



## ARTIGO ORIGINAL

## ***Estudo dos efeitos do sulfato de terbutalino inalado, sob a forma de pó seco (Turbuhaler<sup>R</sup>) e solução para nebulização em crianças com asma aguda***

*Effect of inhaled terbutaline sulphate (dry powder, Turbuhaler<sup>R</sup> and nebulizer solution) in children with acute asthma*

Dirceu Solé<sup>1</sup>, Maria Cândida F.V. Rizzo<sup>2</sup>, Adriane F. Pimentel<sup>2</sup>, Flávio Sano<sup>2</sup>,  
Bruno A. Barreto<sup>2</sup>, Neusa F. Wandalsen<sup>3</sup>, Charles K. Naspitz<sup>4</sup>

### Resumo

Quarenta e sete crianças, com idades entre 6 e 14 anos, em crise aguda, leve ou moderada (nota clínica 3 ou  $VEF_1 > 50\%$  do previsto), foram submetidas, de modo aleatório, a tratamento com sulfato de terbutalino, por via inalatória, segundo um dos esquemas: inalador de pó seco - Turbuhaler<sup>R</sup> (0,5mg, T, N=27) ou solução para nebulização a 1% (1 gota/5kg, S, N=20) em solução salina e ar comprimido (6 l/min). Avaliados aos 5, 15, 25 e 30 minutos após o término do esquema, observamos equivalência entre ambos: queda significativa da nota clínica a partir dos 15 minutos ( $p < 0,05$ ), elevação significativa do  $VEF_1$ , CVF e  $FEF_{25-75\%}$  a partir dos 5 minutos, sem alterações significativas dos valores de frequência respiratória e cardíaca assim como da pressão arterial ( $p > 0,05$ ). Ao final do primeiro esquema, a proporção de pacientes que mantinham  $VEF_1 < 80\%$  foi semelhante em ambos os grupos (T = 13/27 e S = 10/20). Repetido novamente o mesmo esquema inicial todos apresentaram melhora exceto um que necessitou ser hospitalizado (T). Concluindo, em crianças em crise aguda de asma de intensidade leve ou moderada, a utilização de inaladores de pó seco é capaz de promover broncodilatação, na maioria das vezes adequada, sem no entanto acarretar maior incidência de efeitos colaterais.

*J. pediatr. (Rio J.). 1995; 71(2):82-87: asma, terbutalino, Turbuhaler<sup>R</sup>, inalatório, aerossol.*

### Introdução

Os agentes  $\beta_2$  agonistas constituem grupo de fármacos largamente utilizado no tratamento da asma, aguda e crônica. São potentes relaxantes da musculatura lisa do brônquio

### Abstract

Forty seven children (6-14 years), with an acute mild or moderate attack of asthma (clinical score 3 or  $FEV_1 > 50\%$  of the predicted), were treated with terbutaline sulphate, by inhalatory route with a dry powder inhaler (Turbuhaler<sup>R</sup> - 0,5 mg - group T; N=27, or by a nebulizer 1% solution - in saline - compressed air (6 l/min.) group S; N=20. The children were evaluated at 5, 15, 25 and 30 minutes after the initial treatment. In both groups a significant fall of the clinical score (starting at 15 minutes) ( $p < 0,05$ ) and a significant improvement of the  $FEV_1$ , VC and  $FEF_{25-75\%}$  (starting at 5 minutes), were observed ( $p < 0,05$ ). There were no significant changes in heart rates, respiratory rates and blood pressure ( $p > 0,05$ ). At the end of the first treatment, the number of patients with a  $FEV_1 < 80\%$  was similar in both groups (T = 13/27 and S = 10/20). The same treatment was repeated, and all the children showed a marked improvement, except for one boy of the group T was hospitalized. In conclusion, children with mild or moderate acute attacks of asthma can be treated up to a week with an inhalation of dry powder, resulting in adequate bronchodilatation without important side effects.

