FÁBIO PEREIRA MUCHÃO

**Avaliação da eficácia e segurança de doses crescentes de
salbutamol, administrado através de inalador dosimetrado, em
crianças e adolescentes com crise de asma**

Tese apresentada à Faculdade de
Medicina da Universidade de São Paulo
para obtenção do título de Doutor em
Ciências

Programa de Pediatria

Orientador: Dr. Luiz Vicente Ribeiro
Ferreira da Silva Filho

SÃO PAULO

2016

Dados Internacionais de Catalogação na Publicação (CIP)

Preparada pela Biblioteca da
Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo

©reprodução autorizada pelo autor

Muchão, Fábio Pereira

Avaliação da eficácia e segurança de doses crescentes de salbutamol, administrado através de inalador dosimetrado, em crianças e adolescentes com crise de asma / Fábio Pereira Muchão. -- São Paulo, 2016.

Tese(doutorado)--Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo.
Programa de Pediatria.

Orientador: Luiz Vicente Ribeiro Ferreira da Silva Filho.

Descritores: 1.Asma 2.Doenças respiratórias 3.Salbutamol 4.Criança
5.Broncodilatadores 6.Espirometria

USP/FM/DBD-295/16

À minha esposa Renata e minha filha Beatriz.

Aos meus pais (*in memoriam*) e família.

AGRADECIMENTOS

Ao meu orientador, Dr. Luiz Vicente Ribeiro da Silva Filho, por estar sempre presente como orientador e amigo durante toda a elaboração desta Tese.

À Eva Ilana Santos Duarte, Sâmela Cavalcante da Silva, Wilma Wallauer Mattos e Thamires Meira da Silva Rezende pela ajuda na coleta de dados.

À Juliana Miguita e Souza, Héli da Conceição Cavalcante Torres, Isabela Batista De Lalibera, Andréa Vieira de Souza e Dr. Claudio Schvartsman pela contribuição na elaboração deste trabalho científico.

Ao Prof. Dr. Joaquim Carlos Rodrigues por contribuir de maneira importante na gênese e elaboração deste trabalho científico.

À Ângela Tavares Paes pela contribuição fundamental na análise estatística dos dados.

À toda equipe da Unidade de Pneumologia do Instituto da Criança do Hospital das Clínicas da FMUSP pelas sugestões sempre oportunas e companheirismo diário.

A todos os colegas do Serviço de Consultas de Urgência e Triagem (SCUT) do Instituto da Criança do Hospital das Clínicas da FMUSP, da AMA - Vila Prel e do Hospital Municipal Moisés Deustch – M'Boi Mirim pela contribuição na coleta dos dados.

A Marco Antônio Pereira Muchão e Márcio Pires Antônio pela contribuição nas ilustrações e diagramação da Tese.

A Luciano Monteiro da Silva pela colaboração fundamental nos trâmites junto à FAPESP.

AGRADECIMENTOS

A todos os pacientes que participaram deste estudo sempre com simpatia e boa vontade.

AGRADECIMENTOS

À FAPESP (Fundação de Amparo à Pesquisa do Estado de São Paulo)
pelo apoio financeiro a este trabalho científico.

À CAPES pela bolsa de estudos.

Esta tese está de acordo com as seguintes normas, em vigor no momento desta publicação:

Referências: adaptado de *International Committee of Medical Journals Editors* (Vancouver).

Universidade de São Paulo. Faculdade de Medicina. Divisão de Biblioteca e Documentação. *Guia de apresentação de dissertações, teses e monografias*. Elaborado por Anneliese Carneiro da Cunha, Maria Julia de A. L. Freddi, Maria F. Crestana, Marinalva de Souza Aragão, Suely Campos Cardoso, Valéria Vilhena. 3a ed. São Paulo: Divisão de Biblioteca e Documentação; 2011.

Abreviaturas dos títulos dos periódicos de acordo com *List of Journals Indexed in Index Medicus*.

SUMÁRIO

RESUMO

ABSTRACT

1 INTRODUÇÃO	1
1.1 Desencadeantes, fisiopatologia e aspectos funcionais da asma aguda	6
1.2 Tratamento da asma aguda	11
1.2.1 Oxigênio	13
1.2.2 Broncodilatadores	13
1.2.3 Corticosteroides	14
1.2.4 Brometo de ipratrópio	14
1.2.5 Reavaliações seriadas	14
1.2.6 Sulfato de Magnésio	15
1.2.7 Heliox	15
1.2.8 Broncodilatadores intravenosos	15
1.2.9 Aminofilina	16
1.2.10 Ventilação não invasiva	16
1.2.11 Intubação orotraqueal e ventilação mecânica	17
1.3 Dispositivos inalatórios	17
1.4 Nebulizadores convencionais	18
1.5 Inaladores pressurizados dosimetrados	19
1.6 Espaçadores	20
1.7 IDMs X nebulizadores	23
1.8 Broncodilatadores	25
1.9 ADRB2 e mecanismo de ação dos broncodilatadores	26
1.10 Doses recomendadas de salbutamol na crise asmática	30
1.11 Hipóteses	32
2 OBJETIVOS	33
2.1 Objetivo primário	34
2.2 Objetivos específicos	34
3 MÉTODOS	35
3.1 Critérios de inclusão	36
3.2 Critérios de exclusão	36

3.3 Determinação dos níveis plasmáticos de salbutamol	42
3.4 Análise estatística	43
3.5 Aspectos éticos	44
4 RESULTADOS	45
4.1 Desfechos de eficácia	48
4.2 Desfechos de segurança	56
4.3 Níveis plasmáticos de salbutamol	62
5 DISCUSSÃO	72
6 CONCLUSÕES	82
7 ANEXOS	84
8 REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS	99
9 APÊNDICE - PRÉVIA DO ARTIGO ACEITO PARA PUBLICAÇÃO	

Muchão FP. Avaliação da eficácia e segurança de doses crescentes de salbutamol, administrado através de inalador dosimetrado, em crianças e adolescentes com crise de asma [Tese]. São Paulo: Faculdade de Medicina, Universidade de São Paulo; 2016.

RESUMO

INTRODUÇÃO: A dosagem ideal de salbutamol através de inaladores dosimetrados para o tratamento da asma aguda na infância não está bem estabelecida. Este estudo visou comparar dois regimes de dosagem de salbutamol via inalador dosimetrado com espaçador em crianças com crises moderadas ou graves de asma. As hipóteses deste estudo foram: I. Pacientes em vigência de crises de sibilância moderadas ou graves necessitam doses de salbutamol maiores que as até recentemente recomendadas pelo *Global Initiative for Asthma* (GINA). II. Doses maiores de salbutamol são seguras para crianças com idade igual ou superior a dois anos de idade. **OBJETIVOS:** I. Avaliar a eficácia (principalmente tempo de permanência na sala de emergência e taxas de internação hospitalar) de um regime de doses maiores de salbutamol em comparação com as até recentemente recomendadas pelo GINA. II. Verificar a segurança destas dosagens de salbutamol através do monitoramento de possíveis efeitos colaterais e dos níveis plasmáticos desta droga. **MÉTODOS:** Este foi um estudo prospectivo, randomizado, duplo-cego e controlado realizado em salas de emergência de três centros na cidade de São Paulo. Foram incluídos pacientes com 2-17 anos de idade com asma aguda moderada a grave (escore PRAM, *Pediatric Respiratory Assessment Measure*, ≥ 5). As dosagens de salbutamol via inalador dosimetrado com espaçador administradas durante a primeira hora foram: 6 (até 25 kg) ou 12 jatos (> 25 kg) no grupo controle e 9 (até

15 kg), 12 (> 15 a 20 kg), 15 (> 20 a 25 kg) ou 18 jatos (> 25 kg) no grupo estudo. Cada jato continha 100 mcg de salbutamol. Os pacientes dos dois grupos receberam corticosteroides e brometo de ipratrópio. Os desfechos principais do estudo foram o tempo de permanência na sala de emergência para os pacientes não internados e a necessidade ou não de internação hospitalar. Os desfechos secundários foram: mudança no volume expiratório forçado no primeiro segundo (VEF₁) após uma hora, mudanças no escore PRAM, na oximetria de pulso e na frequência respiratória após uma hora e no tempo final (momento da alta ou internação hospitalar, máximo de quatro horas) e a necessidade de tratamentos adicionais após a primeira hora. Os desfechos de segurança incluíram mudanças nos níveis séricos de potássio, glicose, bicarbonato e pH no tempo final em relação ao tempo inicial, bem como possíveis anormalidades no eletrocardiograma, níveis plasmáticos de salbutamol, mudanças na frequência cardíaca e presença ou ausência de tremores, os dois últimos após uma hora e no tempo final. **RESULTADOS:** Foram incluídos 119 pacientes com condições basais semelhantes e não foram observadas diferenças significativas entre os grupos no tempo de permanência na sala de emergência ($p=0.55$) ou nas taxas de internação hospitalar ($p=0.48$). Não foram observadas diferenças significativas entre os grupos nas mudanças de VEF₁ após uma hora, nas mudanças de escore PRAM, na oximetria de pulso e na frequência respiratória após uma hora e no tempo final. Não houve diferenças significativas entre os grupos na necessidade de tratamentos adicionais administrados após a primeira hora. Não foram observadas diferenças significativas nos desfechos de segurança entre os grupos. **CONCLUSÕES:** O uso de doses maiores de salbutamol administradas através de inalador dosimetrado com espaçador em

crianças com asma aguda moderada ou grave não resultou em menor taxa de internação, menor tempo de permanência na sala de emergência ou melhora em outros desfechos de eficácia em comparação com o regime de dosagens até recentemente proposto pelo GINA. Os dois regimes de dosagens mostraram perfis de segurança semelhantes.

Descritores: asma; doenças respiratórias; salbutamol; criança; broncodilatadores; espirometria.

Muchão FP. Evaluation of efficacy and safety of increasing doses of albuterol via metered-dose inhaler in children and adolescents with acute asthma episodes [Thesis]. São Paulo: “Faculdade de Medicina, Universidade de São Paulo”; 2016.

ABSTRACT

INTRODUCTION: The ideal dosing of albuterol via metered-dose inhalers for acute childhood asthma is not well established. This study aimed to compare two dosing regimens of albuterol via metered-dose inhaler with spacer in children with moderate to severe asthma attacks. The hypothesis of this study were: I. Patients with moderate to severe asthma attacks would benefit from higher doses of albuterol than those recommended until recently by the Global Initiative for Asthma (GINA). II. Higher doses of albuterol are safe for children two years of age and older. **OBJECTIVES:** I. To compare the efficacy (mainly length of stay in the emergency room and admission rates) of higher doses of albuterol with those recommended until recently by the GINA. II. To assess the safety of different doses of albuterol by monitoring for possible side effects and measuring drug plasma levels. **METHODS:** This was a prospective, randomized, controlled, double-blind study conducted in emergency rooms of the three participating centers in the city of São Paulo. We included patients with 2-17 years old with moderate to severe acute asthma (Pediatric Respiratory Assessment Measure, PRAM, score ≥ 5). Dosages of albuterol via metered-dose inhaler with spacer administered during the first hour included: 6 (up to 25 kg) or 12 puffs (> 25 kg) in the control group and 9 (up to 15 kg), 12 (> 15 to 20 kg), 15 (> 20 to 25 kg) or 18 puffs (> 25 kg) in the study group. Each puff contained 100 mcg of albuterol. All patients received corticosteroids and ipratropium bromide. Primary outcomes were the length of stay in the emergency room for non-admitted patients, and rate

of admission. Secondary outcomes included forced expiratory volume in one second (FEV₁) changes following one hour, PRAM score, pulse oximetry and respiratory rate changes following one hour and at the final time (discharge or admission, maximum four hours) and the need for additional therapies after the first hour. Safety outcomes included changes in serum potassium, glucose, bicarbonate and pH at the final time in comparison with the initial time, as well as electrocardiogram abnormalities, plasma albuterol levels, heart rate, and tremors (the last two after one hour and at the final time). **RESULTS:** We included 119 patients with similar baseline conditions, and no significant differences were observed between groups in the length of stay in the emergency room ($p=0.55$) or admission rates ($p=0.48$). No significant differences were observed between groups in FEV₁ changes after one hour, and PRAM score, pulse oximetry and respiratory rate changes after one hour and at the final time. There were no significant differences between groups in additional therapies administered after the first hour. No significant differences were observed in safety outcomes between groups. **CONCLUSIONS:** Higher dosage regimens of albuterol via metered-dose inhaler with spacer for children with moderate to severe acute asthma did not result in lower admission rate, shorter length of stay in the emergency room or improvement in other efficacy outcomes in comparison with those recommended until recently by the GINA. Both dosage regimens showed similar safety profile.

Descriptors: asthma; respiratory tract diseases; albuterol; child; bronchodilator agents; spirometry.

1 INTRODUÇÃO

1 INTRODUÇÃO

As doenças respiratórias são responsáveis por elevada morbidade e mortalidade na infância, principalmente nos países em desenvolvimento. Dentre estas doenças, é preciso destacar o papel da asma e das doenças respiratórias que cursam com sibilância aguda e recorrente. A asma possui uma prevalência mundial variando de 1 a 18% em diferentes países e estima-se que haja em torno de 20 milhões de asmáticos no Brasil. Somente em 2014, no período de janeiro a novembro, houve 105.5 mil internações pela doença originando um custo de R\$ 57.2 milhões para o sistema público de saúde brasileiro, segundo dados do Sistema de Informações Hospitalares do SUS¹⁻³.

Segundo a última atualização do *Global Initiative for Asthma* (GINA), a asma é uma doença heterogênea, normalmente associada à inflamação crônica das vias aéreas. É caracterizada por sibilância, dificuldade respiratória, desconforto torácico, tosse e obstrução variável ao fluxo aéreo expiratório. Os sintomas e a limitação ao fluxo aéreo variam ao longo do tempo e em intensidade. Estas variações são frequentemente desencadeadas por fatores como exercício, exposição a alérgenos ou irritantes ambientais, mudanças climáticas ou infecções respiratórias virais¹.

Os sintomas e obstrução ao fluxo aéreo podem se resolver espontaneamente ou em resposta à medicação e eventualmente podem estar ausentes por semanas ou meses. Por outro lado, asmáticos podem experimentar episódios agudos (exacerbações) com potencial risco de vida e que podem acarretar custos significativos para os pacientes e para a sociedade. Além da inflamação crônica, a asma é geralmente associada com hiper-responsividade

das vias aéreas a estímulos diretos ou indiretos. Esses fatores normalmente persistem, mesmo quando os sintomas são ausentes ou a função pulmonar é normal, mas podem normalizar com o tratamento¹⁻⁵.

A asma é uma doença heterogênea, com ampla variação de aspectos clínicos, padrão de inflamação, marcadores biológicos e resposta aos tratamentos em diferentes indivíduos e em diversas faixas etárias^{1,6}.

No passado, caracterizava-se a asma como uma doença alérgica, eosinofílica e mediada por linfócitos TH2, é sabido, porém, que a asma também é bastante prevalente em indivíduos onde não se observa predominância do padrão TH2 de inflamação⁶.

Alguns fenótipos de asma foram propostos, não só através da divisão entre imunidade TH1 e TH2, mas também baseados em determinadas características clínicas e marcadores biológicos (Figura 1)⁶.

Figura 1 - Fenótipos da asma baseados na distinção entre doença com predomínio da imunidade TH2 e não TH2

AIE - asma induzida por exercício

DREA - doença respiratória exacerbada por ácido acetil salicílico

Fonte: modificado de Wenzel SE; 2012⁶.

Alguns dos fenótipos mais comuns são descritos abaixo.

A asma alérgica de início precoce é um fenótipo caracterizado por forte associação com histórico familiar de doenças alérgicas como eczema, rinite alérgica, alergia a alimentos ou drogas e pelo envolvimento de componentes genéticos na sua patogênese. A inflamação que se observa no escarro induzido destes pacientes geralmente é de padrão eosinofílico e este fenótipo é caracterizado por boa resposta a corticosteroides inalatórios^{1,6}.

Em adultos, observa-se um fenótipo da asma não associado à alergia e caracterizada por resposta insatisfatória a corticosteroides inalatórios. O perfil

celular do escarro neste fenótipo pode ser eosinofílico, neutrofílico ou paucigranulocítico¹.

A asma de início tardio é um fenótipo particularmente comum em mulheres com apresentação inicial na idade adulta. Estes pacientes geralmente necessitam de altas doses de corticosteroides inalatórios ou são refratários a esta terapêutica¹.

A asma com obstrução fixa é observada em pacientes com doença de longa duração e cuja obstrução fixa é caracterizada por remodelamento da parede das vias aéreas¹.

Outro fenótipo a ser destacado é a asma associada à obesidade. A obesidade é uma condição reconhecida por ter um papel importante no desenvolvimento, controle e gravidade da asma, muito embora seja controverso se esta condição funciona como um fator primordial no desenvolvimento da asma, como uma comorbidade, ou apenas como um fator de confusão neste processo^{1,6}.

Na faixa etária pediátrica, grande parte das visitas a serviços de emergência são decorrentes de crises de asma, gerando alta morbidade, absenteísmo escolar e limitação de atividades diárias, além dos já citados custos para o sistema de saúde^{1,2,4}. O adequado manejo destas crises pode contribuir de maneira significativa para a redução de desfechos desfavoráveis associados a exacerbações de asma, melhoria da qualidade de vida destes pacientes, redução de efeitos colaterais associados ao tratamento desta condição e otimização dos recursos dispendidos no manejo da asma aguda.

1.1 Desencadeantes, fisiopatologia e aspectos funcionais da asma aguda

Crises asmáticas são usualmente desencadeadas por fatores ambientais. Os mais frequentes são os vírus respiratórios, mas cabe destacar o papel de outros agentes como alérgenos ambientais (domiciliares ou do ambiente externo), poluentes atmosféricos (material particulado, gases tóxicos, etc.), agentes ocupacionais, medicações, entre outros^{1,2,4,5,7,8}.

Muito embora haja variação no padrão de inflamação de acordo com o agente desencadeante, sabe-se que há, ao menos no que diz respeito aos vírus, mecanismos de susceptibilidade individual associados ao desencadeamento de crises^{7,8}.

Os principais vírus associados a exacerbações em pacientes asmáticos e suas principais características estão descritas na Tabela 1.

Tabela 1 - Principais vírus associados a exacerbações em asma

Vírus	Ácido nucleico	Tipo do ácido nucleico	Envoltório	Tamanho da partícula (nm¹)
Influenza	RNA	Simples segmentado negativa	Presente	80 a 120
Parainfluenza	RNA	Simples negativa	Presente	150 a 300
VSR²	RNA	Simples negativa	Presente	150 a 300
Adenovírus	DNA	Dupla	Ausente	70 a 90
Rinovírus	RNA	Simples positiva	Ausente	28 a 30
Coronavírus	RNA	Simples positiva	Presente	100 a 160
Metapneumovírus	RNA	Simples negativa	Presente	150 a 600
Bocavírus	DNA	Simples negativa	Ausente	22 a 28

¹Nanômetros²Vírus sincicial respiratórioFonte: Modificado de: Costa LC; 2014⁸.

