med* 1986;315:870-4.
13. Parkin P, Saunders NR, Diamond A, Winders PM, Mac Arthur C. Randomized trial spacer vs. nebulizer for acute asthma. *Arch Dis Child* 1995;72:239-40.
14. Calacone A, Afilalo M, Wolkone N, Kreisman H. A comparison of albuterol administered by metered dose inhaler or wet nebulizer in acute asthma. *Chest* 1993;104:835-41.
15. Schuh S, Johnson DW, Stephens D, Callahan S, Winders P, Canny GJ. Comparison of albuterol delivered by a metered dose inhaler with spacer versus a nebulizer in children with mild acute asthma. *J Pediatr* 1999;135:22-7.
16. Kerem E, Levison H, Schuh S, O'Brodovich H, Reisman J, Bentur L, et al. Efficacy of albuterol administered by nebulizer versus spacer device in children with acute asthma. *J Pediatr* 1993;123:313-7.
17. Bowton DL, Goldsmith WM, Haponik EF. Substitution of metered-dose inhalers for hand-held nebulizers: success and cost savings in a large acute care hospital. *Chest* 1992;101:305-8.
18. Donaldson L. Large-volume plastic spacers in asthma: should be more used. *BMJ* 1992;305:598-9.
19. Rubilar L, Castro-Rodríguez JA, Girardi G. Randomized trial of salbutamol via metered-dose inhaler with spacer versus nebulizer for acute wheezing in children less than 2 years of age. *Pediatr Pulmonol* 2000;29:264-9.
20. Closa RM, Ceballos JM, Gómez-Papí A, Sánchez Galiana A, Gutiérrez C, Marti-Henneber C. Efficacy of bronchodilators administered by nebulizers versus spacer devices in infants with acute wheezing. *Pediatr Pulmonol* 1998;26:344-8.
21. Tal A, Golan H, Graver N, Ayiram M, Albin D, Quastel MR. Deposition pattern of radiolabeled salbutamol inhaled from a metered-dose inhaler by means of a spacer with mask in young children with airway obstruction. *J Pediatr* 1996;128:479-84.
22. British Thoracic, Paediatric and Emergency Medicine Associations. Guidelines on the management of asthma. *Thorax* 1993;48 Suppl 2:1-24.
23. Chou K, Cunningham S, Crain E. Metered-doses inhalers with spacers vs nebulisers for pediatric asthma. *Arch Pediatr Adolesc Med* 1995;149:201-5.
24. Yung-Zen L, Kue-Hsiung H. Metered-dose inhaler and nebuliser in acute asthma. *Arch Dis Child* 1995;72:214-8.
25. Amirav I, Newhouse MT. Metered-dose inhaler accessory devices in acute asthma. Efficacy and comparison with nebulizers: A literature review. *Arch Pediatr Adolesc Med* 1997;151:876-82.
26. Fuglsang G, Pedersen S. Comparison of nebulizer and nebulizer treatment of acute severe asthma in children. *Eur J Respir Dis* 1986;69:109-13.
27. Newhouse MT, Chapman KR, Mc Callum AL. Cardiovascular safety of high doses of inhaled fenoterol and albuterol in acute severe asthma. *Lancet* 1996;110:595-603.
28. Cates CJ, Rowe BH, Bara A. Holding chambers versus nebulisers for beta-agonist treatment of acute asthma. *Cochrane Database Syst Rev.* 2002;(2):CD000052.
29. Bohn D, Kalloghlian A, Jenkins J, Edmonds J, Barker G. Intravenous salbutamol in the treatment of status asthmaticus in children. *Crit Care Med* 1984;12:892-96.
30. Piva J, Amantéa S, Garcia P. Treatment of Severe Acute Asthma in the Child. *Update Intens Care Emerg Med* 1996;25:344-53.
31. Taylor D, Hancox R. Interactions between corticosteroids and Beta agonists. *Thorax* 2000;55:595-602.
32. O'Callaghan C, Barry P. How to choose delivery devices for asthma. *Arch Dis Child* 2000;82:185-91.
33. Dishy V, Sofowora GG, Xie HG, Kim RB, Byrne DW, Stein CM, et al. The effect of common polymorphisms of the Beta2-adrenergic agents receptor on agonist-mediated vascular desensitization. *N Engl J Med* 2001;345:1030-5.