*J. pediatr. (Rio J.). 1995; 71(2):82-87: asthma, terbutaline, Turbuhaler, inhalation, aerosol.*

e bronquíolos. Atuam estimulando os receptores  $\beta$  adrenérgicos, associados à proteína G, presentes no epitélio das vias aéreas e alvéolo, glândulas mucosas bronquiais, endotélio vascular e no músculo liso das vias aéreas<sup>1</sup>.

Além dessa ação, aumentam o transporte mucociliar, diminuem a permeabilidade vascular e podem modular a liberação de mediadores de mastócitos e basófilos<sup>2</sup>.

A via inalatória é a preferencial para administração dos agentes  $\beta$  agonistas. Permite efeito broncodilatador de início rápido e de intensidade máxima em geral até 15 minutos após a sua administração, aliado a menor incidência de efeitos colaterais. De modo geral, estas ações são dependentes da dose de agente que efetivamente atinge o pulmão<sup>3</sup>.

1. Professor Adjunto, Doutor e Chefe da Disciplina de Alergia, Imunologia Clínica e Reumatologia - Departamento de Pediatria - Universidade Federal de São Paulo.

2. Pós-graduandos da Disciplina de Alergia, Imunologia Clínica e Reumatologia - Departamento de Pediatria - Universidade Federal de São Paulo.

3. Professora Assistente do Departamento Materno-Infantil da Faculdade de Medicina do ABC.

4. Professor Titular da Disciplina de Alergia, Imunologia Clínica e Reumatologia - Departamento de Pediatria - Universidade Federal de São Paulo.

Estudos têm demonstrado que, em geral, cerca de 10 a 15% do  $\beta$  2 agonista inalado é depositado em nível pulmonar em decorrência de vários fatores dependentes desde conformação anatômica do trato respiratório até características da droga inalada<sup>4</sup>.

Os nebulizadores por jateamento ocasionam grande perda do agente a ser inalado por estar ativado, independentemente do ciclo respiratório do paciente<sup>4</sup>. Já os aerossóis dosimetrados dependem de coordenação mão-boca para serem adequadamente aproveitados. Além disso, o seu propelente (freon) e excipientes têm sido motivo de controvérsias. A sua associação com espaçador valvulado melhora e facilita a sua utilização<sup>2,5</sup>.

À semelhança dos outros dispositivos, os inaladores de pó seco permitem deposição pulmonar de 9 a 20% do agente inalado<sup>6-9</sup>. Foram desenhados de modo a criarem fluxo fino de pó com a droga ativa ao serem aspirados. Desse modo, para serem ativados são dependentes da geração de fluxo inspiratório adequado, turbulento ou não. Segundo Dolovich & Newhouse<sup>4</sup>, a fluxos inspiratórios muito baixos, em torno de 60 l/min, como acontece em boa parte das crises agudas de asma, a dose da droga respirável cai de modo acentuado. Assim, acreditam que esses dispositivos não sejam adequados para uso durante crise aguda de asma.

No presente estudo comparamos a ação do terbutalino administrado sob forma de pó seco (Turbuhaler<sup>R</sup>) e sob a forma de solução para nebulização a crianças em crise aguda de asma, de intensidades leve e moderada<sup>10</sup>.

### Casística e Método

Participaram do presente estudo, 47 crianças (6 a 14 anos) portadoras de asma e que foram atendidas por exacerbção aguda nos serviços de Alergia do Hospital Infantil Menino Jesus; Fundação de Assistência à Infância de Santo André e Disciplina de Alergia, Imunologia Clínica e Reumatologia do Departamento de Pediatria da Universidade Federal de São Paulo, após autorização por escrito de seus pais e/ou responsáveis. Esses pacientes, 27 meninos e 20 meninas, eram acompanhados nos três serviços e capazes de realizar provas de função pulmonar (PFP) de modo adequado. Nenhum deles havia recebido qualquer medicamento para tratamento de sua crise aguda ( $\beta$  2 agonista, teofilina, brometo de ipratrópio e corticosteróide oral) há pelo menos 12 horas. Todos os pacientes foram avaliados clinicamente sendo-lhes dada nota clínica<sup>11</sup> e avaliadas a Frequência Respiratória (FR), a Frequência Cardíaca (FC), as Pressões Arteriais sistólica e diastólica e realizaram PFP com medidas do volume expiratório forçado no 1º segundo (VEF<sub>1</sub>), da capacidade vital forçada (CVF) e do fluxo expiratório forçado a 25-75% da CVF (FEF 25-75%). A nota clínica foi baseada nos critérios: sibilos (0=ausentes, 1=presentes ao final da expiração, 3=ins e expiratórios audíveis sem estetoscópio e 4=ausência de murmúrio vesicular) e retrações (0=ausentes, 1=leves, 2=moderadas e 3=intensas) segundo o padronizado por BEN-ZVI e col<sup>11</sup>.