Pacientes asmáticos e atópicos podem apresentar disfunção da barreira epitelial, o que pode facilitar a sensibilização a aeroalérgenos e a infecção por vírus respiratórios; estes últimos, por sua vez, também são capazes de induzir dano epitelial contribuindo para o desequilíbrio da homeostase imunológica do sistema respiratório. Vale destacar que infecções respiratórias ocasionam aumento da secreção de muco nas vias aéreas, mecanismo que é usualmente potencializado em pacientes asmáticos e pode contribuir para a formação de *plugs* mucosos que causam obstrução de pequenas vias aéreas, sendo um dos mecanismos associados ao distúrbio de ventilação perfusão que ocorre em vigência de crises asmáticas⁷⁻¹⁰.

Também foi observado que pacientes asmáticos ou atópicos, tanto adultos quanto crianças, podem apresentar deficiência na produção de interferon 1 (IFN-1) α e β e maior concentração de RNA viral após infecção por rinovírus, principal agente viral associado a exacerbações em pacientes asmáticos⁸⁻¹⁰. As infecções virais também podem induzir a produção de citocinas como a linfopoeitina tímica estromal, que promove a diferenciação das células linfoides inatas em padrão Th2, sugerindo que a interação entre os vírus e a inflamação alérgica das vias aéreas pode intensificar a resposta inflamatória de padrão Th2 e potencialmente reduzir a resposta antiviral^{8,11,12}.

Detalhes do processo imune envolvido na resposta aos vírus respiratórios e relação com a inflamação alérgica estão descritos na Figura 2.

Figura 2 - Processo imune envolvido na resposta aos vírus respiratórios e relação com a inflamação alérgica. Os vírus respiratórios ligam-se aos *toll-like receptors* (TLRs), infectando as células epiteliais brônquicas (*bronchial epithelial cells*, BECs). As BECs liberam INF-1, TNF α , IL-33, IL-25 e linfopoietina tímica estromal (*thymic stromal lymphopoietin*, TSLP), entre outras citocinas e quimiocinas. As células dendríticas (*dendritic cells*, DC) captam antígenos virais e estimulam células linfoides. A diminuição da produção de interferons observada em asmáticos permite maior replicação viral e observa-se também, com mediação da TSLP, um estímulo de linfócitos Th2, o que favorece a inflamação alérgica, hiper-reatividade brônquica, aumento na produção de muco e obstrução brônquica

Fonte: retirado e modificado de Costa LC; 2014. Publicado com autorização da autora⁸.

Clinicamente, as exacerbações são caracterizadas por episódios de tosse, sibilância, desconforto respiratório ou opressão torácica de graus variáveis. Os sintomas podem desenvolver-se de maneira aguda, em horas, ou subaguda, em um ou mais dias⁵.

Diversas alterações da mecânica respiratória contribuem para a progressão da crise asmática. Observa-se aumento da resistência das vias aéreas, não apenas em decorrência da diminuição de seu calibre pela constrição

da musculatura brônquica, mas também por edema e aumento de secreção no interior destas estruturas¹³.

Além destes fatores, o fluxo turbulento gerado pela passagem do ar em uma via aérea estreitada e parcialmente obstruída também representa fator importante no aumento do trabalho respiratório e no prejuízo à progressão do fluxo aéreo ao longo da árvore brônquica, principalmente nas porções mais periféricas e de menor calibre¹³.

Outro fator a ser destacado é que nos locais onde a pressão das vias aéreas torna-se menor que a pressão intrapleural, ocorre compressão brônquica, processo conhecido como compressão dinâmica das vias aéreas, fenômeno que se potencializa na expiração e é mais evidente naquelas de menor calibre¹³.

Além do descrito acima, a diminuição da complacência pulmonar, decorrente da ventilação em volumes mais altos e próximos da capacidade vital, também é fator importante no aumento do trabalho respiratório, contribuindo para o agravamento da crise e aumento do risco de fadiga da musculatura respiratória (Figura 3)^{1,4,5,13}.

Figura 3 - Aspectos funcionais da crise asmática

Distúrbio V/Q: distúrbio ventilação/perfusão

PaCO₂: pressão parcial de CO₂ no sangue arterial

PaO₂: pressão parcial de O₂ no sangue arterial

DC: débito cardíaco

Ao exame físico, notam-se sinais como tiragem de fúrcula, uso de musculatura acessória (tiragem intercostal ou subdiafragmática, contração dos músculos escalenos), fala entrecortada e sibilância mais comumente expiratória, mas frequentemente também inspiratória. Em casos graves, pode-se observar diminuição global dos murmúrios vesiculares devido à obstrução intensa^{1,2,4,5}.

1.2 Tratamento da asma aguda

O tratamento da asma aguda deve se iniciar pela avaliação da gravidade da crise (Quadro 1), de modo que a monitorização e as intervenções terapêuticas sejam iniciadas de modo apropriado, o mais brevemente possível.

Quadro 1 – Avaliação da gravidade da crise de asma

Exacerbação com ameaça à vida	<p>Qualquer um dos itens abaixo em criança com asma grave</p> <p>Sinais clínicos: tórax silencioso, cianose, esforço respiratório débil, hipotensão, fadiga, confusão mental</p> <p>$SpO_2^1 < 92\%$ - PFE² ou VEF₁³ < 33% predito</p>
Exacerbação grave	<p>Não consegue completar uma frase em uma respiração ou tão cansado que não consegue falar ou se alimentar</p> <p>$SpO_2 < 92\%$ - PFE ou VEF₁: 33 - 50%</p> <p>Pulso > 140 bpm⁴ 2-5 anos FR⁵ > 40 ipm⁶ 2-5 anos > 125 bpm > 5 anos > 30 ipm > 5 anos</p>
Exacerbação Moderada	<p>Fala frases. Uso moderado de musculatura acessória</p> <p>$SpO_2 \geq 92\%$ - PFE ou VEF₁ $\geq 50\%$</p> <p>Pulso ≤ 140 bpm 2-5 anos FR ≤ 40 ipm 2-5 anos ≤ 125 bpm > 5 anos ≤ 30 ipm > 5 anos</p>
Exacerbação leve	<p>Fala normal, dispneia apenas aos exercícios, sem uso de musculatura acessória, pulso e FR normais para a idade ou levemente aumentados</p> <p>PFE ou VEF₁ $\geq 70\%$ predito - $SpO_2 > 94\%$</p>

¹SpO₂: oximetria de pulso²PFE: pico de fluxo expiratório³VEF₁: volume expiratório forçado no primeiro segundo⁴bpm: batimentos por minuto⁵FR: frequência respiratória⁶ipm: incursões por minutoFonte: Modificado de *British guideline on the management of asthma*, 2014⁴.

Em crianças maiores, é possível realizar avaliações seriadas de função pulmonar através de medidas de VEF₁ (volume expiratório forçado no primeiro

segundo) ou pico de fluxo, mas eventualmente pode não haver disponibilidade de equipamentos de função pulmonar e não se deve atrasar intervenções terapêuticas para realizar este tipo de procedimento em situações de maior gravidade¹⁴.

1.2.1 Oxigênio

Há diversas maneiras de se oferecer oxigênio inalatório e o tipo de equipamento deve ser escolhido de acordo com a gravidade da crise e o grau de hipoxemia do paciente. Para pacientes com desconforto leve, pode-se lançar mão de cânulas nasais. Já no caso de desconforto respiratório moderado ou grave, são necessários dispositivos de alto fluxo como máscaras tipo Venturi, máscaras não reinalantes com reservatório ou ainda cateteres nasais de alto fluxo. O ideal, em crianças, é manter a saturação de oxigênio de ao menos 94%^{1,2,4,14,15}.

1.2.2 Broncodilatadores

Os broncodilatadores de curta duração via inalatória são fundamentais no manejo da asma aguda. Dentre as drogas, a que apresenta maior número de estudos na literatura é o salbutamol^{1,2,4,5,14}.

Os principais dispositivos utilizados para a oferta destes medicamentos são os inaladores pressurizados dosimetrados (IDMs) e os nebulizadores convencionais.

Adiante será descrito mais detalhadamente o papel dos broncodilatadores, particularmente o salbutamol, e dos dispositivos através dos quais podem ser administrados.

1.2.3 Corticosteroides

Os corticosteroides devem ser utilizados precocemente nas crises de intensidade moderada ou grave, pois proporcionam melhora da obstrução ao fluxo aéreo, diminuição das taxas de internação e menor possibilidade de recorrência da crise, sendo que não há diferença de tempo de ação e eficácia entre formulações orais como a prednisolona ou prednisona e uma formulação parenteral como a metilprednisolona. Pacientes em exacerbações leves que não apresentem resposta satisfatória aos broncodilatadores também podem se beneficiar do uso um corticoide sistêmico^{1,4,5,14,16,17}.

1.2.4 Brometo de ipratrópio

Em crises asmáticas moderadas e graves, o uso de repetidas doses de brometo de ipratrópio está associado a menores taxas de internação hospitalar, particularmente em pacientes com obstrução grave^{1,2,4,14,18,19}.

O benefício do seu uso é mais evidente nas duas primeiras horas e aparentemente o efeito é mais pronunciado quanto mais grave for a obstrução ao fluxo aéreo⁴.

1.2.5 Reavaliações seriadas

É obrigatória a reavaliação do paciente após as doses iniciais de broncodilatadores e corticosteroides, para que sejam tomadas decisões a respeito dos passos subsequentes do tratamento. Em casos graves, as reavaliações podem ser necessárias a cada 30 minutos, mas em situações extremas deve-se manter monitorização contínua.

Outras medicações podem ser consideradas no manejo avançado de crises asmáticas graves.

1.2.6 Sulfato de Magnésio

O sulfato de magnésio pode resultar em menores taxas de internação em pacientes com quadro inicialmente grave, asma quase fatal ou naqueles que continuam com obstrução intensa mesmo após a primeira hora de tratamento adequado^{1,4,20,21}. Deve-se ter cuidado especial com a infusão lenta da medicação, com monitorização cardíaca e de pressão arterial do paciente. Alguns estudos também sugerem que o sulfato de magnésio inalado pode ser útil no manejo da asma aguda^{1, 21}.

1.2.7 Heliox

A terapêutica com Heliox (mistura de hélio com oxigênio, na maioria das vezes com 60 a 70% de hélio), ou a oferta de salbutamol nebulizado através desta mistura, pode ser benéfica em casos graves, principalmente naqueles que não respondem à terapêutica habitual^{1,4,14,22}. O mecanismo de ação decorre de um fluxo menos turbulento gerado pela mistura gasosa, devido à menor densidade do hélio, melhorando a deposição pulmonar de medicações inaladas e reduzindo o trabalho respiratório.

1.2.8 Broncodilatadores intravenosos

Em pacientes graves, que não respondem à terapêutica inalatória ou com obstrução tão crítica que comprometa a inalação de broncodilatadores, pode-se lançar mão de broncodilatadores (salbutamol, terbutalina) por via intravenosa, na forma de *bolus* e eventualmente infusão contínua. Caso seja optado pela infusão contínua, recomenda-se monitorização do ritmo cardíaco e controle rigoroso do nível sérico de glicose e eletrólitos (principalmente potássio), preferencialmente em ambiente de terapia intensiva⁴.

1.2.9 Aminofilina

A aminofilina (ou teofilina), utilizada com frequência no passado, não é mais recomendada em crianças com asma aguda leve ou moderada. Pode-se, entretanto, considerar seu uso em crianças com exacerbações graves de asma não responsivas a doses máximas de broncodilatadores e corticosteroides, desde que o tratamento seja realizado com monitorização cardíaca contínua e em ambiente de terapia intensiva⁴. Como a aminofilina é uma droga de baixo índice terapêutico (níveis terapêuticos muito próximos dos níveis tóxicos), recomenda-se monitorar rigorosamente os níveis séricos da droga durante sua utilização⁴.

1.2.10 Ventilação não invasiva

Algumas pequenas séries de casos indicam que a ventilação não-invasiva (VNI) pode ser bem tolerada, com benefícios discretos e sem efeitos adversos significativos^{4,23,24}. O grande benefício da VNI é evitar a intubação orotraqueal e ventilação mecânica invasiva, procedimento de grande risco para situações de doenças pulmonares obstrutivas como bronquiolite e asma. Em estudo retrospectivo realizado na Austrália, os autores descrevem uma redução significativa da necessidade de intubação orotraqueal de crianças com bronquiolite viral aguda em decorrência do crescente uso da VNI na UTI pediátrica do serviço²⁵. O sucesso da VNI em situações de insuficiência respiratória aguda, entretanto, pode ser influenciado por questões como colaboração do paciente, nível de consciência adequado (para minimizar o risco de aspiração de conteúdo gástrico), uso de interfaces de tamanho e características adequadas, além de treinamento prévio da equipe²⁴.

1.2.11 Intubação orotraqueal e ventilação mecânica

As indicações de intubação orotraqueal e ventilação mecânica incluem coma, depressão do nível de consciência, apneia, hipercapnia persistente ou crescente e sinais de fadiga da musculatura respiratória. É importante atentar para os altos riscos de complicações da ventilação mecânica em pacientes asmáticos, decorrentes do aprisionamento aéreo e consequente redução da complacência pulmonar, resultando em síndromes de extravasamento aéreo como pneumotórax¹⁴. Neste sentido, recomenda-se evitar o uso de pressões elevadas, e uma estratégia interessante consiste na utilização de hipercapnia permissiva e hipoventilação controlada^{1,4,14}.

O emprego da técnica de sequência rápida de intubação, utilizando drogas para sedação, analgesia e paralisia muscular, facilita o processo e reduz o risco de complicações. Vale ressaltar que a cetamina é uma droga com efeitos sedativo, analgésico e broncodilatador, que podem ser de grande interesse no paciente com crise asmática². Por vezes, é necessária reposição volêmica em decorrência de possível hipotensão quando se inicia a ventilação com pressão positiva¹⁴.

1.3 Dispositivos inalatórios

No tratamento da asma, seja de manutenção ou no manejo de exacerbações, a terapêutica inalatória tem importância fundamental. Os dispositivos mais utilizados no manejo da asma são os inaladores de pó seco, os nebulizadores convencionais e os IDMs^{26,27}. Os inaladores de pó seco são adequados para pacientes maiores, principalmente acima de 8 anos, enquanto que os dois últimos podem ser utilizados em qualquer faixa etária²⁸.

Define-se um aerossol como um grupo de partículas sólidas ou líquidas que se encontra em suspensão em um gás. O tamanho das partículas do aerossol interfere diretamente da deposição pulmonar das drogas e normalmente partículas menores que 5 μm depositam-se nas vias aéreas distais^{29,30}. Já em pacientes com alguma doença pulmonar obstrutiva crônica, o tamanho das partículas que proporciona uma deposição pulmonar adequada gira em torno de 2-3 μm ³¹⁻³³.

1.4 Nebulizadores convencionais

Os nebulizadores convencionais foram durante décadas os únicos dispositivos inalatórios disponíveis. Atualmente, além de nebulizadores ultrassônicos e de jato, há dispositivos mais modernos e eficazes como os nebulizadores ativados pela respiração, os de rede vibratória e aqueles com desempenho melhorado pela respiração.

O mecanismo de funcionamento dos nebulizadores ultrassônicos se dá através da rápida vibração de um cristal piezelétrico que gera o aerossol liberado para o paciente. Normalmente, estes dispositivos tem baixa eficácia com baixa porcentagem de partículas de tamanho ideal e com o agravante do calor gerado pelo cristal poder desnaturar muitas medicações, particularmente proteínas³⁴.

Nos nebulizadores de jato, o aerossol é gerado através do princípio de Bernoulli. Neste mecanismo, o fluxo de ar ou oxigênio, ao passar através de um pequeno orifício, se expande, havendo queda brusca de sua pressão e grande aumento de sua velocidade. Pelo efeito Bernoulli, o líquido do reservatório de inalação é sugado e são gerados aerossóis. Pode-se obter gás comprimido através de cilindros pressurizados, redes de gás canalizado ou utilizando-se compressores elétricos^{29,30}.

Em sua maioria, nebulizadores a jato convencionais apresentam eficácia pouco satisfatória e fatores que influenciam o desempenho destes dispositivos incluem a marca do aparelho, o volume de solução utilizado além do fluxo e umidade do gás que alimenta o dispositivo. Como exemplo, pode-se citar que de cada 2.5 mg de salbutamol administrado em um nebulizador a jato, apenas 0.2 mg atingem as vias aéreas distais^{26,27,35-38}.

Nebulizadores com desempenho melhorado pela respiração, nebulizadores ativados pela respiração e os inaladores de partículas otimizadas (com tecnologia de rede vibratória) são mais modernos e eficazes, mas apresentam custos mais elevados de aquisição e manutenção^{39,40}.

De uma maneira geral, nebulizadores convencionais são volumosos, custosos, necessitam frequente limpeza e manutenção, geram desperdício de medicação, dispendem muito tempo para a administração de cada inalação e são particularmente susceptíveis à colonização bacteriana.

1.5 Inaladores pressurizados dosimetrados

Os IDMs são amplamente utilizados em todo o mundo, tanto para o tratamento de manutenção, quanto para o tratamento de resgate da asma (Figura 4)^{1,2,4,5,14,26,27,35}.

Figura 4 - Inaladores pressurizados dosimetrados

Fonte: retirado de Muchão FP; 2010. Publicado com autorização do autor⁴¹.

O IDM é um aparelho seguro, portátil, que oferece múltiplas doses reprodutíveis de determinada medicação e não depende de nenhuma fonte externa para seu funcionamento^{42,43}. Ele consiste de um reservatório que contém a droga em solução ou em suspensão com surfactantes, lubrificantes e propelentes a uma pressão de aproximadamente 3 atmosferas. Quando o reservatório é pressionado, uma quantidade de hidrofluoralcano (HFA) líquido contendo a droga é pressionada contra o ativador, onde a evaporação acontece. O gás resultante em alta pressão força as gotas remanescentes de propelente juntamente com gotas do excipiente e da droga através do orifício do ativador criando, então, a nuvem de aerossol. Esta nuvem consiste em um aerossol heterodisperso contendo uma variedade de partículas cujo tamanho varia de 1 a 35 μm , sendo que cerca de 40 a 50% destas encontram-se dentro da faixa que alcança porções distais da árvore traqueobrônquica ($< 5 \mu\text{m}$)^{37,42,43}.