34. Browne G, Lam L. Single dose intravenous salbutamol bolus for managing children with severe acute asthma in the emergency department: re-analysis of data. *Ped Crit Care Med* 2002;3:117-23.
35. Browne GJ, Penna AS, Phung X, Soo M.. Randomized trial of intravenous salbutamol in early management of acute severe asthma in children. *Lancet* 1997;349:301-5.
36. Santana J, Barreto S, Piva J, Garcia PC. Controlled study on intravenous magnesium sulfate or salbutamol in early treatment of severe acute asthma attack in children. *J Pediatr (Rio J)* Disponível em: <http://www.jpmed.com.br/conteudo/01-77-04-279/ing.asp>. Acessado em 04 de novembro de 2002.
37. Stephanopoulos DE, Monge R, Schell KH, Wyckoff P, Peterson BM. Continuous intravenous terbutaline for pediatric status asthmaticus. *Crit Care Med* 1998;26:1744-8.
38. Piva JP, Amantéa S, Rosso A, Maia TR, Giugno K. Intravenous Terbutaline In PICU. *Intens Care Med* 1996;22 Suppl 2:188.
39. Piva JP, Amantéa S, Rosso A, Zambonato S, Maia TR, Giugno K. Terbutalina endovenosa em crianças. *J Pediatr (Rio J)* 1998;74:441-6.
40. Shan F. Dose of intravenous infusion of terbutaline and salbutamol. *Crit Care Med* 2000;28:2179-80.
41. Travers A, Jones AP, Kelly K, Barker SJ, Camargo CA Jr, Rowe BH. Intravenous beta2-agonists for acute asthma in the emergency department. *Cochrane Database Syst Rev.* 2001;(2):CD002988.
42. Burgess C, Pearce N, Thiruchelvam R, Wilkinson R, Linaker C, Woodman K, et al. Prescribed drug therapy and near-fatal asthma attacks. *Eur Respir J* 1994;7:498-503.
43. Poe RH, Israel RH. Theophylline: still a reasonable choice? *J Respir Dis* 1994;15:19-32.
44. Carter E, Cruz M, Chesrown S, Shieh G, Reilly K, Hendeles L. Efficacy of intravenously administered theophylline in children hospitalized with severe asthma. *J Pediatr* 1993;122:470-6.
45. DiGiulio GA, Kercksmar CM, Krug SE, Alpert SE, Marx CM. Hospital treatment of asthma: lack of benefit from theophylline given in addition to nebulized albuterol and intravenously administered corticosteroid. *J Pediatr* 1993;122:464-9.
46. Goodman DC, Littenberg B, O'Connor GT, Brooks JG. Theophylline in acute childhood asthma: a meta-analysis of its efficacy. *Pediatr Pulmonol* 1996;21:211-18.
47. Yung M, South M. Randomised controlled trial of aminophylline for severe acute asthma. *Arch Dis Child* 1998;79:405-10.
48. Ream RS, Loftis LL, Albers GM, Becker BA, Lynch RE, Mink RB. Efficacy of IV theophylline in children with severe status asthmaticus. *Chest* 2001; 119: 1480-88.
49. Barnes PJ, Pauwels RA. Theophylline in the management of asthma: time for reappraisal? *Eur Respir J* 1994;7:579-91.
50. Littenberg B. Aminophylline treatment in severe, acute asthma. *A Meta-Analysis. JAMA* 1988;259:1678-84.
51. Ciarallo L, Brousseau D, Reinert S. Higher-dose intravenous magnesium therapy for children with moderate to severe acute asthma. *Arch Pediatr Adolesc Med* 2000; 154: 979-83.
52. Scarfone RJ, Loiselle JM, Joffe MD, Mull CC, Stiller S, Thompson K, et al.. A randomized trial of magnesium in the emergency department treatment of children with asthma. *Ann Emerg Med* 2000;36:572-8.

53. Rowe BH, Bretzlaff JA, Bourdon C, Bota GW, Camargo CA Jr. Magnesium sulfate for treating exacerbations of acute asthma in the emergency department. *Cochrane Database Syst Rev* 2000;2:CD001490.

Endereço para correspondência:

Dr. Sérgio Luís Amantéa

Av. Iguazú, 463 - sala 503

CEP 90430-000 – Porto Alegre, RS

E-mail: samantea@zaz.com.br