Após essa avaliação inicial foram admitidas no estudo as crianças que apresentavam nota clínica superior a 3 ou VEF<sub>1</sub> entre 50 e 80% do valor previsto para estatura e sexo<sup>12</sup>.

A seguir as crianças foram distribuídas de modo aleatório em um dos seguintes esquemas de tratamento: Terbutalino pó (Turbuhaler<sup>R</sup>) na dose de 0,5mg (T, N=27) ou Terbutalino gotas para nebulização (solução a 1%, 1 gota/5kg, até um máximo 8 gotas) diluídas em 3ml de solução fisiológica e com ar comprimido a fluxo de 6 l/minuto (S, N = 20). Após receberem o esquema de tratamento foram reavaliadas 5, 15, 25 e 30 minutos após o término do mesmo. Assim, as crianças que mantinham VEF<sub>1</sub> abaixo de 80% do previsto repetiram o esquema de tratamento, sendo reavaliadas, de modo semelhante, novamente aos 5, 15 e 30 minutos após o seu término e constituíram os grupos T repete (TR) e S repete (SR). Todos os outros pacientes que formaram os grupos T não repete (TNR) e S não repete (SNR) foram também tratados com repetição do esquema de tratamento e reavaliados, apenas clinicamente, 15 minutos após o seu final e a seguir liberados.

Considerando a natureza das variáveis analisadas, empregamos testes paramétricos e não paramétricos. Foram aplicados os seguintes testes: a) Análise de variância a um critério para grupos independentes<sup>13</sup>, com o objetivo de comparar os dois grupos iniciais com relação à idade, peso e estatura; b) Teste de Qui-quadrado para tabelas 2 x N<sup>14</sup> para comparar a distribuição dos sexos e o percentual de resposta ao esquema inalado nos dois grupos iniciais; c) Análise da variância por postos de Friedman<sup>14</sup> para comparar a evolução da nota clínica, VEF<sub>1</sub>, CVF e FEF25-75% após cada esquema inalado, nos quatro subgrupos formados, quando esse revelou diferença significativa foi complementado pelo teste de comparações múltiplas<sup>15</sup>; d) Análise de variância por postos de Kruskal Wallis para amostras independentes<sup>14</sup>, ao comparar em cada tempo de seguimento os 4 subgrupos formados, em cada variável analisada, e havendo diferença significativa, foi complementada pelo teste de comparações múltiplas<sup>15</sup>; e) Teste de Mann Whitney para amostras independentes<sup>14</sup> com a finalidade de comparar os grupos TR e SR em relação às variáveis estudadas. Em todos os testes fixamos em 5% o nível para rejeição da hipótese de nulidade.

### Resultados

Ao início do estudo os dois grupos T e S foram semelhantes, respectivamente, quanto a idade atual em meses (124,8 x 121,9 - ANOVA); distribuição por sexo (16M/11F x 11M/9F - Qui-quadrado); tempo de asma em anos (7,3 x 7,5 - ANOVA); duração da crise atual em dias (2,3 x 2,5 - ANOVA); peso em quilos (33,8 x 34,0 - ANOVA) e estatura em centímetros (138,7 x 139,2 - ANOVA).