1.6 Espaçadores

Espaçadores (Figuras 5 e 6) são peças tubulares nas quais em uma das extremidades se acopla o IDM e na outra há uma peça bucal (ideal para uso em

crianças que já possuem capacidade de manter a boca na peça bucal durante o uso), uma máscara (ideal para crianças até 4 anos) ou um conector para um sistema de ventilação mecânica. Com o aumento da distância entre a boca e o inalador proporcionada pelo espaçador, há uma diminuição da velocidade do aerossol veiculado e, como resultado, a deposição pulmonar das medicações aumenta em até duas vezes. Além disso, partículas maiores ficam retidas no espaçador, evitando sua deposição na orofaringe. É fato conhecido que resíduos de medicação que se depositam na orofaringe podem ser absorvidos sistemicamente, aumentando a possibilidade de efeitos colaterais, mais preocupantes no caso de corticosteroides inalatórios. Além disso, espaçadores facilitam o uso de IDMs em pacientes, especialmente lactentes e pré-escolares, que tem dificuldade de coordenar o início da inspiração com o disparo do dispositivo. Existem vários tipos disponíveis no mercado, que podem variar em volume (113 a 750ml), forma (cilindro, cone, pera, esfera), sistema de válvulas (desde espaçadores sem nenhuma até equipamentos com válvulas separadas para inspiração e expiração) e material (plástico, metal); há também espaçadores caseiros, feitos com garrafas plásticas lisas, que apresentam eficácia satisfatória^{27,37,43-45}.

Figura 5 – Espaçador de metal e máscaras

Fonte: retirado de Muchão FP; 2010. Publicado com autorização do autor⁴¹.

Figura 6 – Espaçadores plásticos

Fonte: retirado de Muchão FP; 2010. Publicado com autorização do autor⁴¹.

Espaçadores metálicos são preferíveis aos de material plástico por não ficarem carregados eletrostaticamente, reduzindo a adesão das partículas às paredes do espaçador e melhorando a oferta de medicação aos pacientes^{46, 47}. Como alternativa para diminuir o efeito eletrostático de espaçadores de plástico, deve-se higienizá-los periodicamente com uma solução de água e detergente líquido (intervalos de 7 a 15 dias). Recomenda-se ainda o uso preferencial de espaçadores valvulados. Deve-se escolher o espaçador de acordo com as características de cada paciente, mas espaçadores com volume em torno de 200 ml são adequados para a maioria dos pacientes na faixa etária pediátrica⁴⁸.

1.7 IDMs X nebulizadores

Diversos estudos compararam a oferta de broncodilatadores de curta duração via IDMs e espaçadores com nebulizadores para o tratamento da asma aguda.

Uma revisão de 6 destes estudos, incluindo um total de 491 pacientes menores de 5 anos com asma moderada ou grave, mostrou que uso de IDMs com espaçadores foi associado a menores taxas de internação hospitalar em comparação com o uso de nebulizadores (OR, *odds ratio*=0.42; intervalo de confiança, IC, 95%, 0.24–0.72; $p=0.002$). O número necessário para tratamento (NNT) foi de 10, indicando que 10 crianças necessitariam ser tratadas através de IDMs com espaçadores para evitar uma internação (NNT=10, IC 95%, 6–26). A melhora nos escores de gravidade da crise também foi significativamente maior nos pacientes que receberam broncodilatadores através de IDMs com espaçadores (diferença na mediana padrão=-0.44; IC 95%, -0.68 a -0.20, $p=0.0003$)⁴⁹.

Cates e cols revisaram estudos com a comparação de uso broncodilatadores via IDMs ou nebulizadores no tratamento da asma aguda em adultos e crianças maiores de 2 anos. Foram incluídos 15 estudos randomizados e controlados em crianças, com um total de 1.879 pacientes. Em crianças, não houve diferenças nas taxas de internação hospitalar, mas pacientes tratados com IDMs e espaçadores ficaram significativamente menos tempo na sala de emergência (diferença de mediana=-33.5 min; IC 95%, -43.3 a -23.7, $p<0.00001$), apresentaram menores aumentos na frequência cardíaca (diferença de mediana=-5.41; IC 95%, -8.34 a -2.48, $p=0.0003$) e menor ocorrência de tremores (risco relativo=0.64; IC 95%, 0.44 a 0.95). Não houve diferenças em valores de pico de fluxo expiratório e VEF₁ após 30 minutos ou ao final dos estudos entre os grupos³⁸.

Em termos de custos, o uso de IDMs é mais vantajoso que o uso de nebulizadores.

Um estudo canadense projetou os custos do tratamento de crises asmáticas em crianças através dos dois métodos citados. A conclusão do estudo foi que a o uso de IDMs com espaçadores ao invés de nebulizadores poderia gerar uma economia de até 154.95 dólares canadenses por paciente⁵⁰.

Já um estudo norte americano prospectivo, duplo-cego e randomizado, controlado com placebo, randomizou pacientes adultos com asma aguda em 2 grupos. Pacientes do grupo IDM receberam salbutamol através de IDM com espaçadores e placebo via nebulização, enquanto que, no grupo nebulizador, o salbutamol foi oferecido através de nebulização e o placebo, via IDM. Foram randomizados 29 pacientes em cada grupo. Não houve diferenças entre os grupos em termos de melhora de pico de fluxo expiratório e de escores clínicos,

mas o custo do tratamento foi significativamente menor no grupo IDM, com mediana de 10.11 dólares (intervalo interquartil, IQR, 10.03 a 10.28) versus 18.26 dólares (IQR, 9.88 a 22.45) nos grupos IDM e nebulizador respectivamente ($p=0.001$)⁵¹.

1.8 Broncodilatadores

Os agonistas dos receptores beta-adrenérgicos são os broncodilatadores mais usados no tratamento da asma. Os beta-2 agonistas podem ser classificados como broncodilatadores de ação curta ou de ação prolongada (Tabela 2).

Tabela 2 - Atividade intrínseca e início de ação dos beta-agonistas. Estudo em brônquios humanos isolados

Beta-agonista	Grau de atividade (relativo à isoprenalina)	Início de ação (minutos)
Formoterol	208	2.14
Fenoterol	5.1	3.52
Salmeterol	1.4	6.4
Salbutamol	0.64	1.9
Terbutalina	0.14	1.33

Fonte: retirado e adaptado de Naline E; 1994 e de Campos LEM; 2000^{52,53}.

A via preferencial de utilização destas drogas é a inalatória, visto que a ação direta nos receptores localizados na musculatura lisa das vias aéreas

proporciona maior eficácia com menos efeitos colaterais quando comparada à administração sistêmica^{1,2,4,5,14,41,53}. Os broncodilatadores de ação curta são fundamentais no manejo da asma aguda, já os de ação prolongada (salmeterol e formoterol, por exemplo) são normalmente utilizados no tratamento de manutenção, muito embora o formoterol, por ter início de ação rápido, também possa ser utilizado no manejo de exacerbações em asmáticos^{1,2,4,5,14,53}.

Como exemplos de broncodilatadores de ação curta pode-se citar o salbutamol, o fenoterol e a terbutalina. O salbutamol é amplamente utilizado ao redor do mundo, tem ótimo perfil de segurança, visto que possui elevada seletividade ao receptor beta-2 (ADRB2) e é a droga mais citada por diversos consensos para o tratamento da asma aguda^{1,2,4,5,14}.

O salbutamol é administrado sob a fórmula R,S-salbutamol, sendo um eutômero farmacologicamente ativo (R-salbutamol) e um distômero inativo (S-salbutamol)⁵⁴. O efeito broncodilatador, quando administrado pela via inalatória, tem início em poucos minutos e dura de 4 a 6 horas.

1.9 ADRB2 e mecanismo de ação dos broncodilatadores

O ADRB2 é um membro da família dos sete receptores transmembrana e é composto de 413 de aminoácidos com cerca de 46.500 daltons (Figura 7). Os receptores beta-adrenérgicos dos tipos 1 e 3 localizam-se respectivamente nos músculo cardíaco e tecido adiposo, já o ADRB2 localiza-se preferencialmente no músculo liso das vias aéreas, podendo ser identificado também em outras células pulmonares tais como mastócitos, células epiteliais, endoteliais e pneumócitos tipo II. A concentração destes receptores tende a aumentar quanto maior a geração das vias aéreas, com maior concentração naquelas de pequeno calibre⁵⁵.

Várias medições indicam que a densidade pulmonar do ADRB2 nos pulmões gira em torno de 10.9 ± 1.9 picomoles/g de tecido, comparado com 8.8 ± 2.3 picomoles/g de receptores beta-adrenérgicos no tecido cardíaco⁵⁶. Não há diferenças de densidade do ADRB2 entre asmáticos e indivíduos sem asma, mas foi descrita uma relação inversa entre valores de VEF₁ (em % do predito) e a densidade deste receptor⁵⁶.

Figura 7 - Estrutura do ADRB2

Fonte: modificado de Johnson M, 1998⁵⁵.

O ADRB2 é encontrado nas formas ativada e inativada e, em situações normais, estas formas encontram-se em equilíbrio, com predomínio da forma inativada. A ação broncodilatadora dos beta-agonistas se dá através da ligação ao ADRB2, levando à ativação da adenilato ciclase e consequente produção intracelular de adenosina monofosfato cíclico (AMPc), como mostra a Figura 8⁵⁵.

Na forma ativada, o receptor é associado à proteína trimérica G_s (que consiste das subunidades α , β e γ) juntamente com uma molécula de guanosina trifosfato (GTP) e é através da subunidade α que o receptor é acoplado à adenilato ciclase. A substituição de GTP por guanosina difosfato (GDP) leva à conversão de adenosina trifosfato (ATP) em AMPc pela adenilato ciclase; o AMPc, por sua vez, ativa a proteína quinase A, através da liberação de sua unidade catalítica, causando a fosforilação de proteínas alvo e o relaxamento das fibras do músculo liso brônquico. O AMPc inibe a liberação de cálcio dos depósitos intracelulares e reduz o influxo de cálcio através da membrana celular, auxiliando o relaxamento da musculatura lisa e resultando em broncodilatação. A substituição de GTP por GDP reduz de maneira importante a afinidade da subunidade α da proteína G pelo ADRB2, causando sua dissociação e retorno à situação de inatividade. É provável que um aspecto importante dos efeitos dos beta-agonistas ocorra através da ligação e estabilização temporária do ADRB2 em seu estado ativado. A conversão da forma inativada para a ativada do ADRB2 também ocorre de forma espontânea, na ausência de broncodilatadores, em um nível basal de atividade. O papel dos broncodilatadores, neste cenário, seria o de amplificar este baixo nível de atividade^{55,57}.

Figura 8 - Mecanismo de ação dos broncodilatadores
 Fonte: modificado de Johnson M, 1998⁵⁵.

Há uma preocupação em relação ao uso crônico de broncodilatadores de curta duração. Estudos em animais evidenciaram que, em modelos experimentais de asma, o uso crônico pode ser associado a mudanças morfológicas das vias aéreas e hiper-responsividade brônquica^{58,59}. De forma semelhante, em humanos, estudos indicaram que o uso regular de broncodilatadores pode estar associado a piores desfechos no controle da asma⁶⁰⁻⁶³.

Dentro deste contexto, é importante mencionar o mecanismo de controle existente em sistemas de receptores transmembrana como o ADRB2, que tem por objetivo evitar hiperestimulação do mesmo frente à exposição excessiva ao agonista. Após alguns minutos de exposição a um beta-agonista, observa-se a

fosforilação do receptor, que interfere com seu acoplamento com a proteína G. Quando há exposição mais prolongada ao agonista, os receptores são internalizados para uma região abaixo da superfície celular e, em situações de continuidade de exposição, ocorre diminuição do número de receptores na membrana por redução ou supressão de sua síntese⁶⁴.

1.10 Doses recomendadas de salbutamol na crise asmática

A dose habitual de salbutamol nebulizado é de 0.15-0.2 mg/kg e nos diversos estudos que compararam os dois métodos, a proporção da dose oferecida via IDMs em relação à oferecida via nebulizadores variou de 1:2 a 1:10, existindo muita controvérsia de qual seria a equivalência ideal^{38,49,65-70}. Para crises leves de asma, doses menores como 200 mcg por aplicação podem ser suficientes, já para crises moderadas ou graves, doses mais elevadas foram estudadas^{65,71}.

Segundo o *British Guideline on the Management of Asthma*, crianças maiores que dois anos em exacerbação aguda de asma poderiam receber, mesmo em domicílio, 2 jatos (200 mcg) de salbutamol via IDM com espaçador a cada dois minutos, chegando a 10 jatos. Esta diretriz enfatiza a necessidade de individualizar as doses de broncodilatadores de acordo com a gravidade da crise e da resposta do paciente, sendo que em ambiente hospitalar, pacientes com exacerbações leves deveriam receber 2 a 4 jatos de salbutamol a cada 10 a 20 minutos e em crianças com crises graves, cada dose poderia ser de até 10 jatos²⁴. Até maio de 2014, o GINA recomendava a dose de 2 jatos de salbutamol por aplicação em crianças menores que 5 anos e a dose de 2 a 4 jatos em exacerbações leves a moderadas em adultos¹.

Quando se procura definir a dose ideal de um broncodilatador na faixa etária pediátrica, vários fatores devem ser levados em consideração, como eficácia da droga e risco de efeitos colaterais. Para beta-agonistas, o risco de efeitos colaterais é mais relacionado ao pico de concentração da droga. Estes efeitos são mediados por receptores extrapulmonares e incluem principalmente tremores, hipocalcemia, hiperglicemia, taquicardia e possíveis distúrbios de ritmo cardíaco.

Um estudo que avaliou a farmacocinética do salbutamol inalado em 58 crianças de 3 a 16 anos mostrou que uma mesma dose de 400 mcg gerou concentrações séricas máximas inversamente proporcionais ao peso da criança, porém quando esta concentração foi ajustada para a dose inalada em mcg/kg de peso, observou-se uma correlação positiva entre a concentração ajustada e a idade da criança⁷². Este estudo sugere, portanto, que ao se usar uma dose nominal fixa de salbutamol para crianças de diferentes idades e pesos, pode-se atingir concentrações séricas maiores em crianças menores, ao passo que, fixando-se uma dose em mcg/kg de peso, corre-se o risco de atingir-se dosagens terapêuticas abaixo do ideal em pacientes mais jovens. Ainda segundo os autores, a quantidade de droga que poderia efetivamente se depositar nos pulmões de crianças de 5 anos, fixando-se uma dosagem em mcg/kg, seria 50% menor que em crianças de 15 anos. Isto pode ser explicado, em parte, pelo menor volume corrente das crianças mais jovens, resultando em uma diminuição da deposição pulmonar da droga inalada⁷².

Levando-se em consideração a necessidade de se individualizar as doses de broncodilatadores de acordo com a gravidade das crises e lembrando que, em crianças menores, poderia ser necessário o uso de doses relativamente

maiores em mcg/kg do que as usadas em crianças mais velhas, a proposta deste estudo foi avaliar um novo regime de dosagem do salbutamol via IDM com espaçador.

1.11 Hipóteses

As hipóteses deste estudo foram:

- I. Pacientes em vigência de crises de sibilância moderadas ou graves necessitam doses de salbutamol maiores que as até recentemente recomendadas pelo GINA.
- II. Doses maiores de salbutamol são seguras para crianças com idade igual ou superior a dois anos de idade.

2 OBJETIVOS

2 OBJETIVOS

2.1 Objetivo primário

O objetivo primário do estudo foi observar o efeito da administração de doses maiores de salbutamol, administrado via IDM com espaçador, com as dosagens até recentemente recomendadas pelo GINA.

2.2 Objetivos específicos

I. Avaliar a eficácia (principalmente tempo de permanência na sala de emergência e taxas de internação hospitalar) de um regime de doses maiores de salbutamol em comparação com as até recentemente recomendadas pelo GINA;

II. Verificar a segurança destas dosagens de salbutamol através do monitoramento de possíveis efeitos colaterais e dos níveis plasmáticos desta droga.

3 MÉTODOS

3 MÉTODOS

Tratou-se de um estudo prospectivo, randomizado, duplo-cego e controlado para comparação da eficácia e segurança de dois esquemas de tratamento para crises de sibilância moderadas ou graves em pacientes pediátricos. Participaram os pacientes em vigência de crise de sibilância moderada ou grave atendidos em Unidades de Pronto Atendimento de três centros na cidade de São Paulo: Serviço de Consultas de Urgência e Triagem (pronto-socorro infantil) do Instituto da Criança do Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo, unidade de pronto-atendimento infantil da AMA da Vila Prel e pronto-socorro do Hospital Municipal Moisés Deustch.

3.1 Critérios de Inclusão:

1. Idade entre 2 e 17 anos;
2. Histórico de dois ou mais episódios prévios de sibilância tratados com broncodilatadores;
3. Crise de sibilância moderada ou grave, definida pelo escore PRAM (*Pediatric Respiratory Assessment Measure*) ≥ 5 (Quadro 2)⁷³.

3.2 Critérios de exclusão:

1. Doenças crônicas pré-existentes como displasia broncopulmonar, fibrose cística, bronquiolite obliterante ou qualquer outra doença pulmonar ou cardiovascular crônica;
2. Quadro clínico inicial indicando suporte ventilatório imediato, broncodilatadores via subcutânea ou intravenosa
3. Rebaixamento do nível de consciência;

4. Uso de algum beta-agonista nas quatro horas anteriores à chegada;
5. Uso de corticosteroides sistêmicos nas últimas 24h.

Quadro 2 - Escore PRAM (*Pediatric Respiratory Assessment Measure*)⁷³

Sinais	0	1	2	3
Tiragem de fúrcula	Ausente		Presente	
Contração dos músculos escalenos	Ausente		Presente	
Entrada de ar	Normal	Diminuída nas bases	Difusamente diminuída	Mínima/ausente
Sibilos	Ausentes	Expiratórios	Inspiratórios e expiratórios	Audíveis sem estetoscópio/ Tórax silencioso com mínima entrada de ar
Saturação de oxigênio	≥ 95%	92-94%	< 92%	

O protocolo do estudo pode ser visualizado na Figura 9.

Idade entre 2 e 17 anos: Crise de sibilância aguda moderada ou grave
(Escore PRAM ≥ 5)

Avaliação clínica inicial:

Estado geral, escore PRAM, frequência respiratória (FR), frequência cardíaca (FC), medida de VEF₁, eletrocardiograma (ECG), análise dos níveis séricos de potássio, pH, bicarbonato, glicose e salbutamol

RANDOMIZAÇÃO (tratamento na 1ª hora)

Grupo estudo

Peso	Dose de salbutamol
≤ 15 Kg	900 μ g
$>15 - 20$ Kg	1200 μ g
$>20 - 25$ Kg	1500 μ g
>25 kg	1800 μ g

Grupo controle

Peso	Dose de salbutamol
Até 25 Kg	600 μ g
>25 kg	1200 μ g

Após 1 hora:

Estado geral, escore PRAM, FR, FC, medida de VEF₁

Após 4 horas, mantido PRAM ≥ 4 ou oximetria de pulso $< 92\%$:

Admissão hospitalar, ECG, análise dos níveis séricos de potássio, pH, bicarbonato, glicose e salbutamol

Figura 9 - Desenho do estudo

VEF₁: Volume expiratório forçado no primeiro segundo

Os pacientes foram randomicamente alocados (de acordo com uma lista gerada por computador) para um dos grupos listados no Quadro 3. A randomização dos envelopes contendo os frascos de salbutamol foi realizada por um médico não participante do estudo e guardada em um arquivo de Excel, aberto apenas após o término da inclusão de pacientes. Cada participante recebeu um envelope pré-numerado contendo os IDMs A e B que alocou os pacientes nos grupos estudo ou controle. Pacientes do grupo estudo receberam doses cumulativas de salbutamol (Aerodini®, Teuto, Anápolis, GO, Brasil) de ambos os IDMs. Pacientes do grupo controle receberam salbutamol apenas do IDM A, enquanto o IDM B tinha sua saída sempre vedada. Foi utilizado um espaçador metálico e opaco (*Vortex®*, PARI Respiratory Equipment, Midlothian, VA, USA), não tendo sido possível para o paciente, para o profissional que aplicou a medicação ou para o médico assistente, distinguir em qual grupo o paciente foi alocado. O número total de jatos dos IDMs A e B foi idêntico em ambos os grupos, conforme demonstrado no Quadro 3. Para todos os pacientes, a manobra inalatória foi de dez incursões respiratórias acopladas ao espaçador, utilizando-se uma máscara facial em crianças menores de 4 anos e a peça bucal nos maiores. A manobra de inspiração lenta e profunda seguida de pausa inspiratória de 10 segundos foi evitada pois os pacientes apresentavam desconforto respiratório.

Quadro 3 – Número de jatos e dose total de salbutamol recebidos por cada paciente durante a primeira hora de tratamento. O número total de jatos na primeira hora foi dividido em três etapas com intervalo de 20 minutos (exemplo: 9 jatos na primeira hora: 3 aplicações de 3 jatos a cada 20 minutos)

Dose total de salbutamol (mcg) administrada na primeira hora			
Peso (Kg)	Número total de jatos na primeira hora	GRUPO ESTUDO IDM A: salbutamol IDM B: salbutamol	GRUPO CONTROLE IDM A: salbutamol IDM B: selado
≤15	IDM A: 6 jatos IDM B: 3 jatos Total: 9 jatos	900 mcg	600 mcg
>15-20	IDM A: 6 jatos IDM B: 6 jatos Total: 12 jatos	1200 mcg	600 mcg
>20-25	IDM A: 6 jatos IDM B: 9 jatos Total: 15 jatos	1500 mcg	600 mcg
>25	IDM A: 12 jatos IDM B: 6 jatos Total: 18 jatos	1800 mcg	1200 mcg

Todos os pacientes receberem prednisolona via oral ou metilprednisolona via intramuscular ou intravenosa na dose de 2mg/kg (máximo de 60 mg) e brometo de ipratrópio 20mcg/jato via IDM com espaçador, 80 mcg para crianças menores de 12 anos e 160 mcg para aqueles com 12 anos ou mais, três vezes dentro da primeira hora (exemplo, criança de 10 anos recebeu 4 jatos de ipratrópio 3 vezes com intervalo de 20 minutos na primeira hora).

Antes do início do tratamento, na avaliação inicial (tempo inicial), foram registrados o escore PRAM, a frequência respiratória (FR) em incursões por minuto (ipm) e cardíaca (FC) em batimentos por minuto (bpm) e oximetria de pulso (SpO₂). Um eletrocardiograma (Wincardio, Micromed, Joinvile, SC, Brasil) de 4 derivações (membros superiores e inferiores) foi realizado e foi puncionado acesso venoso para coleta de sangue (dosagem de níveis séricos de potássio, glicose, gasometria venosa e níveis plasmáticos de salbutamol). O cateter

venoso foi mantido para futuras coletas. Foi obtido um lavado nasal através da instilação de 5 ml de soro fisiológico em uma narina do paciente seguida de aspiração nasal, sendo as amostras armazenadas para futuros estudos de pesquisa viral. As amostras de sangue também foram armazenadas para avaliação posterior de genética do ADRB2.

Nos pacientes com idade superior a 6 anos e estatura >110 cm, houve ainda a tentativa de se realizar manobra de espirometria. Os testes foram realizados por uma fisioterapeuta ou enfermeira treinada, utilizando-se um espirômetro KoKo modelo 313106 (*nSpire Health, Longmont, CO, EUA*). Foi registrada a melhor combinação de valores de capacidade vital forçada (CVF) e VEF₁ em três tentativas e os valores de referência utilizados foram os de Crapo, 1981 e Polgar Peds, 1976.

Os pacientes foram reavaliados após uma hora e então, a cada 30 minutos até o momento da alta ou internação (tempo final). Internação hospitalar foi definida como a necessidade de permanecer na sala de emergência por mais de 4 horas em decorrência de falha em se atingir os critérios de alta (escore PRAM score ≤ 3 e SpO₂ $\geq 92\%$). O médico assistente de cada paciente definiu a necessidade de terapêuticas adicionais após a primeira hora, porém cada dose individual de salbutamol ou ipratrópio deveria ser idêntica a cada dose individual (em número de jatos) oferecida dentro da primeira hora (exemplo, se o paciente recebeu na primeira hora 2 jatos do IDM A, 1 jato do IDM B e 4 jatos de ipratrópio 3 vezes com intervalo de 20 minutos, cada dose de salbutamol após a primeira hora deveria ser dada na forma de 2 jatos do IDM A e 1 jato do IDM B e no caso do ipratrópio, 4 jatos por dose).

A espirometria foi repetida após uma hora e o escore PRAM, SpO₂, FC e FR avaliadas após uma hora e depois subsequentemente a cada 30 minutos até o tempo final (momento da alta ou internação, conforme descrito acima). A amostra de sangue foi recoletada (mesmas análises do tempo inicial) e o ECG repetido no tempo final. Os impressos utilizados na coleta de dados estão nos Anexos A, B, C e D.

Os desfechos principais do estudo foram o tempo de permanência na sala de emergência para os pacientes não internados e a necessidade ou não de internação. Os desfechos secundários foram: mudança no VEF₁ após uma hora, mudanças no escore PRAM, na SpO₂ e na FR após uma hora e no tempo final e a necessidade de tratamentos adicionais após a primeira hora.

Os desfechos de segurança incluíram mudanças nos níveis séricos de potássio, glicose, bicarbonato e pH em relação ao tempo inicial, bem como possíveis anormalidade no ECG, níveis plasmáticos de salbutamol, mudanças na frequência cardíaca e presença ou ausência de tremores, os dois últimos após uma hora e no tempo final. Os tremores foram avaliados como presentes ou ausentes (sim/não) através de avaliação visual pelo médico assistente. Os eletrocardiogramas foram avaliados pelos pneumologistas pediátricos responsáveis pelo estudo.

3.3 Determinação dos níveis plasmáticos de salbutamol

As análises de níveis plasmáticos de salbutamol foram realizadas no Centro de Espectrometria de Massas Aplicada do IPEN (Instituto de Pesquisas Energéticas e Nucleares) da USP. O composto salbutamol foi extraído do plasma por precipitação de proteínas utilizando o solvente acetonitrila. O composto extraído foi analisado por CLAE (Cromatografia Líquida de Alta Eficiência) em

um equipamento Agilent 1260 (*Agilent Technologies, Santa Clara, CA, EUA*), associado a um detector de espectrometria de massas do tipo triploquadrupolo EM/EM (3200QTRAP, *AB Sciex, Framingham, MA, EUA*) e utilizando a fonte de ionização Electrospray no modo positivo e “Multiple Reaction Monitoring” (MRM).

O limite de detecção do método para salbutamol, ou seja, a quantidade mínima do composto que pôde ser detectada com confiabilidade, foi de 0.23 ng/ml. Resultados negativos ou abaixo deste valor foram reportados como < LD (abaixo do Limite de Detecção). Já o limite de quantificação do método para salbutamol, ou seja, a quantidade mínima do composto que pôde ser quantificada com confiabilidade, foi de 0.78 ng/ml. Resultados abaixo deste valor foram reportados, entretanto não há segurança quanto à precisão e exatidão neste nível de concentração mensurado.

3.4 Análise estatística

Calculou-se uma amostra de 124 pacientes (62 em cada grupo) para demonstrar uma diferença de 30 minutos no tempo de permanência hospitalar entre os dois grupos, partindo da premissa que o tempo médio de permanência de pacientes com este tipo de apresentação seria de 90 a 150 minutos. Este número conferiria um poder de 80% de detectar uma diferença de tempo de permanência de 30 minutos entre os grupos.

Para a análise de variáveis qualitativas foram utilizados os testes de quiquadrado ou teste exato de Fisher. Para variáveis quantitativas, nos casos em que havia distribuição normal, foi utilizado o teste T de comparação de médias e para variáveis com distribuição assimétrica, teste de Mann Whitney. Nas situações em que houve múltiplas medidas ao longo do tempo, optou-se por ANOVA com medidas repetidas.

Para se estudar correlações entre duas variáveis, utilizou-se o teste de correlação de Spearman. O nível de significância adotado foi de alfa de 0.05. O programa utilizado foi SPSS versão 20.0 (IBM, *Armonk*, NY, EUA).

3.5 Aspectos éticos

Os pais ou responsáveis de cada paciente assinaram um termo de consentimento livre e esclarecido e os pacientes com 12 anos ou mais assinaram um termo de assentimento para inclusão no estudo (Anexos E e F). O protocolo foi aprovado pelos Comitês de Ética em Pesquisa de cada uma das instituições envolvidas (Anexos G, H e I):

- Centro: Serviço de Consultas de Urgência e Triagem do Instituto da Criança (pronto-socorro infantil) - Comitê de Ética em Pesquisa do Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo.
- Centro: AMA – Vila Prel e Hospital Municipal Moisés Deustch – M’Boi Mirim - (administrados em regime de Organização Social pelo Hospital Israelita Albert Einstein junto à Secretaria Municipal de Saúde de São Paulo) - Comitê de Ética do Hospital Israelita Albert Einstein e Comitê de Ética da Secretaria Municipal de Saúde de São Paulo.
- Centro de Pesquisa Experimental - Instituto de Ensino e Pesquisa, Hospital Israelita Albert Einstein - Comitê de Ética em Pesquisa do Hospital Israelita Albert Einstein.

O estudo foi registrado na plataforma norte-americana *Clinical Trials* (NCT01323010).

Este estudo recebeu suporte financeiro da FAPESP (Fundação de Amparo à Pesquisa do Estado de São Paulo). Apoio número: 2010/14848-3.

4 RESULTADOS

4 RESULTADOS

Foram incluídos 119 pacientes, 60 no grupo estudo e 59 no controle. O fluxograma do andamento do estudo está representado na Figura 10.

Figura 10 -. Fluxograma do estudo

Os grupos foram comparáveis, isto é, não houve diferença estatisticamente significativa entre eles no que diz respeito à etnia, idade, peso

e estatura (esta última mensurada apenas em crianças que tentaram fazer espirometria, Tabela 3).

Os grupos também apresentaram homogeneidade quanto aos dados clínicos iniciais, visto que não houve diferença estatisticamente significativa no que diz respeito à FC, FR, VEF₁, SpO₂ e escore PRAM no tempo inicial (pré-tratamento). Houve predomínio de crianças na faixa etária até 10 anos de idade (Gráfico 1).

Tabela 3 - Caracterização dos grupos na avaliação inicial

Variáveis	Grupo		p-valor
	Estudo (n=60)	Controle (n=59)	
CARACTERÍSTICAS DEMOGRÁFICAS			
Idade (anos). Média ±desvio padrão	6.68 ±3.38	6.42 ±3.74	0.695
Peso (kg). Média ±desvio padrão	25.86 ±12.21	24.92 ±14.73	0.707
Estatura¹. Média ±desvio padrão	135.5 ±18.46	136.9 ±18.53	0.799
Etnia - n (%)			0.568
Brancos	16 (27.5%)	12 (23.5%)	
Negros	3 (7.8%)	5 (9.8%)	
Pardos	32 (64.7%)	34 (66.7%)	

¹Estatura – grupo estudo, n=22. Grupo controle, n=22

Gráfico 1 - Distribuição dos pacientes por faixa etária (n=119)

4.1 Desfechos de eficácia

Com relação aos desfechos principais, não houve diferença quanto ao tempo de permanência na sala de emergência para os não internados (Tabela 4) e também não houve diferença significativa no número de internações hospitalares entre os dois grupos: 8 no grupo controle (13.6%) versus 11 no grupo estudo (18.3%), $p=0.477$.

Tabela 4 - Taxas de internação e tempo de permanência na sala de emergência nos dois grupos

Variáveis	Grupo		p-valor
	Estudo (n=60)	Controle (n=59)	
Internações totais (%)	11 (18.3)	8 (13.6)	0.477
Tempo na sala de emergência em horas - mediana	1	1	0.552

O comportamento dos parâmetros clínicos (valores de VEF₁, SpO₂, FR e escore PRAM) nos tempos inicial, uma hora e final são apresentados nas Tabelas 5 a 8 e Gráficos 2 a 5. Tanto no grupo estudo quanto no controle, foram detectados aumentos significativos no VEF₁ após uma hora em relação ao tempo inicial, sem diferença entre os grupos nos dois momentos de avaliação (Tabela 5, Gráfico 2).

Tabela 5 - Valores de função pulmonar e mudanças após 1 hora

		Estudo	Controle	Valor - p
		N=12	N=18	Comparação entre os grupos
CVF ¹ - % predito	Inicial	57.17 ±15.92	52.42 ±22.25	0.50
média ±desvio padrão	1 h	68.50 ±20.89	61.83 ±24.57	0.43
	Diferença	11.33 ±18.11	9.42 ±18.69	0.78
(valor-p - 1h x inicial)		(0.02)	(0.11)	
VEF ₁ ² - % predito	Inicial	40.56 ±12.96	37.42 ±16.69	0.56
média ±desvio padrão	1 h	55.22 ±20.72	48.75 ±25.25	0.32
	Diferença	14.67 ±16.62	11.3 ±15.62	0.59
(valor-p - 1h x inicial)		(0.002)	(0.03)	
VEF ₁ /CVF	Inicial	0.68 ±0.17	0.69 ±0.14	0.77
valor absoluto	1 h	0.75 ±0.15	0.71 ±0.17	0.48
média ±desvio padrão	Diferença	0.70 ±0.10	0.20 ±0.17	0.24
(valor-p - 1h x inicial)		(0.006)	(0.77)	

¹Capacidade vital forçada²Volume expiratório forçado no primeiro segundo

Gráfico 2 - Alterações de VEF₁ após o tratamento ministrado na primeira hora do estudo

Houve uma diminuição significativa do escore PRAM em ambos os grupos após uma hora, que se manteve significativa no tempo final. Entre os grupos, porém, não houve diferenças significativas nos três momentos de avaliação (inicial, uma hora e final), conforme mostram a Tabela 6 e o Gráfico 3.

Tabela 6 - Valores de escore PRAM ao longo do tempo

PRAM mediana (p25-p75)	Grupo		p-valor comparação entre os grupos
	Estudo (n=60)	Controle (n=59)	
Inicial	7 (6-8)	7 (6-8)	0.9013
1 hora	2 (1-5)	3 (2-6)	0.2213
Final	2 (1-3)	2.5 (1-3)	0.1082
p-valor - comparações intra-grupo¹			
Inicial x 1 hora	<0.001	<0.001	
Final x 1 hora	<0.001	<0.001	
Final x Inicial	<0.001	<0.001	

¹Comparações entre os momentos de avaliação dentro de cada grupo

Gráfico 3 - Alterações de escore PRAM ao longo do tempo

Em ambos os grupos, houve aumento significativo da SpO₂ após uma hora, que permaneceu elevada no momento final em relação ao tempo inicial. No grupo estudo, um aumento significativo também foi observado no momento

final em comparação à avaliação de uma hora, o que não foi detectado no grupo controle (Tabela 7 e gráfico 4).

Tabela 7 - Valores de oximetria de pulso ao longo do tempo

SpO ₂ (%) média ±desvio padrão	Grupo		p-valor comparação entre os grupos
	Estudo (n=60)	Controle (n=59)	
Inicial	92.63 ±2.72	93.41 ±2.46	0.108
1 hora	94.17 ±2.40	94.80 ±2.70	0.186
Final	94.76 ±2.01	95 ±2.56	0.580
p-valor - comparações intra-grupo¹			
Inicial x 1 hora	<0.001	<0.001	
Final x 1 hora	0.010	>0.999	
Final x Inicial	<0.001	<0.001	

¹Comparações entre os momentos de avaliação dentro de cada grupo

Gráfico 4 - Alterações de oximetria de pulso ao longo do tempo

Apesar de ter sido observada nos dois grupos uma queda da frequência respiratória após 1 hora em relação ao tempo inicial, esta diferença foi significativa apenas no grupo controle. Nos dois grupos, a média de FR observada ao final do estudo foi significativamente menor do que na avaliação inicial (Tabela 8 e Gráfico 5).

Tabela 8 - Valores de frequência respiratória ao longo do tempo

Frequência Respiratória (ipm) média $\pm$ desvio padrão	Grupo		p-valor comparação entre os grupos
	Estudo (n=60)	Controle (n=59)	
Inicial	31.51 $\pm$ 10.93	32.69 $\pm$ 8.89	0.541
1 hora	29.43 $\pm$ 7.51	28.38 $\pm$ 8.34	0.499
Final	28.59 $\pm$ 7.52	26.93 $\pm$ 6.12	0.214
p-valor - comparações intra-grupo¹			
Inicial x 1 hora	0.138	<0.001	
Final x 1 hora	0.538	0.051	
Final x Inicial	0.017	<0.001	

¹Comparações entre os momentos de avaliação dentro de cada grupo

Gráfico 5 - Alterações de frequência respiratória ao longo do tempo

Em todos os parâmetros observados não houve diferenças entre os grupos estudo e controle nos três momentos de avaliação.

A queda na frequência respiratória no tempo final (em comparação com o tempo inicial) foi significativamente mais elevada no grupo controle em comparação com a queda observada grupo estudo ($p=0.04$). Para todos os outros parâmetros, as mudanças observadas nos parâmetros não diferiram entre os grupos em todos os momentos.