Considerando os valores de VEF<sub>1</sub> < 80% do basal como indicativo para repetir o esquema de tratamento, verificamos não haver diferenças entre os dois esquemas instituídos. Necessitaram repetir o esquema de tratamento 13/27 do grupo T e 10/20 do S (Qui-quadrado p > 0,05).

Segundo a necessidade de repetir ou não o esquema inicial de tratamento, os grupos iniciais foram divididos em quatro grupos: T repete (TR) e T não repete (TNR), inalação repete (SR) e inalação não repete (SNR). Com relação à nota clínica (tabela 1), os quatro grupos iniciaram com notas semelhantes e em todos observamos melhora estatisticamente significativa a partir dos 15 minutos de terminado o primeiro esquema de tratamento (Friedman).

**Tabela 1** - Evolução da nota clínica (valores médios) segundo a resposta ao esquema inalado: Turbuhaler (T) com repetição (TR) ou não (TNR); e Terbutalino solução para inalação (S) com repetição (SR) ou não (SNR), nos diferentes tempos

Grupo	N	Basal	Minutos			
			5	15	25	30
TNR	14	2,6	2,1	1,4	0,9	0,6
TR	13	2,5	1,8	1,4	1,2	1,1
SNR	10	2,4	1,5	0,8	0,6	0,5
SR	10	3,0	2,6	1,8	1,3	1,3

Friedman - (Basal x 5 x 15 x 25 x 30 minutos)  
todos os grupos Basal > a partir de 15 minutos

Kruskal-Wallis - (TR x TNR x SR x SNR)  
TNR < TR e SNR < SR - em todos os tempos exceto Basal

Observamos ainda que os grupos TNR e SNR assim como os TR e SR foram semelhantes durante todo o acompanhamento (Kruskal-Wallis). Em todos os tempos, a nota clínica dos grupos TR e SR foram estatisticamente superiores às dos TNR e SNR (tabela 1).

Observamos elevação dos valores da CVF (tabela 2) em todos os grupos, durante o acompanhamento, embora em tempos diferentes (Friedman). Entretanto, a comparação

**Tabela 2** - Evolução da capacidade vital forçada (% previsto; valores médios) segundo a resposta ao esquema inalado: Turbuhaler (T) com repetição (TR) ou não (TNR); e Terbutalino solução para inalação (S) com repetição (SR) ou não (SNR), nos diferentes tempos

Grupo	N	Basal	Minutos			
			5	15	25	30
TNR	14	85,8	90,8	92,9	93,0	94,1
TR	13	72,7	79,4	79,5	79,0	83,3
SNR	10	85,7	95,6	97,2	98,2	98,8
SR	10	69,1	73,0	75,0	74,2	77,1

Friedman - (Basal x 5 x 15 x 25 x 30 minutos)  
TNR - Basal superior a partir de 15 minutos  
TR - Basal inferior a partir de 25 minutos  
SNR e SR - Basal inferior aos 30 minutos

Kruskal-Wallis (TNR x TR x SNR x SR)  
TR < TNR e SR < SNR em todos os tempos.

entre eles demonstrou valores estatisticamente inferiores para os do TR e SR quando comparados aos TNR e SNR (Kruskal-Wallis). Para os valores do VEF<sub>1</sub> (tabela 3), apesar de partirem de valores basais semelhantes, observamos elevação estatisticamente significativa para os grupos TNR e SNR a partir dos 15 minutos e para os TR e SR apenas após os 25 minutos de término do tratamento (Friedman). Comparando-os entre si, valores estatisticamente mais elevados foram observados, já aos 5 minutos, para os grupos TNR e SNR em relação aos TR e SR (Kruskal-Wallis).

Os valores do FEF<sub>25-75%</sub> (tabela 4) se elevaram em todos os grupos ao final dos 30 minutos de seguimento, exceto para o SR, em que estes não foram estatisticamente significantes (Friedman). À semelhança dos outros parâmetros, os grupos TNR e SNR apresentaram elevações estatisticamente superiores às dos TR e SR (Kruskal - Wallis).