No que diz respeito a tratamentos adicionais recebidos pelos pacientes (além do tratamento da primeira hora), não houve diferença entre os dois grupos no número de doses adicionais de ipratrópio após a primeira hora e número de pacientes necessitando oxigênio em nebulização. Nenhum paciente recebeu sulfato de magnésio, broncodilatadores intravenosos ou Heliox. Nenhum

paciente necessitou suporte ventilatório (ventilação não invasiva ou ventilação mecânica via tubo endotraqueal).

Também não houve diferença entre os dois grupos no número de doses individuais adicionais de salbutamol após a primeira hora, porém a quantidade absoluta total de salbutamol recebida pelos pacientes do grupo estudo foi significativamente maior do que a recebida pelos pacientes do grupo controle (o que era esperado pelo próprio desenho do estudo), conforme mostra a Tabela 9.

Tabela 9 - Tratamentos adicionais recebidos pelos pacientes nos dois grupos

Tratamentos adicionais	Estudo	Controle	p
Doses de ipratrópio após 1 hora	4.64 $\pm$ 2.84	2.82 $\pm$ 1.60	0.083
média $\pm$ desvio padrão			
Doses de salbutamol após 1 hora	3 $\pm$ 2.63	3 $\pm$ 2.18	0.249
média $\pm$ desvio padrão			
Oxigênio	48	42	0.149
(número de pacientes)			
Dose absoluta total de salbutamol	2487.93	1233.90	<0.001
(mcg) - média $\pm$ desvio padrão	$\pm$ 1521.55	$\pm$ 729.81	

4.2 Desfechos de segurança

A frequência cardíaca não variou significativamente dentro de cada grupo ao longo do tempo e não houve diferença significativa entre os grupos nos três momentos de avaliação (Tabela 10 e Gráfico 6). Os níveis iniciais de glicose, potássio, bicarbonato e pH não diferiram entre os grupos estudo e controle tanto no início quanto no final do estudo (Tabelas 11 a 14).

Tabela 10 - Valores de frequência cardíaca ao longo do tempo

Frequência Cardíaca (bpm) média $\pm$ desvio padrão	Grupo		p-valor comparação entre os grupos
	Estudo (n=60)	Controle (n=59)	
Inicial	128.30 $\pm$ 18.19	129.02 $\pm$ 20.06	0.841
1 hora	130.05 $\pm$ 17.11	127.54 $\pm$ 19.59	0.428
Final	128.40 $\pm$ 16.93	128.37 $\pm$ 17.62	0.918
p-valor - comparações intra-grupo¹			
Inicial x 1 hora	>0.999	>0.999	
Final x 1 hora	0.233	>0.999	
Final x Inicial	>0.999	>0.999	

¹Comparações entre os momentos de avaliação dentro de cada grupo.

Gráfico 6 - Alterações de frequência cardíaca ao longo do tempo

Os níveis séricos de glicose aumentaram significativamente dentro dos dois grupos ao final do estudo em relação ao tempo inicial (Tabela 11 e gráfico 7).

Tabela 11 - Valores de níveis séricos de glicose ao longo do tempo

Glicose - mg/dL média $\pm$ desvio padrão	Grupo		p-valor comparação entre os grupos
	Estudo (n=57)	Controle (n=55)	
Inicial	91.55 $\pm$ 18.24	92.53 $\pm$ 13.42	0.754
Final	126.67 $\pm$ 45.80	115.43 $\pm$ 29.24	0.153
p-valor - comparações intra-grupo¹			
Inicial x Final	<0.001	<0.001	

¹Comparações entre os momentos de avaliação dentro de cada grupo.

Gráfico 7 - Alterações dos níveis séricos de glicose ao longo do tempo

Tanto os níveis de potássio quanto de bicarbonato caíram significativamente nos dois grupos em relação à coleta inicial (Tabelas 12 e 13, Gráficos 8 e 9).

Tabela 12 - Valores de níveis séricos de potássio ao longo do tempo

Potássio (mEq/L) média ±desvio padrão	Grupo		p-valor comparação entre os grupos
	Estudo (n=54)	Controle (n=56)	
Inicial	4.42 ±0.59	4.60 ±0.61	0.119
Final	4.03 ±0.64	4.01±0.50	0.877
p-valor - comparações intra-grupo¹			
Inicial x Final	<0.001	<0.001	

¹Comparações entre os momentos de avaliação dentro de cada grupo.

Gráfico 8 - Alterações dos níveis séricos de potássio ao longo do tempo

Tabela 13 - Valores de níveis séricos de bicarbonato ao longo do tempo

Bicarbonato (mmol/L) média ±desvio padrão	Grupo		p-valor comparação entre os grupos
	Estudo (n=42)	Controle (n=37)	
Inicial	22.76 ±2.21	23.02 ±2.35	0.647
Final	21.01 ±2.30	21.57 ±2.97	0.290
p-valor - comparações intra-grupo¹			
Inicial x Final	<0.001	<0.001	

¹Comparações entre os momentos de avaliação dentro de cada grupo.

Gráfico 9 - Alterações dos níveis séricos de bicarbonato ao longo do tempo

Não houve alterações significativas de pH no grupo estudo, já no grupo controle, observou-se um aumento significativo (Tabela 14 e Gráfico 10).

Tabela 14 - Valores de pH séricos ao longo do tempo

pH Média $\pm$ desvio padrão	Grupo		p-valor comparação entre os grupos
	Estudo (n=37)	Controle (n=31)	
Inicial	7.355 $\pm$ 0.03	7.352 $\pm$ 0.04	0.705
Final	7.363 $\pm$ 0.04	7.371 $\pm$ 0.04	0.368
p-valor - comparações intra-grupo¹			
Inicial x Final	0.293	0.014	

¹Comparações entre os momentos de avaliação dentro de cada grupo.

Gráfico 10 - Alterações do pH sérico ao longo do tempo

As mudanças nesses níveis entre os tempos inicial e final não foram significativamente diferentes entre os grupos para nenhum dos parâmetros de segurança listados acima.

Nenhum paciente apresentou sintomatologia sugestiva de efeitos adversos, exceto nos casos de tremores, porém não houve diferença nas taxas de detecção de tremores entre os dois grupos tanto após uma hora (4 no grupo controle, 6 no grupo estudo, $p=0.742$) quanto no tempo final (4 no grupo controle, 7 no grupo estudo, $p=0.529$).

Não foram detectadas alterações eletrocardiográficas nos pacientes incluídos no estudo.

4.3 Níveis plasmáticos de salbutamol

Foi possível obter os valores de níveis plasmáticos de salbutamol em 52 pacientes no grupo estudo e 51 no grupo controle, pois a ocorrência de hemólise impediu a análise em algumas amostras.

Conforme descrito acima, os pacientes do grupo estudo receberam doses absolutas inaladas de salbutamol significativamente maiores, o que era esperado pelo próprio desenho do estudo. Tal fato se refletiu na mediana dos níveis plasmáticos de salbutamol ao final do estudo, que foi significativamente maior no grupo estudo (Tabela 15).

Tabela 15 - Níveis plasmáticos de salbutamol nos dois grupos

Nível plasmático de salbutamol (ng/ml)	Estudo N=52	Controle N=51	p-valor comparação entre os grupos
Mediana (mínimo-máximo)			
Tempo inicial	0 (0-1.1)	0 (0-3)	0.634
Tempo final	2.57 (0-15.8)	1.08 (0-14.5)	0.042
p-valor - comparações intra-grupo¹			
Inicial x Final	<0.001	<0.001	

¹Comparações entre os momentos de avaliação dentro de cada grupo.

Levando-se em consideração todos os pacientes de uma forma global e avaliando-se separadamente três faixas etárias (2 a <5 anos, 5 a < 10 anos e ≥10 anos), observamos que as dosagens de salbutamol recebidas em mcg/Kg foram significativamente maiores nas faixas etárias mais jovens quando comparadas à de pacientes com idade igual ou superior a 10 anos ($p < 0.001$). Na comparação entre as faixas etárias de 2 a < 5 anos com 5 a <10 anos, não houve diferença significativa (Gráfico 11).

Gráfico 11 - Doses de salbutamol em mcg/Kg em diferentes faixas etárias

A comparação entre grupos estudo e controle para as três faixas etárias mostrou que a diferença de dosagem em mcg/kg de peso observada na população como um todo decorre basicamente das diferentes doses (mais elevadas) administradas nos pacientes do grupo estudo nas duas faixas etárias mais jovens, não se observando diferença significativa de dosagem entre os grupos controle e estudo na faixa etária de pacientes com idade igual ou superior a 10 anos (Gráfico 12).

Gráfico 12 - Doses de salbutamol recebidas em mcg/Kg por faixa etária nos grupos estudo e controle

No que diz respeito ao aumento dos níveis plasmáticos de salbutamol (níveis finais em relação aos iniciais), a comparação entre as três faixas etárias mostrou que não houve diferenças significativas no incremento destes níveis entre as faixas (quando se avaliou todos os pacientes de uma forma global, Gráfico 13).

Gráfico 13 - Aumento dos níveis plasmáticos de salbutamol nas três faixas etárias

Na comparação entre pacientes dos grupos controle e estudo observou-se que, na faixa etária de 2 a < 5 anos, pacientes do grupo estudo apresentaram aumentos significativamente maiores nos níveis plasmáticos de salbutamol ($p=0.004$). Nas duas outras faixas etárias, as diferenças entre os grupos não foram significativas no que diz respeito ao aumento nos níveis plasmáticos de salbutamol, apesar da ampla faixa de variação observada na faixa etária 5 a <10 anos (Gráfico 14).

Gráfico 14 - Aumento dos níveis plasmáticos de salbutamol nas três faixas etárias nos grupos estudo e controle

Houve uma discreta correlação entre o aumento dos níveis plasmáticos de salbutamol e o aumento observado na glicose sérica (coeficiente de correção de Spearman de 0.423, $p < 0.001$) e a diminuição dos níveis de potássio (coeficiente de correção de Spearman de 0.339, $p = 0.001$) e bicarbonato séricos (coeficiente de correção de Spearman de 0.337, $p = 0.008$), conforme mostram os Gráficos 15, 16 e 17.

Gráfico 15 - Correlação entre o aumento dos níveis plasmáticos de salbutamol e aumento dos níveis séricos de glicose (coeficiente de correção de Spearman de 0.423, $p < 0.001$).

Gráfico 16 - Correlação entre o aumento dos níveis plasmáticos de salbutamol e diminuição dos níveis séricos de potássio (coeficiente de correção de Spearman de 0.339, $p=0.001$)

Gráfico 17 - Correlação entre o aumento dos níveis plasmáticos de salbutamol e diminuição dos níveis séricos de bicarbonato (coeficiente de correção de Spearman de 0.337, $p=0.008$)

Em relação à dose total de salbutamol inalada, observou-se comportamento semelhante. A dose total inalada pelos pacientes do grupo estudo foi significativamente maior que a dos pacientes do grupo controle. Houve uma discreta correlação entre o aumento da dose total inalada e aumento na glicose sérica (coeficiente de correção de Spearman de 0.219, $p=0.025$) e diminuição de bicarbonato sérico (coeficiente de correção de Spearman de 0.273, $p=0.025$). Porém, não houve correlação significativa com a diminuição do potássio sérico (coeficiente de correção de Spearman de -0.140, $p=0.163$).

Curiosamente, não houve correlação significativa entre o aumento das doses inaladas em mcg/Kg e o aumento nos níveis plasmáticos de salbutamol (coeficiente de correção de Spearman de 0.095, $p=0.349$), conforme mostra o Gráfico 18.

Gráfico 18 - Correlação entre as doses administradas de salbutamol por kg de peso corporal e o aumento observado nos níveis plasmáticos de salbutamol (coeficiente de correção de Spearman de 0.095, $p=0.349$)

5 DISCUSSÃO

5 DISCUSSÃO

Este estudo demonstra que o uso de dosagens maiores de salbutamol, administradas através de IDMs, resultou em eficácia semelhante a observada com o regime de dosagens até recentemente proposto pelo Gina no que diz respeito a todos os desfechos estudados¹. Não se observou diferenças significativas entre os grupos de tratamento em termos de taxas de internação, tempo de permanência no pronto socorro e alterações de parâmetros clínicos (VEF₁, SpO₂, FR e escore PRAM).

Apesar das altas doses de salbutamol administradas, também não foram observadas diferenças significativas quanto à ocorrência de eventos adversos e parâmetros de segurança como níveis séricos de glicose, potássio, bicarbonato, tremores, FC e anormalidades no ECG. Isto indica que o uso de doses maiores de salbutamol, se por um lado não influenciou os desfechos avaliados no estudo, por outro lado não resultou em efeitos adversos significativos, sugerindo que há de fato uma ampla margem de segurança para administração deste medicamento em crises de asma em crianças.

Nossos resultados reforçam evidências da literatura que indicam a eficácia do uso de IDMs com espaçadores para a oferta de salbutamol no tratamento da asma aguda, principalmente quando comparados a nebulizadores convencionais, que ainda são amplamente utilizados em diversas partes do mundo⁶⁵⁻⁷⁰.

Entretanto, a dose ideal do salbutamol via IDMs ainda é uma questão em aberto para pediatras que lidam com o tratamento da asma em situações de emergência⁷¹. A contribuição do presente estudo consiste na comparação de

dois regimes de dosagens de salbutamol via IDMs, visto que a maioria dos estudos fez comparações de IDMs versus nebulizadores⁶⁵⁻⁷⁰. Este também é o primeiro estudo avaliando níveis plasmáticos de salbutamol com o uso de diferentes dosagens de salbutamol administrados apenas na forma de IDMs⁷⁴⁻⁷⁶.

Avaliamos uma faixa etária ampla e um regime distinto de administração de salbutamol, escalonado pelo peso corporal, de tal modo que crianças do grupo estudo nas faixas intermediárias de peso (entre 15 e 20kg e entre 20 e 25Kg) receberam doses de salbutamol 100% e 150% superiores às administradas no grupo controle, respectivamente.

Mesmo com um esquema de altas doses de salbutamol, os níveis plasmáticos observados foram muito inferiores aos descritos nos estudos com nebulizadores (4 a 10 vezes inferiores)^{74,76}. Schuh e colaboradores descreveram níveis plasmáticos médios entre 9.4 e 24 ng/ml após administração de 150 ou 300 mcg/kg de salbutamol por nebulização respectivamente⁷⁶. Rotta e colaboradores observaram níveis plasmáticos médios de 12.9 ng/mL após nebulização de 450 mcg/kg em uma hora⁷⁴. É importante ressaltar que em nosso estudo, as coletas de sangue para análise dos níveis plasmáticos de salbutamol foram feitas em diferentes momentos, já que eram realizadas quando os pacientes deixavam o estudo (o que poderia ocorrer dentro de 1 a 4 horas após a entrada), e que para pacientes que permaneceram no estudo após 1 hora, o número de doses individuais de salbutamol recebidas variou entre os sujeitos, ou seja, as doses totais recebidas só foram padronizadas dentro da primeira hora. Os estudos anteriores apresentavam desenhos diferentes, sendo as

coletas feitas ao mesmo tempo e sem variações nas doses de salbutamol dentro de cada grupo estudado⁷⁴⁻⁷⁶.

Foi interessante notar que não houve correlação significativa entre o aumento das doses inaladas, em mcg/Kg, e o aumento nos níveis plasmáticos de salbutamol, evidenciando que provavelmente outros fatores além do peso interferem na deposição pulmonar e consequente absorção sistêmica do salbutamol em crianças. Certamente questões relacionadas ao volume corrente, fluxo turbulento (especialmente importante em crianças pequenas ou que choram durante a inalação da droga), colaboração do paciente durante a manobra de inalação, entre outros, contribuem de forma positiva ou negativa para que a droga atinja porções periféricas do território pulmonar.

Em um estudo prévio analisando níveis plasmáticos pós nebulização com salbutamol, 450 mcg/kg em uma hora, Rotta e cols encontraram uma ampla variabilidade nos níveis plasmáticos de salbutamol nos pacientes estudados, também sugerindo que uma série de fatores além do peso podem influenciar na absorção sistêmica do salbutamol inalado⁷⁴. Este mesmo autor, em um estudo posterior que comparou 150mcg/Kg de salbutamol via IDMs com 450 mcg/Kg desta droga via nebulizadores em 1 hora em crianças de 1 a 5 anos, verificou que após 1 hora, crianças com idade > 2 anos apresentavam níveis plasmáticos de salbutamol significativamente maiores que aqueles com idade ≤ 2 anos (mediana de 9.4 ng/ml para os primeiros e 4.65 ng/ml para os últimos)⁷⁵. Em nosso estudo, avaliando os pacientes de uma forma global, não houve diferenças no aumento dos níveis plasmáticos de salbutamol entre três diferentes faixas etárias: 2 a < 5 anos, 5 a < 10 anos e ≥ 10 anos. Vale ressaltar novamente que no estudo e Rotta e cols foram avaliados dois regimes fixos de dosagens apenas

na primeira hora, diferentemente do nosso estudo onde após a primeira hora, o número de doses de salbutamol recebidas por cada paciente foi determinada pelo médico assistente, o que permitiu variações no total recebido entre os diferentes pacientes ao longo do tempo. Além disso, não estudamos pacientes abaixo de 2 anos, faixa etária na qual Rotta e cols encontraram importantes diferenças nos níveis plasmáticos de salbutamol em relação a pacientes mais velhos⁷⁵.

No que diz respeito à eficácia, nosso estudo observou resultados semelhantes nos grupos estudo e controle para os desfechos estudados. Em um estudo publicado no final da década de 90, Schuh e colaboradores também haviam demonstrado eficácia similar de doses baixas e elevadas de salbutamol administrado através de IDM ou nebulização em crianças com asma aguda, mas os pacientes tinham idade superior a 5 anos e crises leves de asma ($VEF_1 > 50\%$ previsto)⁶⁵. Nossa casuística de 30 pacientes que realizou espirometria tinha obstrução mais significativa, com uma média de VEF_1 de 39% pré-tratamento, indicando crises asmáticas de intensidade mais grave. Benito Fernandez e cols estudaram 324 pacientes de 2 a 14 anos em crise asmática que foram randomizados a receber dois regimes de dosagem de salbutamol (100mcg por jato) ou terbutalina (250mcg/jato). Um grupo recebeu 3 vezes na primeira hora um número de jatos equivalente à metade do peso ($n=164$) e outro ($n=160$) recebeu um número de jatos equivalente à um terço do peso (a dose mínima foi de 5 jatos e a máxima, 20 jatos por aplicação). De forma semelhante ao nosso estudo, estes autores não encontraram diferenças significativas entre os dois grupos em termos de SpO_2 , escore clínico de gravidade da crise e taxas de internação (em unidade de observação) após uma hora⁷¹.

É interessante ressaltar que em uma recente atualização, em maio de 2014, o GINA passou a recomendar as doses de 2 a 6 jatos por aplicação a cada 20 minutos na primeira hora para crianças com 5 anos ou menos e 4 a 10 jatos por aplicação a cada 20 minutos na primeira hora para crianças com 6 anos ou mais e adultos¹.

Um achado interessante do presente estudo foi que quase metade dos pacientes estudados recebeu alta após 1 hora de tratamento, o que pode ser resultado da eficácia de terapêutica com salbutamol via IDMs, mas também decorrente de menor gravidade das crises dos pacientes incluídos. A grande maioria dos pacientes incluídos apresentava crises moderadas (escores PRAM entre 5 e 8), fato que ocorreu devido ao acaso, pois o único critério de inclusão relacionado à gravidade da crise foi que o escore PRAM de entrada fosse ≥ 5 . Enquanto outros estudos descreveram um escore PRAM ≥ 4 como marcador de risco moderado para internação hospitalar, um corte de PRAM ≥ 5 adotado em nosso estudo não implicou em um tempo significativamente alto de permanência na sala de emergência⁷³. Outro fator a ser destacado é que no caso de crises moderadas, o efeito de doses maiores de salbutamol em relação a doses habituais pode ser menos evidente. Por fim, é preciso ressaltar que os resultados podem ser consequência de uma técnica mais apurada na oferta da medicação ao paciente, empregando-se espaçadores de alumínio bivalvulados, com máscaras de tamanho adequado em crianças menores, resultando, portanto, em um cenário “quase ideal” de tratamento da crise asmática.

Deve-se destacar também que os pacientes receberam tratamento considerado “padrão ouro” de acordo com as diretrizes mais atuais da literatura médica^{1,2,4,5,14}. Além das repetidas doses de salbutamol na primeira hora, todos

receberam corticoide precocemente e múltiplas doses de brometo de ipratrópio inalado^{1,4,16-19}. Pode-se especular que quando se utiliza todo o “arsenal terapêutico” disponível para o tratamento de crises moderadas e graves de asma, a diferença de eficácia entre regimes com doses menores ou maiores de salbutamol pode ser minimizada. A subutilização de todo este arsenal é comum na prática médica. Schu e cols, em um estudo retrospectivo em 6 hospitais terciários no Canadá, demonstraram que aproximadamente metade dos pacientes internados por asma aguda (2 a 17 anos de idade) não receberam tratamento intensivo na primeira hora, definido por 3 nebulizações de salbutamol com ipratrópio e corticoide²⁰. Neste mesmo estudo, os autores relataram que apenas 12.3 % dos pacientes internados receberam sulfato de magnésio intravenoso²⁰.

Correlacionado estes dados com o que foi visto no estudo atual, observamos que em nossa casuística o sulfato de magnésio não foi utilizado em nenhum paciente. Esta droga é associada com diminuição de taxas de internação em pacientes com asma aguda grave e seu uso é seguro segundo o *British Guideline on the Management of Asthma*⁴. A sua não utilização na população estudada pode refletir uma falta de condutas padronizadas (de acordo com as evidências atuais da literatura médica) no tratamento intensivo de crises graves de asma em nosso meio.

Vale destacar que, após a primeira hora, os únicos tratamentos indicados foram doses adicionais de salbutamol e ipratrópio. Entretanto, ao contrário do sulfato de magnésio, outros tratamentos como broncodilatadores de curta duração via intravenosa, aminofilina e ventilação mecânica não invasiva não possuem evidências tão sólidas de eficácia^{1,2,4,5,14}. Este padrão de abordagem

das crises asmáticas observado neste estudo pode ser interpretado de duas maneiras. Pode ser atribuído à falta de protocolos padronizados na atenção à asma aguda nestes serviços (como acredita-se que tenha ocorrido no caso da não utilização do sulfato de magnésio) ou pode-se considerar que dentro de um universo de 119 pacientes, dos quais 15.96% foram internados, não houve um número suficiente de casos graves de asma aguda para se detectar o uso de recursos terapêuticos de exceção, cujo hábito de utilização certamente não é homogêneo dentro de uma população de pediatras gerais. De uma maneira geral, entretanto, chama a atenção que após a primeira hora do atendimento, quando a prescrição médica não era pré-estabelecida pelo desenho do protocolo, houve a utilização de um limitado número de recursos terapêuticos.

Eventualmente, se um número maior de pacientes em crises graves (escores PRAM ≥ 9) fosse incluído, seria possível verificar se, em situações de obstrução crítica ao fluxo aéreo, doses maiores de salbutamol são de fato necessárias no resgate dos pacientes. No estudo de Benito e cols, a mediana de escore clínico dos pacientes incluídos também indicou que a maioria deles apresentava crises moderadas, o que é um dos fatores que pode explicar a semelhança dos resultados encontrados por estes autores com os nossos⁷¹. Com relação aos desfechos de segurança, entretanto, o protocolo mostrou que ambos os regimes não ofereceram riscos aos pacientes. Pacientes do grupo estudo, mesmo recebendo doses significativamente maiores de salbutamol e apresentando níveis plasmáticos desta droga significativamente maiores ao final da avaliação, não apresentaram maior incidência de efeitos colaterais. Este achado corrobora a segurança do uso do salbutamol, mesmo em doses elevadas, via IDMs com espaçadores, no tratamento de crises asmáticas em

pacientes pediátricos. Isto se torna ainda mais relevante se se levarmos em consideração que justamente os pacientes menores do grupo estudo (com idade menor que 10 anos) foram os que receberam as maiores doses de salbutamol na comparação com o grupo controle. Outros estudos encontraram resultados semelhantes no que diz respeito a desfechos de segurança^{71,77}. Mesmo em crianças menores, o uso do salbutamol apresenta segurança conforme demonstraram Kaashmiri e cols em um estudo no qual crianças menores de 2 anos em vigência crise de sibilância foram randomizados a receber 180 ou 360 mcg de salbutamol. Não foram detectados efeitos colaterais significativos (arritmias, hipocalemia ou hiperglicemia sintomáticas) e não houve diferenças significativas entre os grupos na queda do potássio ou aumento da glicose séricos⁷⁷.

Os dados de segurança apresentados são uma contribuição fundamental deste protocolo, visto que fornecem evidências sólidas que podem impactar positivamente o manejo da asma aguda na prática médica cotidiana. Baseado nestes aspectos de segurança, pode-se assumir uma maior flexibilidade na prescrição de doses mais elevadas de salbutamol em situações de exacerbações grave, principalmente com ameaça à vida, mesmo em crianças mais jovens.

Várias limitações deste estudo devem, entretanto, ser destacadas. A amostra planejada de 124 pacientes não foi atingida, pois foi necessário encerrar o período de inclusões anteriormente, por conta de limitações de prazo e recursos financeiros, encerrando-se a inclusão com 119 pacientes. Os resultados encontrados, entretanto, mostraram um tempo de permanência muito similar nos dois grupos (72.2 ± 47.6 versus 74.5 ± 56.9 minutos) e diante destes

valores, a pequena redução na amostra aparentemente não afetou significativamente os resultados.

A maioria dos pacientes incluídos eram menores de 6 anos e em razão disto, apenas 30 realizaram espirometria. Além disso, é possível que alguns pacientes jovens com sibilância induzida por infecção viral ou outras causas (e não realmente asmáticos) tenham sido incluídos neste estudo. Por outro lado, utilizando-se um nível de corte de idade mais alto, poder-se-ia deixar de incluir um número significativo de pacientes com asma de início precoce. Outra questão importante reside no fato de que na prática clínica diária em todo o mundo, os broncodilatadores são as drogas mais utilizadas no tratamento de pré-escolares e lactentes com sibilância aguda. Os dados de segurança deste estudo, portanto, são uma contribuição importante também no que diz respeito ao manejo de pacientes em faixas etárias mais jovens.

Por fim, a análise de outros fatores como a presença de determinados vírus como desencadeantes das crises e certos polimorfismos do ADRB2 poderiam contribuir para um melhor entendimento dos resultados observados. Foram colhidas e armazenadas amostras de sangue para análise da genética do ADRB2 e de lavado nasal para pesquisa viral e estas análises poderão ser um desdobramento futuro do estudo atual.

6 CONCLUSÕES

6 CONCLUSÕES

O uso de doses maiores de salbutamol, administrado através IDM com espaçador, em crianças com asma aguda moderada ou grave apresentou efeito semelhante ao observado com as doses até recentemente recomendadas pelo GINA.

O uso de doses maiores de salbutamol não resultou em menores taxas de internação, menor tempo de permanência na sala de emergência ou melhora em diversos desfechos de eficácia em comparação com o regime de dosagens até recentemente proposto pelo GINA.

Os dois regimes de dosagens mostraram perfil de segurança semelhantes.

ANEXO A FORMULÁRIO UTILIZADO NA INCLUSÃO DO PACIENTE

INCLUSÃO Nascimento:		Data:		Hora		Número protocolo	
FR:	ipm	FC:	bpm	Peso:	Est:	VEF ₁	
Etnia		Estado geral: BEG () REG () MEG ()				SatO ₂ :	

VEF₁, ECG, coleta de sangue (tubos amarelo, cinza, verde e roxo, gasometria venosa), coleta de aspirado nasofaríngeo. **NÃO COLOCAR SANGUE NO TUBO VERMELHO**

APÓS A INCLUSÃO, O PACIENTE DEVE TER O SCORE PRAM, A SATO₂ E O VEF₁ REAVALIADOS 1 HORA APÓS A PRIMEIRA DOSE DE SALBUTAMOL E, CONTINUANDO NO PROTOCOLO, ESTA REAVALIAÇÃO DEVE SER FEITA A CADA 30 MIN ATÉ COMPLETAR-SE 4 HORAS. APÓS A PRIMEIRA HORA, CADA DOSE INDIVIDUAL DE SALBUTAMOL SERÁ A MESMA DE CADA DOSE INDIVIDUAL DENTRO DA PRIMEIRA HORA.

Escore SEMPRE PREENCHER PRAM					
Sinais	0	1	2	3	
Tiragem de fúrcula	Ausente		Presente		
Contração dos músculos escalenos	Ausente		Presente		
Entrada de ar	Normal	Diminuída nas bases	Difusamente diminuída	Mínima/ausente	
Sibilos	Ausentes	Expiratórios	Inspiratórios e expiratórios	Audíveis sem estetoscópio/ Tórax silencioso com mínima entrada de ar	
Saturação de oxigênio	≥ 95%	92-94%	< 92%		
TOTAL					

Horário das doses subsequentes de salbutamol após primeira hora:

ANEXO B FORMULÁRIO UTILIZADO NA AVALIAÇÃO APÓS A PRIMEIRA HORA DA INCLUSÃO DO PACIENTE

APÓS 1 HORA		Data	Hora	Número	
Estado geral: BEG () REG () MEG ()			Tremores: Sim () Não()		
VEF ₁ :	FR:	ipm	FC:	bpm	SatO ₂ :
Escore PRAM	SEMPRE	PREENCHER			
Sinais	0	1	2	3	
Tiragem de fúrcula	Ausente		Presente		
Contração dos músculos escalenos	Ausente		Presente		
Entrada de ar	Normal	Diminuída nas bases	Difusamente diminuída	Mínima/ausente	
Sibilos	Ausentes	Expiratórios	Inspiratórios e expiratórios	Audíveis sem estetoscópio/ Tórax silencioso com mínima entrada de ar	
Saturação de oxigênio	≥ 95%	92-94%	< 92%		
TOTAL					

SE O SCORE PRAM FOR ≤3 E A SAT O₂ ≥ 92%, TROCAR PELO FORMULÁRIO DE ALTA E PREENCHÊ-LO.

ANEXO C FORMULÁRIO UTILIZADO NA AVALIAÇÃO DO PACIENTE A CADA 30 MINUTOS

SEGUIMENTO

DATA

HORA

Número

FC:

FR:

SatO2:

Escore PRAM	SEMPRE PREENCHER				
Sinais	0	1	2	3	
Tiragem de fúrcula	Ausente		Presente		
Contração dos músculos escalenos	Ausente		Presente		
Entrada de ar	Normal	Diminuída nas bases	Difusamente diminuída	Mínima/ausente	
Sibilos	Ausentes	Expiratórios	Inspiratórios e expiratórios	Audíveis sem estetoscópio/ Tórax silencioso com mínima entrada de ar	
Saturação de oxigênio	≥ 95%	92-94%	< 92%		
TOTAL					

SE O SCORE PRAM FOR ≤3 E A SAT O₂ ≥ 92%, TROCAR PELO FORMULÁRIO DE ALTA E PREENCHÊ-LO.

ANEXO D FORMULÁRIO UTILIZADO NA AVALIAÇÃO DO PACIENTE NO TEMPO FINAL (ALTA OU INTERNAÇÃO HOSPITALAR)

FINAL	Data	Hora	Número
FR: ipm	FC: bpm	SatO2	Estado geral: BEG () REG () MEG ()

ECG, coleta de sangue (tubos amarelo, verde e cinza, gasometria venosa).

NÃO COLOCAR SANGUE NO TUBO VERMELHO

Tratamentos adicionais:

Número de doses de salbutamol após a 1ª hora:

Se alta após 1 hora de inclusão, VEF₁:

Tremores: Sim () Não () Intimação: Sim () Não ()

Escore PRAM	SEMPRE PREENCHER				
Sinais	0	1	2	3	
Tiragem de fúrcula	Ausente		Presente		
Contração dos músculos escalenos	Ausente		Presente		
Entrada de ar	Normal	Diminuída nas bases	Difusamente diminuída	Mínima/ausente	
Sibilos	Ausentes	Expiratórios	Inspiratórios e expiratórios	Audíveis sem estetoscópio/ Tórax silencioso com mínima entrada de ar	
Saturação de oxigênio	≥ 95%	92-94%	< 92%		
TOTAL					

ANEXO E TERMO DE CONSENTIMENTO LIVRE E ESCLARECIDO

INSTITUTO DA CRIANÇA - HOSPITAL DAS CLÍNICAS DA FACULDADE DE MEDICINA DA
UNIVERSIDADE DE SÃO PAULO

SECRETARIA MUNICIPAL DE SAÚDE - AMA VILA PREL

SOCIEDADE BENEFICENTE ISRAELITA BRASILEIRA HOSPITALBERT EINSTEIN
HOSPITAL MOISÉS DEUTSCH-SECRETARIA MUNICIPAL DE SAÚDE DE SÃO PAULO

TERMO DE CONSENTIMENTO LIVRE E ESCLARECIDO

I - DADOS DE IDENTIFICAÇÃO DO SUJEITO DA PESQUISA OU RESPONSÁVEL LEGAL

1. NOME DO PACIENTE :
- SEXO: M ☐ F ☐ DATA NASCIMENTO:/...../.....
2. RESPONSÁVEL LEGAL
- NATUREZA (grau de parentesco, tutor, curador etc.)
- DOCUMENTO DE IDENTIDADE Nº : SEXO: M ☐ F ☐ DATA NASCIMENTO:/...../.....
- ENDEREÇO: Nº APTO:
- BAIRRO: CIDADE:
- CEP: TELEFONE: DDD (.....)

II - DADOS SOBRE A PESQUISA CIENTÍFICA

1. TÍTULO DO PROTOCOLO DE PESQUISA: **“Avaliação da eficácia e segurança de doses crescentes salbutamol, administrado através de inalador dosimetrado, em crianças com crise aguda sibilância”.**

PESQUISADOR RESPONSÁVEL: **Dr. Luiz Vicente Ribeiro Ferreira da Silva Filho**

CARGO/FUNÇÃO: **MÉDICO PEDIATRA / PNEUMOLOGISTA** INSCRIÇÃO CONSELHO REGIONAL Nº **69.437**

UNIDADE DE TRABALHO: **Unidade de Pneumologia ICR - HCFMUSP / Clínica de Especialidades Pediátricas - HIAE**

3. AVALIAÇÃO DO RISCO DA PESQUISA:

SEM RISCO ☐ RISCO MÍNIMO ☒ RISCO MÉDIO ☐

RISCO BAIXO ☐ RISCO MAIOR ☐

(probabilidade de que o indivíduo sofra algum dano como consequência imediata ou tardia do estudo)

4. DURAÇÃO DA PESQUISA : **24 meses**

III - EXPLICAÇÕES SOBRE A PESQUISA:

Motivo do estudo: A asma e as crises de chiado no peito acontecem frequentemente nas crianças, causando falta de ar, tosse e chiado no peito. Algumas vezes estas crises são graves e atrapalham a respiração de tal forma que é preciso levar a criança a uma Unidade de Emergência para ela ser tratada. O tratamento destas crises de chiado mais fortes geralmente é feito com oxigênio, inalações com berotec® (fenoterol) ou aerolin® (salbutamol) e corticóides (Predsim®, Prelone®) administrados pela boca ou injetáveis. Vários estudos científicos mostram que **os remédios broncodilatadores ou de alívio (fenoterol ou salbutamol) funcionam muito melhor quando administrados na forma de “sprays” ou “bombinhas” com espaçadores**, com as vantagens de serem mais rápidos e mais seguros (causam menos tremores e aceleração das batidas coração - taquicardia). Ainda existem dúvidas, entretanto, sobre qual dose deve ser utilizada em crianças com crises de asma/chiado moderadas e graves. Além disso, existe dúvida se o tipo de vírus que causa a crise e o tipo de gene que controla o processo de resposta a estes remédios broncodilatadores influenciam a resposta do paciente ao tratamento.

O que vai ser feito? Seu filho(a) está com uma crise moderada ou grave de asma/chiado no peito. Neste estudo, estamos propondo uma comparação entre dois esquemas de tratamento com o uso de sprays de salbutamol: os pacientes do grupo controle receberão doses habitualmente utilizadas em nosso serviço e os do grupo experimental receberão doses maiores (mas que ainda menores que as doses utilizadas nas inalações convencionais). Como apenas pacientes com crises moderadas e graves serão incluídos, todos receberão corticóide pela boca (ou injetável se a criança não conseguir tomar pela boca), brometo de ipratrópio (atrovent®) na forma de spray e oxigênio se necessário.

No momento inicial do estudo, todos os pacientes farão um **eletrocardiograma** (exame do coração) e as crianças com idade superior a 6 anos farão um **teste de função pulmonar** que consiste de assoprar num aparelho. Será realizada também a **coleta de sangue** através da inserção de um cateter em veia periférica de antebraço para a dosagem de glicose e potássio, dos níveis sanguíneos de salbutamol (aerolin®) e análise do perfil genético do receptor que controla o processo de resposta a estes remédios. Um **aspirado do nariz** será obtido para a pesquisa dos vírus, através da colocação e aspiração de 1 ml de solução fisiológica em uma narina com uma sonda que será introduzida gentilmente até a parte posterior da garganta ("como uma lavagem do nariz com soro, só que aspirando o líquido de volta"). Uma segunda **coleta de sangue** será realizada no momento da alta ou indicação de internação do paciente, e para isso se tentará utilizar o mesmo cateter inserido no início do estudo, mas poderá ser necessária uma segunda picada para esta coleta final.