Durante essa fase do tratamento não observamos modificações estatisticamente significantes de FR, FC, PA sistólica e diastólica entre os quatro grupos e em todos os tempos.

**Tabela 3** - Evolução do volume expiratório forçado no primeiro segundo (% previsto, valores médios) de acordo a resposta ao esquema inalado: Turbuhaler (T) com repetição (TR) ou não (TNR); e Terbutalino solução para inalação (S) com repetição (SR) ou não (SNR), nos diferentes tempos

Grupo	N	Basal	Minutos			
			5	15	25	30
TNR	14	68,0	79,2	81,4	84,4	85,5
TR	13	56,3	62,7	63,9	65,4	65,3
SNR	10	61,2	75,4	78,7	84,4	82,8
SR	10	57,5	62,9	64,2	66,9	66,1

Friedman - (Basal x 5 x 15 x 25 x 30 minutos)  
TNR e SNR - Basal inferior a partir dos 15 minutos  
TR e SR - Basal inferior a partir dos 25 minutos  
Kruskal-Wallis - TNR x TR x SNR x SR  
TR < TNR e SR < SNR todos os tempos exceto o Basal

A avaliação dos pacientes que necessitaram repetir o esquema de tratamento (tabela 5) 30 minutos após o seu término revelou queda significativa da nota clínica apenas ao final para o grupo TR e a partir dos 45 minutos para o SR (Friedman). Não observamos modificações nos valores do FEF<sub>25-75%</sub> em ambos os grupos (Friedman). Aumento estatisticamente significativo da CVF ocorreu apenas aos 45 minutos, em ambos os grupos (Friedman). Elevação do VEF<sub>1</sub> ocorreu após os 45 minutos para o TR (Friedman). Para todas as variáveis, em todos os tempos, os dois grupos foram semelhantes (tabela 5 - Kruskal Wallis). Não observamos mudanças com relação aos valores de FC, FR, PA sistólica e diastólica nos dois grupos.

**Tabela 4 -** Evolução do fluxo expiratório forçado entre 25-75% da capacidade vital forçada (% previsto, valores médios), segundo a resposta ao esquema inalado: Turbuhaler (T) com repetição (TR) ou não (TNR); e Terbutalino solução para inalação (S) com repetição (SR) ou não (SNR), nos diferentes tempos

Grupo	N	Basal	Minutos			
			5	15	25	30
TNR	14	49,9	65,1	61,7	70,3	70,7
TR	13	41,5	49,4	50,5	52,9	50,9
SNR	10	40,2	53,8	60,3	66,9	64,8
SR	10	46,3	56,0	57,6	57,5	50,9

Friedman - (Basal x 5 x 15 x 25 x 30 minutos)  
 TNR e SNR - Basal inferior a partir dos 15 minutos  
 TR - Basal inferior a partir dos 25 minutos  
 SR - todos os tempos iguais

Kruskal-Wallis - (TNR x TR x SNR x SR)  
 TR < TNR e SR < SNR a partir de 25 minutos

A avaliação dos grupos TNR e SNR, 15 minutos após o término da administração do 2º esquema não revelou modificações significantes.

Apenas um paciente foi hospitalizado por não ter apresentado resposta clínica satisfatória após a repetição do tratamento (T).

**Tabela 5 -** Evolução dos valores médios da nota clínica e da espirometria (% previsto) dos pacientes que necessitaram repetir o esquema de tratamento inicial: Turbuhaler (TR, N=13) ou inalação com Terbutalino solução (SR, N=10), nos próximos 30 minutos

	Grupo	Minutos				Friedman (30x35x45x60) minutos
		30	35	45	60	
Nota Clínica	TR	1,1	0,9	0,8	0,7	30 > 60
	SR	1,3	0,9	0,5	0,4	30 > 45,60
VEF <sub>1</sub>	TR	65,5	64,8	70,7	72,6	30 < 45,60
	SR	66,7	68,4	69,7	75,4	30=35=45=60
CVF (S1)	TR	83,6	83,7	90,8	87,7	30 < 45
	SR	77,4	77,4	88,4	81,6	30 < 45
FEF <sub>25-75%</sub>	TR	51,2	51,3	51,5	53,2	30=35=45=60
	SR	51,2	52,4	57,4	62,7	30=35=45=60

Mann Whitney - (TR x SR) - Nota clínica, VEF<sub>1</sub>, CVF, FEF<sub>25-75%</sub>:  
 TR = SR em todos os tempos.

## Discussão

Quando administrados pela via inalatória, os agentes  $\beta_2$  agonistas promovem efeito broncodilatador de intensidade e duração dependentes da dose efetiva de fármaco que atinge o pulmão<sup>16</sup>. Vários fatores atuam interferindo na deposição do material aspirado em nível pulmonar: diâmetro aerodinâmico das partículas inaladas assim como de suas características; volume pulmonar ao início da inspiração; duração da apnéia ao final da inspiração; tipo de respiração do paciente: nasal ou oral; respiração espontânea ou assistida, calibre das vias aéreas<sup>4</sup>.

Além desses fatores, o dispositivo utilizado, assim como a droga e a sua formulação também são pontos fundamentais para determinar a quantidade de droga inalada que será depositada em nível pulmonar<sup>4</sup>. Um exemplo disso são os aerossóis dosimetrados: se ativados após o início da inspiração, haverá menor quantidade de droga depositada.

Por serem ativados pela respiração, mesmo a baixos fluxos, os inaladores de pó seco têm sido cada vez mais recomendados e utilizados no tratamento da asma. Entre nós, aquisição recente foi o Turbuhaler<sup>R</sup>, que permite a administração do sulfato de terbutalino sob a forma de pó seco. Estudos iniciais, avaliando o grau de deposição deste em nível pulmonar revelam cifras que variam de 9 a 20%<sup>17-20</sup>.

Em trabalho recente, Borgstrom & Newman<sup>20</sup> avaliaram a quantidade total de sulfato de terbutalino marcado com 99 mTc depositada em orofaringe e pulmões após inalação com aerossol dosimetrado e com Turbuhaler. Apesar da deposição em nível de orofaringe ter sido menor com o inalador de pó seco, não observaram diferenças estatisticamente significantes com a distribuição pulmonar de ambos.

Com relação ao sulfato de terbutalino, o local de deposição em nível pulmonar não parece interferir com a intensidade do efeito broncodilatador por ele determinada. Hultquist e col.<sup>21</sup> submeteram pacientes portadores de asma a inalação de sulfato de terbutalino marcado com 99 mTc, com diferentes volumes de partículas e a diferentes fluxos. Avaliaram a ação desses vários esquemas sobre os valores do VEF<sub>1</sub>, alterações gasométricas e padrão de deposição do agente em nível pulmonar. Verificaram que as partículas menores e inaladas a baixo fluxo apresentavam distribuição mais equitativa por todo o pulmão. Já as de maior volume e inaladas a fluxos mais elevados apresentaram depósito predominantemente central. Apesar disso, alterações semelhantes em nível de VEF<sub>1</sub> e de gasometria ocorreram com os dois grupos, após cada uma das diferentes doses de terbutalino inalado. Desse modo, concluem não ser o local de depósito importante para o efeito broncodilatador do sulfato de terbutalino.

No presente estudo observamos, de modo geral, semelhança entre os dois esquemas de tratamento instituídos. Efeito broncodilatador e melhora clínica foram observados já a partir dos 15 minutos após o término da primeira inalação; os efeitos sobre os outros parâmetros avaliados também se comportaram de modo semelhante.