Os possíveis efeitos colaterais do uso do salbutamol são: taquicardia, tremores e raramente hiperglicemia, hipocalcemia e arritmias, e a realização dos exames de sangue e do eletrocardiograma está sendo feita justamente para provar a segurança do tratamento proposto. Na prática, entretanto, os efeitos benéficos do salbutamol são maiores do que os riscos dos efeitos colaterais e as doses utilizadas no grupo experimental são menores que as habitualmente usadas em inalações convencionais com inaladores a jato.

Não existe qualquer custo ou prêmio para participação no estudo. Os pacientes vão participar do estudo por um período de 4 horas, quando se definirá a possibilidade de saída do Hospital ou a necessidade de internação. Quem vai decidir isso é o médico que está atendendo seu filho(a) na Unidade de Emergência, e ele poderá indicar outros procedimentos necessários para tratamento se seu filho(a), como uma radiografia dos pulmões ou a necessidade de uso de antibióticos ou outros remédios para o tratamento da crise de chiado.

IV - ESCLARECIMENTOS DADOS PELO PESQUISADOR SOBRE GARANTIAS DO SUJEITO DA PESQUISA:

O procedimento de coleta do lavado nasal tem o risco **mínimo de provocar tosse, engasgo transitório ou vômito durante a coleta**. As coletas de sangue também tem o risco **mínimo** de trazer desconforto durante sua realização e provocar o aparecimento de pequeno inchaço ou mancha roxa no local da picada.

As condutas necessárias a estes procedimentos bem como as intercorrências previsíveis (vômito, dor durante a punção, inchaço no local) me foram devidamente esclarecidas pela equipe responsável.

Qualquer dúvida ou esclarecimento sobre o estudo poderá ser esclarecida com o pesquisador responsável pelo estudo, através dos telefones apresentados abaixo.

O responsável pelo paciente pode solicitar, a qualquer momento, a interrupção de qualquer procedimento previsto no estudo, recusando-se a participar ou retirando seu consentimento. Nesta situação, fica garantida a continuidade do atendimento sem qualquer consequência ou penalização.

Não há benefício direto pela participação na pesquisa.

Os nomes dos pacientes não serão revelados em nenhuma instância e o pesquisador responsável assegura a total privacidade dos sujeitos incluídos no estudo.

V. INFORMAÇÕES DO RESPONSÁVEL PELO ACOMPANHAMENTO DA PESQUISA, PARA CONTATO EM CASO DE INTERCORRÊNCIAS CLÍNICAS E REAÇÕES ADVERSAS.

Dr. Luiz Vicente Ribeiro Ferreira da Silva Filho – médico da Unidade de Pneumologia (Instituto da Criança) e da Clínica de Especialidades Pediátricas (Hospital Albert Einstein)

Tels. (11) 3069-8500 (ICr) e 3747-2255 (Einstein) Celular: (11) 9658-2858

Outros telefones: Comitê de Ética em Pesquisa do Hospital das Clínicas da FMUSP: (11) 3069-6442 ramais 16, 17, 18 ou 20, E-mail: cappesq@hcnet.usp.br. Comitê de Ética em Pesquisa do Hospital Albert Einstein: (11) 3747- 0291. Comitê de Ética em Pesquisa - Secretaria Municipal de Saúde de São Paulo. Fone 3397-2464. Email smscep@gmail.com.

VII - CONSENTIMENTO PÓS-ESCLARECIDO

Declaro que, após convenientemente esclarecido pelo pesquisador e ter entendido o que me foi explicado, consinto em participar do presente Protocolo de Pesquisa

São Paulo, de de 20 .

assinatura do sujeito da pesquisa ou responsável legal

assinatura do pesquisador/carimbo ou nome legível

ANEXO F TERMO DE ASSENTIMENTO PARA PACIENTES COM IDADE IGUAL OU SUPERIOR A 12 ANOS

INSTITUTO DA CRIANÇA - HOSPITAL DAS CLÍNICAS DA FACULDADE DE MEDICINA DA
UNIVERSIDADE DE SÃO PAULO

SECRETARIA MUNICIPAL DE SAÚDE - AMA VILA PREL

SOCIEDADE BENEFICENTE ISRAELITA BRASILEIRA HOSPITALBERT EINSTEIN

HOSPITAL MOISÉS DEUTSCH-SECRETARIA MUNICIPAL DE SAÚDE DE SÃO PAULO

TERMO DE CONSENTIMENTO LIVRE E ESCLARECIDO

I - DADOS DE IDENTIFICAÇÃO DO SUJEITO DA PESQUISA

1. NOME DO PACIENTE :

SEXO: M ☐ F ☐ DATA NASCIMENTO:/...../.....

II - DADOS SOBRE A PESQUISA CIENTÍFICA

1. TÍTULO DO PROTOCOLO DE PESQUISA: **“Avaliação da eficácia e segurança de doses crescentes salbutamol, administrado através de inalador dosimetrado, em crianças com crise aguda sibilância”.**

PESQUISADOR RESPONSÁVEL: **Dr. Luiz Vicente Ribeiro Ferreira da Silva Filho**

CARGO/FUNÇÃO: **MÉDICO PEDIATRA / PNEUMOLOGISTA** INSCRIÇÃO CONSELHO REGIONAL Nº **69.437**

UNIDADE DE TRABALHO: **Unidade de Pneumologia ICr - HCFMUSP / Clínica de Especialidades Pediátricas - HIAE**

3. AVALIAÇÃO DO RISCO DA PESQUISA:

SEM RISCO ☐

RISCO MÍNIMO ☒

RISCO MÉDIO ☐

RISCO BAIXO ☐

RISCO MAIOR ☐

(probabilidade de que o indivíduo sofra algum dano como consequência imediata ou tardia do estudo)

4. DURAÇÃO DA PESQUISA : **24 meses**

III - EXPLICAÇÕES SOBRE A PESQUISA:

Motivo do estudo: A asma e as crises de chiado no peito acontecem frequentemente nas crianças, causando falta de ar, tosse e chiado no peito. Algumas vezes estas crises são muito fortes e atrapalham a respiração. Para melhorar a falta de ar, a pessoa precisa receber oxigênio, inalações com berotec® (fenoterol) ou aerolin® (salbutamol) e outros remédios (corticóides) pela boca ou injetáveis. A ciência mostra **que os “sprays” ou “bombinhas” com espaçadores funcionam melhor que nebulizações (com fenoterol ou salbutamol)**, com as vantagens de serem mais rápidos e menos incômodos (causam menos tremores e aceleração das batidas coração). O estudo que você está participando pretende ajudar a esclarecer qual dose de salbutamol através de spray com espaçadores deve ser utilizada em crianças com crises mais fortes de asma/chiado. Além disso, vamos estudar se outros fatores como o tipo de vírus que dispara a crise e o tipo de gene que controla a maneira como o organismo promove a ligação a esse remédio podem influenciar na resposta do seu organismo ao tratamento.

O que vai ser feito? Você está com uma crise forte de chiado no peito. Neste estudo, estamos propondo uma comparação entre dois esquemas de tratamento com o uso de sprays de salbutamol: os pacientes do grupo controle receberão doses habitualmente utilizadas em nosso serviço e os do grupo experimental receberão doses maiores (mas que ainda menores que as doses utilizadas nas inalações convencionais). **Todos receberão remédios (corticóides) pela boca (ou injetável se você não conseguir tomar pela boca), outro tipo de spray (brometo de ipratrópio) e, se necessário, oxigênio.**

No momento inicial do estudo, todos os pacientes farão um **eletrocardiograma** (exame do coração, sem dor) e um **teste de função pulmonar** que consiste de assoprar num aparelho. Será realizada também a **coleta de sangue** no braço para a dosagem de glicose e potássio, dos níveis sanguíneos de salbutamol (aerolin®) e análise I genética do receptor que se liga ao salbutamol. A secreção **do nariz** será obtida para a pesquisa dos vírus, se você conseguir soltar o ar forte pelo nariz ou através da colocação e aspiração de 1 ml de solução fisiológica (soro) em uma narina com uma mangueirinha plástica bem fina que será introduzida devagar no nariz (como se fosse uma lavagem do nariz com soro). Uma segunda **coleta de sangue** será realizada no momento da alta ou indicação de internação de possível internação, e para isso se tentará utilizar o mesmo cateter colocado no início do estudo, mas poderá ser necessária uma segunda picada para esta coleta final.

Os possíveis efeitos colaterais do uso do salbutamol são: aceleração do coração, tremores e raramente aumento da glicose no sangue, queda no potássio e arritmias, e a realização dos exames de sangue e do

eletrocardiograma está sendo feita justamente para provar a segurança do tratamento proposto. Na prática, entretanto, os efeitos bons do salbutamol são maiores do que os riscos dos efeitos colaterais.

Não existe qualquer custo ou prêmio para participação no estudo. Você vai participar do estudo por um período máximo de 4 horas, quando se definirá a possibilidade de saída do Hospital ou a necessidade de internação. Quem vai decidir isso é o médico que está te atendendo e ele poderá indicar outros remédios ou procedimentos para melhorar a crise de chiado.

IV - ESCLARECIMENTOS DADOS PELO PESQUISADOR SOBRE GARANTIAS DO SUJEITO DA PESQUISA:

O procedimento de coleta da secreção nasal tem o risco **mínimo de provocar tosse, engasgo leve ou vômito durante a coleta**. As coletas de sangue também tem o risco **mínimo** de trazer desconforto durante sua realização e provocar o aparecimento de pequeno inchaço ou mancha roxa no local da picada.

As condutas necessárias a estes procedimentos bem como as intercorrências previsíveis (vômito, dor durante a punção, inchaço no local) me foram devidamente esclarecidas pela equipe responsável.

Qualquer dúvida ou esclarecimento sobre o estudo poderá ser esclarecida com o pesquisador responsável pelo estudo, através dos telefones apresentados abaixo.

Você ou seu responsável pode pedir, a qualquer momento, a interrupção de qualquer procedimento ou do estudo, recusando-se a participar ou retirando seu consentimento. Nesta situação, fica garantida a continuidade do atendimento sem qualquer problema.

Não há benefício direto pela participação na pesquisa.

O seu nome não serão revelado a ninguém e o pesquisador responsável assegura a sua total privacidade.

V. INFORMAÇÕES DO RESPONSÁVEL PELO ACOMPANHAMENTO DA PESQUISA, PARA CONTATO EM CASO DE INTERCORRÊNCIAS CLÍNICAS E REAÇÕES ADVERSAS.

Dr. Luiz Vicente Ribeiro Ferreira da Silva Filho – médico da Unidade de Pneumologia (Instituto da Criança) e da Clínica de Especialidades Pediátricas (Hospital Albert Einstein)

Tels. (11) 3069-8500 (ICr) e 3747-2255 (Einstein) Celular: (11) 9658-2858

Outros telefones: Comitê de Ética em Pesquisa do Hospital das Clínicas da FMUSP: (11) 3069-6442 ramais 16, 17, 18 ou 20 - E-mail: cappesq@hcnet.usp.br

Comitê de Ética em Pesquisa do Hospital Albert Einstein: (11) 3747- 0291

Comitê de Ética em Pesquisa - Secretaria Municipal de Saúde de São Paulo. Fone 3397-2464. Email smscep@gmail.com.

http://www.prefeitura.sp.gov.br/cidade/secretaria/comite_de_etica/

VII - CONSENTIMENTO PÓS-ESCLARECIDO

Declaro que, após convenientemente esclarecido pelo pesquisador e ter entendido o que me foi explicado, consinto em participar do presente Protocolo de Pesquisa

São Paulo, de de 20 .

assinatura do sujeito da pesquisa

assinatura do pesquisador
(carimbo ou nome Legível)

ANEXO G Aprovação do Comitê de Ética em Pesquisa do Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo**APROVAÇÃO**

A Comissão de Ética para Análise de Projetos de Pesquisa - CAPPesq da Diretoria Clínica do Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo, em sessão de 16/03/2011, **APROVOU** o Protocolo de Pesquisa nº **0820/10**, intitulado: "**AVALIAÇÃO DA EFICÁCIA E SEGURANÇA DE DOSES CRESCENTES DE SALBUTAMOL, ADMINISTRADO ATRAVÉS DE INALADOR DOSIMETRADO, EM CRIANÇAS COM CRISE AGUDA DE SIBILÂNCIA**" apresentado pelo Departamento de **PEDIATRIA**, inclusive o Termo de Consentimento Livre e Esclarecido.

Cabe ao pesquisador elaborar e apresentar à CAPPesq, os relatórios parciais e final sobre a pesquisa (Resolução do Conselho Nacional de Saúde nº 196, de 10/10/1996, inciso IX.2, letra "c").

Pesquisador (a) Responsável: **Luiz Vicente Ribeiro Ferreira da Silva Filho**

Pesquisador (a) Executante: **Fabio Pereira Muchão**

CAPPesq, 18 de Março de 2011

PROF. DR. EUCLIDES AYRES DE CASTILHO
Coordenador
Comissão de Ética para Análise de
Projetos de Pesquisa - CAPPesq

ANEXO H Aprovação do Comitê de Ética em Pesquisa da Secretaria Municipal de Saúde de São Paulo

SECRETARIA MUNICIPAL DA SAÚDE Comitê de Ética em Pesquisa/SMS

CAAE: 35/12*

São Paulo, 22 de agosto de 2012.
PARECER Nº 135/12 – CEP/SMS

Ilmo. Sr.

Luiz Vicente Ribeiro Ferreira da Silva Filho

Projeto de Pesquisa: Avaliação da eficácia e segurança de doses crescentes de salbutamol, administrado através de inalador dosimetrado, em crianças com crise aguda de sibilância.

Tipo – Doutorado

Instituição: USP

Pesquisador responsável: Luiz Vicente Ribeiro Ferreira da Silva Filho

Centros envolvidos: Unidade de Pneumologia Pediátrica – ICr HCFMUSP; Serviço de Consultas de Urgência e Triagem (SCUT) – ICr HCFMUSP; AMA Vila Prel – Secretaria Municipal de Saúde de São Paulo e Centro de Pesquisa Experimental - Instituto de Ensino e Pesquisa, Hospital Israelita Albert Einstein

Patrocinador: FAPESP Fundação de Amparo À Pesquisa do Estado de São Paulo

I - Sumário geral do Protocolo

Diz o pesquisador: “Os inaladores pressurizados dosimetrados com espaçadores são dispositivos capazes de proporcionar maiores taxas de deposição pulmonar de drogas como beta₂-agonistas quando comparados aos nebulizadores convencionais, mas não há consenso quanto à dose ideal quando este é o dispositivo de escolha e existem evidências de que crianças menores necessitam de doses de salbutamol proporcionalmente maiores desta droga em µg/Kg quando comparadas às de maior idade.

Outros fatores que podem interferir com a resposta ao tratamento das crises incluem a genética do receptor beta adrenérgico (ADRB₂) e a etiologia infecciosa da sibilância quando determinados vírus estão envolvidos.

Este estudo visa avaliar a eficácia de um regime que priorize doses mais altas de salbutamol, com doses em µg/Kg maiores para crianças de menor idade. O estudo pretende avaliar a segurança através do monitoramento de possíveis efeitos colaterais e dos níveis séricos desta droga, investigar a presença de 12 diferentes vírus respiratórios nestes pacientes e avaliar a influência da genética do receptor ADRB₂ na resposta aos beta-agonistas. O desfecho principal a ser analisado será a necessidade de internação. Os desfechos secundários incluem mudanças em um escore clínico, na frequência respiratória e no volume expiratório forçado de primeiro segundo, a necessidade de tratamentos adicionais e o tempo de permanência no pronto-socorro para os não internados”

Trata-se de um estudo prospectivo, randomizado, duplo-cego e controlado.

OBJETIVO PRIMÁRIO: Comparar a eficácia de doses mais elevadas de salbutamol para crises de sibilância moderadas e graves com as dosagens baseadas nas recomendações do Global Initiative for Asthma.

OBJETIVOS ESPECÍFICOS:

1. Avaliar a resposta clínica de pacientes em vigência de crise de sibilância a um regime de uso de salbutamol que priorize doses relativamente maiores, em µg/kg, em crianças menores
2. Verificar a segurança destas dosagens de salbutamol através do monitoramento de possíveis efeitos colaterais e dos níveis séricos desta droga;
3. Investigar a presença de vírus respiratórios nos pacientes incluídos no estudo, avaliando se há interferência da etiologia com a resposta observada e
4. Determinar o genótipo do receptor ADRB₂ nos pacientes, procurando avaliar se um determinado polimorfismo interfere de modo significativo na resposta ao tratamento.

Serão avaliadas crianças maiores de 2 anos de idade com histórico de asma ou sibilância recorrente que comparecerem ao Pronto Socorro do Instituto da Criança do HCFMUSP ou ao AMA Vila Prel em vigência de crise de sibilância aguda moderada ou grave. Serão considerados asmáticos ou chiadores recorrentes os pacientes com histórico de dois ou mais episódios prévios de sibilância tratados com broncodilatadores no último ano.

Na chegada ao pronto socorro, o médico assistente avaliará a gravidade da crise através do escore PRAM (Pediatric Respiratory Assessment Measure) (35). Este escore varia de 0 a 12 pontos e é baseado em quatro sinais clínicos e na saturação de oxigênio (Tabela 2). Um escore de 5 corresponde a 175% do predito para a medida de resistência respiratória a 8 hertz através de oscilometria forçada e indica uma crise moderada e um escore ≥ 9 indica

* Rua General Jardim, 36 – 1º andar – V. Buarque - fone: 3397.2464 – email: smscep@gmail.com

SECRETARIA MUNICIPAL DA SAÚDE Comitê de Ética em Pesquisa/SMS

CAAE: 35/12*

uma crise grave sendo que uma variação de 3 pontos neste escore indica uma variação $\geq 25\%$ no basal da resistência respiratória a 8 hertz e é considerada clinicamente significativa (36).

Na avaliação inicial serão medidas a frequência respiratória e cardíaca, uma amostra de sangue será coletada para genotipagem de AD β R2, dosagem de níveis séricos de potássio, glicose, salbutamol e gasometria venosa e um eletrocardiograma (ECG) será realizado. Uma amostra de aspirado nasofaríngeo será obtida para pesquisa viral.

A dosagem de potássio será feita através do sistema de química clínica Dimension® RxL (Siemens) com o módulo QuickLYTE® que utiliza a Tecnologia do Multisensor Integrado (IMT) de detecção indireta das amostras QuickLYTE® para desenvolver um potencial elétrico proporcional à atividade de cada íon presente na amostra. A glicose será dosada através do método GLU (que é uma adaptação do método hexoquinase-glicose-6-fosfato-desidrogenase) no aparelho Dimension®.