A avaliação pulmonar mediante uma nota clínica, à semelhança da por nós utilizada, tem sido preconizada por diferentes autores<sup>11,22-24</sup>. Permite o acompanhamento após tratamento da crise aguda com agentes  $\beta$  agonistas<sup>11,22,25</sup>. Em estudos anteriores demonstramos relação entre a nota clínica e os dados espirométricos<sup>26,27</sup>. Entretanto, essa correlação não ocorre de modo perfeito, pois anormalidades funcionais podem ocorrer em pacientes assintomáticos, o mesmo ocorrendo com outros que, apesar de estarem em crise franca, apresentam valores de VEF<sub>1</sub> superiores a 80% do previsto<sup>28</sup>. Desse modo, empregamos nesse estudo o critério misto e 3/27 dos pacientes do grupo T e 4/20 do S foram incluídos por terem apenas nota clínica superior a 3, os demais pacientes apresentavam-se com VEF<sub>1</sub> abaixo de 80% do previsto.

Além disso, em locais onde não são disponíveis as provas de função pulmonar para avaliação da crise aguda da asma, a nota clínica permite, por seu monitoramento, muitas vezes, estabelecer um critério prognóstico: alta ou hospitalização.

Em estudos anteriores avaliamos o efeito broncodilatador de agentes  $\beta$  agonistas administrados por via inalatória empregando O<sub>2</sub> a fluxo de 6l/min e solução fisiológica como diluente. Verificamos, após a inalação da solução fisiológica, apenas incremento médio de 13% no valor do VEF<sub>1</sub> basal<sup>24,25</sup>. Desse modo, no presente estudo, optamos pela inalação com ar comprimido, pois a com O<sub>2</sub> poderia melhorar a resposta observada com o esquema S.

Outro ponto a comentar seriam as doses utilizadas nos dois esquemas de tratamento. Embora a dose de T fosse fixa, calculando-se em relação ao peso médio, verificamos que em ambos os esquemas de tratamento a dose empregada foi similar à recomendada pelo I Consenso Brasileiro no Manejo da Asma<sup>10</sup>.

Após novo tratamento, a avaliação revelou melhora em quase todos os casos, exceto por um que necessitou ser hospitalizado.

Em conclusão, em crianças em crise aguda de asma de intensidade leve ou moderada, a utilização de inaladores de pó seco é capaz de promover broncodilatação, na maioria das vezes adequada sem, no entanto, acarretar maior incidência de efeitos colaterais. Por permitirem a ativação com a respiração, por serem portáteis, multidose e disponíveis apenas em formulações únicas, pela ausência de propelente (freon), nossas conclusões suportam a recomendação geral de sua maior utilização no tratamento da asma.

#### Referências bibliográficas

- Barnes PJ. Airway receptor. *Postgrad Med J* 1989; 65:532-42.
- Morgan DJ. Clinical pharmacokinetics of Beta agonists. *Clin.Pharmacokinet.* 1990; 18:270-94.
- Sears MR. The short- and long-term effects of B<sub>2</sub> agonists. In: Holgate ST, Austen KF, Lichtenstein LM, Kay AB (eds) - *Asthma, physiology, immuno pharmacology and treatment*. 1ª ed. New York: Academic Press, 1993: 359-374.
- Dolovich MB & Newhouse M. Aerosols: generation, methods of administration, and therapeutic application in asthma. In: Middleton Jr. E, Reed CE, Ellis EF et al (eds). *Allergy, principles and practice*, 4ª ed. St. Louis: C.V. Mosby, 1993: 712-739.
- Nelson HS. Beta adrenergic therapy. In: Middleton Jr. E, Reed CE, Ellis EF et al (eds). *Allergy principles and practice*, 4ª ed. St. Louis: C.V. Mosby, 1993: 778-815.
- Vidgren M, Karkkainen A, Karjalainen P. Effect of powder inhaler design on drug deposition in the respiratory tract. *Int J Pharm* 1988; 42:211.
- Vidgren M, Paronen P, Vidgren P. Radiotracer evaluation of the deposition of drug particles inhaled from a new powder inhaler. *Int J Pharm* 1990; 46:1-6.
- Vidgren M, Paronen P, Vidgren P. In vivo evaluation of the new multidose powder inhaler and rothaler using the gamma cintigraphy. *Acta Pharm Nord* 1990; 46:1-8.
- Newman SP, Moren F, Trofast E, Talace N, Clarke SW. Deposition and clinical efficiency of terbutaline sulphate from Turbuhaler, a new multidose powder inhaler. *Eur Respir J* 1989; 2:247-52.
- Sociedade Brasileira de Alergia e Imunopatologia, Sociedade Brasileira de Pediatria, Sociedade Brasileira de Pneumologia e Tisiologia. I Consenso Brasileiro no Manejo da Asma: 1994: 40pg.
- Ben-Zvi Z, Lam C, Hoffman J, Teets-Grim KC et al. An evaluation of the initial treatment of acute asthma. *Pediatrics* 1982; 70:348-53.
- Polgar G & Promdhat V. *Pulmonary function testing in children: techniques and standards*, Philadelphia, WB Saunders, 1971: 273p.
- Sokal RR & Rohlf J. *Biometry*, San Francisco: Frieman, 1969: 776p.
- Siegel S. *Estatística no paramétrica*, 2ª ed, México: Editorial Trilhas, 1975: 346p.
- Hollander MM & Wolfe DA. *Non parametric statistical methods*, New York: John Wiley & Sons, 1973: 503 p.
- Mitchell DM, Solomon MA, Tolfree S et al. Effect of particle size of bronchodilator aerosols on lung distribution and pulmonary function in patients with chronic asthma. *Thorax* 1987; 42:457-461.
- Borgstrom L & Nilsson M. A method for determination of the absolute pulmonary bioavailability of inhaled drugs; terbutaline *Pharm Res* 1990; 7:1068-70.
- Newman SP, Clarke AR, Talace N et al. Pressurised aerosol deposition in the human lung with and without an 'open' spacer device. *Thorax* 1989; 44:706-10.
- Newman SP, Moren F, Trofast E et al. Terbutaline sulphate Turbuhaler effect of inhaled flow rate on drug deposition and efficacy. *Int J Pharm* 1991; 74:209-13.
- Borgstrom L & Newman S. Total and regional pulmonary Terbutaline sulphate deposition: inhaled by MDI or Turbuhaler. *Int J Pharm* 1993; 97:47-53.
- Hutquist C, Wollmer RP, Eklundh G et al. Effect of inhaled terbutaline sulphate in relation to its deposition in the lungs. *Pulm Pharmacol* 1992; 5:127-132.
- Bierman CW & Pierson WE. The pharmacologic management of status asthmaticus in children. *Pediatrics* 1974; 54:245-7.
- Pin I, Pince Maille O, Jouk PS et al. Traitement de la crise d'asthme de l'enfant par nebulisations de salbutamol. *Pédiatrie* 1988; 43:109-15.

24. Scalabrin DMF, Solé D, Naspitz CK. Fenoterol no tratamento da crise de asma brônquica na criança; qual o método de administração eficaz? *J Pneumol* 1990; 16:201.
25. Scalabrin DMF. Estudo da ação de drogas beta agonistas no tratamento da crise de asma, na criança. (Tese de Doutorado - Escola Paulista de Medicina), 1991, 165p.
26. Scalabrin DMF, Solé D, Sano F, Naspitz CJ. Nota clínica x VEF<sub>1</sub> e FEF<sub>25-75%</sub> na crise aguda de asma brônquica em crianças. II Congresso Brasileiro de Alergia e Imunologia em Pediatria, RJ, 1987, p. 95.
27. Solé D, Villalba SR, Sestelo MR et al. Maximum bronchodilator effect of pirbuterol and procaterol administered as sprays with and without an aerochamber. *Rev Paul Med (São Paulo Med J)*; 1993, 29:395-408.
28. Ryan CA, Willan AR, Wherrett BA. Home nebulizers in childhood asthma. Parental perceptions and practices. *Clin Pediatr* 1988; 27:420-4.

Endereço para correspondência:

Rua dos Otonis, nº 725 - Vila Clementino

CEP 04025-002, São Paulo, SP

Tel : 011 574 0548/576 4426 - Fax : 011 570 1590/549 2127