As concentrações séricas de salbutamol serão avaliadas através de cromatografia líquida de alto desempenho (HPLC, High Performance Liquid Chromatography).

Em todos os pacientes maiores de 6 anos com estatura superior a 110 cm será feita a tentativa de medida de volume expiratório forçado de primeiro segundo (VEF₁) de acordo com as diretrizes brasileiras para testes de função pulmonar em crianças e adolescentes (37). Será usado um espirômetro portátil Koko (nSpire Health, Longmont, CO, EUA), e o exame realizado antes da coleta de exames de sangue e aspirado nasofaríngeo. Ao final de uma hora será feita uma nova avaliação clínica incluindo o escore PRAM e os pacientes que mantiverem um escore PRAM ≥ 4 ou oximetria de pulso $< 92\%$ serão mantidos em observação e reavaliados a cada meia hora para determinação do escore PRAM.

A frequência das doses subsequentes de salbutamol será definida pelo médico assistente, mas a dosagem será a mesma da dose individual utilizada na abordagem inicial.

A alta do paciente será definida por um escore PRAM ≤ 3 e oximetria de pulso $\geq 92\%$. Internação será definida como necessidade de permanência no Hospital por período superior a 4 horas. Ao médico assistente caberá a tarefa de decidir sobre a necessidade de tratamentos adicionais ou necessidade de tratamentos adicionais (sulfato de magnésio, β -dois agonista via endovenosa entre outros) ou indicação de suporte ventilatório. Logo após a alta ou no momento de definição da internação, sempre que possível trinta minutos após a última dose de broncodilatador, um novo ECG e uma nova coleta de sangue para análise dos níveis séricos de potássio, glicose, salbutamol e gasometria venosa serão realizados.

Critério de inclusão - entre 2 e 18 anos; Histórico de dois ou mais episódios prévios de sibilância tratados com broncodilatadores no último ano; Crise de sibilância caracterizada por tosse, dificuldade respiratória e ausculta de sibilos expiratórios ou expiração prolongada; Intensidade da crise de sibilância definida pelo escore PRAM (35) como moderada ou grave (≥ 5). E os de **exclusão**: Doenças crônicas pré-existentes como displasia broncopulmonar, fibrose cística, bronquiolite obliterante ou qualquer outra doença pulmonar ou cardiovascular crônica; Quadro clínico inicial indicando suporte ventilatório imediato, broncodilatadores via subcutânea ou endovenosa; Rebaixamento do nível de consciência; Uso de algum β -dois agonista nas quatro horas anteriores à chegada e Uso de corticosteróides sistêmicos nas últimas 24h.

Análise dos dados: A análise estatística descritiva incluirá o cálculo da distribuição de frequências para as variáveis categóricas e o cálculo de média, desvio padrão, mediana e limites mínimo e máximo para as variáveis contínuas. As diferenças entre as médias das variáveis contínuas serão calculadas por meio de teste T para os dados com distribuição normal ou testes de Mann-Whitney em caso contrário. Para as variáveis categóricas ou qualitativas será utilizado o teste de qui-quadrado ou teste de Fisher. O cálculo do tamanho da amostra levou em consideração o número de pacientes necessário para demonstrar uma diferença de trinta minutos no tempo de permanência hospitalar entre os dois grupos. Considerando que pacientes com crises de sibilância de intensidade moderada permanecem em tratamento em média por um período entre 90 e 360 minutos no Hospital, um número de 62 pacientes em cada grupo será necessário para determinar uma diferença significativa entre os grupos. Será estudada esta diferença entre os dois grupos de forma geral e também por categorias de idade, de acordo com três faixas etárias: 2 a 6 anos; 7 a 12 anos, > 12 anos.

A associação entre dose utilizada, etiologia viral, genótipos do receptor ADRb2 e a resposta ao tratamento empregado (desfechos primários e secundários) será avaliada por modelo de regressão simples (univariada) e múltipla (multivariada). Para os desfechos binários, será utilizada a regressão logística e para os desfechos quantitativos modelos lineares que considerarão a distribuição dos valores observados. O nível de significância adotado será um alfa de 0,05. O programa utilizado será o SPSS versão 15.0.

* Rua General Jardim, 36 – 1º andar – V. Buarque - fone: 3397.2464 – email: smscep@gmail.com

SECRETARIA MUNICIPAL DA SAÚDE Comitê de Ética em Pesquisa/SMS

CAAE: 35/12*

II – Considerações

A folha de rosto que acompanha o Projeto está devidamente preenchida pelo pesquisador. O currículo está de acordo com a proposta da pesquisa. A pesquisa será financiada pela FAPESP. Os critérios de inclusão e exclusão são claros. O cronograma apresentado aponta que o recrutamento dos sujeitos, a coleta dos dados clínicos de espirometria e desfechos observados, coleta e armazenamento das amostras de sangue e secreção nasal, teve início em dez. de 2011. Porém, esclarece o pesquisador que “a coleta de dados em SMS somente terá início após emissão do parecer de aprovado deste CEP.

O projeto tem autorização para desenvolver a pesquisa na Coordenadoria Regional de Saúde Sul da PMSP desde que o projeto seja enviado ao CEP-SMS para ser analisado. Informa que tem aprovação da Comissão de Ética para Análise de Projetos Pesquisa do HCFMUSP, do Comitê de Ética em Pesquisa do Hospital Albert Einstein.

Termo de Consentimento Livre e Esclarecido (TCLE) – foi considerado adequado após retificação.

III - Situação do Protocolo - projeto **APROVADO**

Para início da coleta dos dados, o pesquisador deverá se apresentar na mesma instância que autorizou a realização do estudo (Coordenadoria, Supervisão, SMS/Gab, etc).

O sujeito de pesquisa (ou seu representante) e o pesquisador responsável deverão rubricar todas as folhas do Termo de Consentimento Livre e Esclarecido – TCLE apondo sua assinatura na última página do referido Termo, conforme Carta Circular no 003/2011 da CONEP/CNS.

Salientamos que o pesquisador deve desenvolver a pesquisa conforme delineada no protocolo aprovado. Eventuais modificações ou emendas ao protocolo devem ser apresentadas ao CEP de forma clara e sucinta, identificando a parte do protocolo a ser modificada e suas justificativas.

Ao pesquisador cabe manter em arquivo, sob sua guarda, por 5 anos, os dados da pesquisa, contendo fichas individuais e todos os demais documentos recomendados pelo CEP (Res. CNS 196/96 item IX. 2. e).

Uma cópia digital (CD/DVD) do projeto finalizado deverá ser enviado ao CEP e outra à instância que autorizou a realização do estudo, via correio ou entregue pessoalmente, logo que o mesmo estiver concluído.

Simone Mongelli de Fantini
Coordenadora
Comitê de Ética em Pesquisa - CEP/SMS

ANEXO I Aprovação do Comitê de Ética em Pesquisa do Hospital Israelita Albert Einstein

São Paulo, 23 de maio de 2011.

Processo CEP/Einstein nº 11/1549

Projeto de Grupo III

Título: "Avaliação da eficácia e segurança de doses crescentes de salbutamol, administrado através de inalador dosimetrado, em crianças com crise aguda de sibilância." Protocolo versão de 4 de maio de 2011 e Termo de Consentimento Livre e Esclarecido versão de 4 de maio de 2011.

Pesquisador responsável: Luiz Vicente R. Ferreira da Silva Filho

Instituição proponente: Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina da USP

Responsável institucional: Vicente Odone Filho – Departamento de Pediatria

Instituição co-participante: Paraisópolis -IAE

Patrocinador: pesquisador

PARECER CEP/EINSTEIN Nº 118/2011

O Comitê de Ética em Pesquisa do Hospital Israelita Albert Einstein no cumprimento de suas atribuições, **analisou e aprovou** o projeto de pesquisa supracitado, bem como o Termo de Consentimento Livre e Esclarecido.

Aproveitamos a oportunidade para orientar o pesquisador sobre os seguintes itens:

- O sujeito da pesquisa tem a liberdade de recusar-se a participar ou de retirar seu consentimento em qualquer fase da pesquisa, sem penalização alguma e sem prejuízo ao seu cuidado (Res. CNS 196/96 – Item IV.1.f) e deve receber uma cópia do Termo de Consentimento Livre Esclarecido, na íntegra, por ele assinado (Item IV.2d).
- Conforme Carta Circular nº 003/2011 CONEP/CNS o sujeito de pesquisa ou seu representante, quando for o caso, deverá rubricar todas as folhas do Termo de Consentimento Livre Esclarecido apondo a sua assinatura na última página do referido Termo. O pesquisador responsável deverá, da mesma forma, rubricar todas as folhas do Termo de Consentimento Livre Esclarecido apondo a sua assinatura na última página do referido Termo.
- O pesquisador deve desenvolver a pesquisa conforme delineada no protocolo aprovado e descontinuar o estudo somente após análise das razões da descontinuidade pelo CEP que o aprovou (Res. CNS 196 Item III. 3z), aguardando seu parecer, exceto quando perceber risco ou dano não previsto ao sujeito participante ou quando constatar a superioridade de regime oferecido a um dos grupos da pesquisa (Item V.3) que requeiram ação imediata.
- O CEP deve ser informado de todos os efeitos adversos ou fatos relevantes que alterem o curso normal do estudo (Res. CNS Item V.4).

ALBERT EINSTEIN
INSTITUTO ISRAELITA DE
ENSINO E PESQUISA

- Eventuais modificações ou emendas ao protocolo devem ser apresentadas ao CEP de forma clara e sucinta, identificando a parte do protocolo a ser modificada e suas justificativas.
- Ao pesquisador cabe elaborar e apresentar ao CEP/Einstein os relatórios semestrais e o relatório final (Res. CNS 196, IX.2.c), inicialmente em 23 de novembro de 2011, conforme o modelo padronizado disponível em <http://apps.einstein.br/forms/pesquisa/form-padr.html>

Comitê de Ética
CEP/Einstein

Prof. Dr. José Pinus

Coordenador do Comitê de Ética em Pesquisa
do Hospital Israelita Albert Einstein

8 REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

8 REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. *Global strategy for asthma management and prevention*. Global Initiative for Asthma (GINA) 2015. [citado 5 fev. 2016]. Disponível em: <http://www.ginasthma.org/>.
2. Comissão de Asma da SBPT, Grupo de Trabalho das Diretrizes para Asma da SBPT. Diretrizes da Sociedade Brasileira de Pneumologia e Tisiologia para o Manejo da Asma. J Bras Pneumol. 2012;38 (supl. 1):46.
3. Brasil Ministério da Saúde. Datasus. Sistema de Informações Hospitalares. [Citado 2 fev. 2016]. Disponível em <http://www2.datasus.gov.br/SIHD/>.
4. British guideline on the management of asthma. British Thoracic Society; Scottish Intercollegiate Guidelines Network. Thorax 2014;69:Suppl1:1-192.
5. Papadopoulos NG, Arakawa H, Carlsen KH, Custovic A, Gern J, Lemanske R, et al. International consensus on (ICON) pediatric asthma. Allergy. 2012;67(8):976-97.
6. Wenzel SE. Asthma phenotypes: the evolution from clinical to molecular approaches. Nat Med. 2012;18(5):716-25.
7. Wark PA, Gibson PG. Asthma exacerbations . 3: Pathogenesis. Thorax. 2006;61(10):909-15.
8. Costa LD, Costa PS, Camargos PA. Exacerbation of asthma and airway infection: is the virus the villain? J Pediatr (Rio J). 2014;90(6):542-55.
9. Holgate ST. Epithelium dysfunction in asthma. J Allergy Clin Immunol. 2007;120(6):1233-44; quiz 45-6.

10. Papadopoulos NG, Christodoulou I, Rohde G, Agache I, Almqvist C, Bruno A, et al. Viruses and bacteria in acute asthma exacerbations--a GA² LEN-DARE systematic review. *Allergy*. 2011;66(4):458-68.
11. Holt PG, Sly PD. Interaction between adaptive and innate immune pathways in the pathogenesis of atopic asthma: operation of a lung/bone marrow axis. *Chest*. 2011;139(5):1165-71.
12. Gavala ML, Bashir H, Gern JE. Virus/allergen interactions in asthma. *Curr Allergy Asthma Rep*. 2013;13(3):298-307.
13. Rosov, Tatiana. Doenças Respiratórias em Pediatria. Diagnóstico e Tratamento. 2a ed. São Paulo: Atheneu; 2012.
14. Camargo CA, Rachelefsky G, Schatz M. Managing asthma exacerbations in the emergency department: summary of the National Asthma Education and Prevention Program Expert Panel Report 3 guidelines for the management of asthma exacerbations. *J Emerg Med*. 2009;37(2 Suppl):S6-S17.
15. Hess DR. Aerosol Therapy During Noninvasive Ventilation or High-Flow Nasal Cannula. *Respir Care*. 2015;60(6):880-91; discussion 91-3.
16. Rowe BH, Spooner C, Ducharme FM, Bretzlaff JA, Bota GW. Early emergency department treatment of acute asthma with systemic corticosteroids. *Cochrane Database Syst Rev*. 2001(1):CD002178.
17. Rowe BH, Spooner CH, Ducharme FM, Bretzlaff JA, Bota GW. Corticosteroids for preventing relapse following acute exacerbations of asthma. *Cochrane Database Syst Rev*. 2007(3):CD000195.
18. Rodrigo GJ, Castro-Rodriguez JA. Anticholinergics in the treatment of children and adults with acute asthma: a systematic review with meta-analysis. *Thorax*. 2005;60(9):740-6.

19. Plotnick LH, Ducharme FM. Combined inhaled anticholinergics and beta2-agonists for initial treatment of acute asthma in children. *Cochrane Database Syst Rev*. 2000(4):CD000060.
20. Schuh S, Zemek R, Plint A, Black KJ, Freedman S, Porter R, et al. Magnesium use in asthma pharmacotherapy: a Pediatric Emergency Research Canada study. *Pediatrics*. 2012;129(5):852-9.
21. Powell C, Kolamunnage-Dona R, Lowe J, Boland A, Petrou S, Doull I, et al. Magnesium sulphate in acute severe asthma in children (MAGNETIC): a randomised, placebo-controlled trial. *Lancet Respir Med*. 2013;1(4):301-8.
22. Carroll CL. Heliox for children with acute asthma: has the sun set on this therapy? *Pediatr Crit Care Med*. 2010;11(3):428-9.
23. Thill PJ, McGuire JK, Baden HP, Green TP, Checchia PA. Noninvasive positive-pressure ventilation in children with lower airway obstruction. *Pediatr Crit Care Med*. 2004;5(4):337-42.
24. Nowak R, Corbridge T, Brenner B. Noninvasive ventilation. *J Allergy Clin Immunol*. 2009;124(2 Suppl):S15-8.
25. Ganu SS, Gautam A, Wilkins B, Egan J. Increase in use of non-invasive ventilation for infants with severe bronchiolitis is associated with decline in intubation rates over a decade. *Intensive Care Med*. 2012;38(7):1177-83.
26. Rubin BK, Fink JB. The delivery of inhaled medication to the young child. *Pediatr Clin North Am*. 2003;50(3):717-31.
27. Dolovich MB, Ahrens RC, Hess DR, Anderson P, Dhand R, Rau JL, et al. Device selection and outcomes of aerosol therapy: Evidence-based guidelines: American College of Chest Physicians/American College of Asthma, Allergy, and Immunology. *Chest*. 2005;127(1):335-71.

28. De Boeck K, Alifier M, Warnier G. Is the correct use of a dry powder inhaler (Turbohaler) age dependent? *J Allergy Clin Immunol.* 1999;103(5 Pt 1):763-7.
29. Clay MM, Pavia D, Newman SP, Clarke SW. Factors influencing the size distribution of aerosols from jet nebulisers. *Thorax.* 1983;38(10):755-9.
30. Newman SP, Pellow PG, Clay MM, Clarke SW. Evaluation of jet nebulisers for use with gentamicin solution. *Thorax.* 1985;40(9):671-6.
31. Zanen P, Go LT, Lammers JW. Optimal particle size for beta 2 agonist and anticholinergic aerosols in patients with severe airflow obstruction. *Thorax.* 1996;51(10):977-80.
32. Patel P, Mukai D, Wilson AF. Dose-response effects of two sizes of monodisperse isoproterenol in mild asthma. *Am Rev Respir Dis.* 1990;141(2):357-60.
33. Bisgaard H. What dose fraction represents the respirable dose? *Respir Med.* 1997;91 Suppl A:20-1.
34. Newman SP, Pellow PG, Clarke SW. In vitro comparison of DeVilbiss jet and ultrasonic nebulizers. *Chest.* 1987;92(6):991-4.
35. Dolovich MB, Fink JB. Aerosols and devices. *Respir Care Clin N Am.* 2001;7(2):131-73, v.
36. Hess D, Fisher D, Williams P, Pooler S, Kacmarek RM. Medication nebulizer performance. Effects of diluent volume, nebulizer flow, and nebulizer brand. *Chest.* 1996;110(2):498-505.
37. Tashkin DP. New devices for asthma. *J Allergy Clin Immunol.* 1998;101(2 Pt 2):S409-16.

38. Cates CJ, Welsh EJ, Rowe BH. Holding chambers (spacers) versus nebulisers for beta-agonist treatment of acute asthma. *Cochrane Database Syst Rev.* 2013;9:CD000052.
39. Leung K, Louca E, Coates AL. Comparison of breath-enhanced to breath-actuated nebulizers for rate, consistency, and efficiency. *Chest.* 2004;126(5):1619-27.
40. Dhand R. Nebulizers that use a vibrating mesh or plate with multiple apertures to generate aerosol. *Respir Care.* 2002;47(12):1406-16; discussion 16-8.
41. Muchão FP, Filho LV. Advances in inhalation therapy in pediatrics. *J Pediatr (Rio J).* 2010;86(5):367-76.
42. Terzano C. Pressurized metered dose inhalers and add-on devices. *Pulm Pharmacol Ther.* 2001;14(5):351-66.
43. Biggart E, Bush A. Antiasthmatic drug delivery in children. *Paediatr Drugs.* 2002;4(2):85-93.
44. Demirkan K, Tolley E, Mastin T, Soberman J, Burbeck J, Self T. Salmeterol administration by metered-dose inhaler alone vs metered-dose inhaler plus valved holding chamber. *Chest.* 2000;117(5):1314-8.
45. Singhal T, Garg H, Arora HS, Lodha R, Pandey RM, Kabra SK. Efficacy of a home-made spacer with acute exacerbation of bronchial asthma: a randomized controlled trial. *Indian J Pediatr.* 2001;68(1):37-40.
46. Bisgaard H, Anhøj J, Klug B, Berg E. A non-electrostatic spacer for aerosol delivery. *Arch Dis Child.* 1995;73(3):226-30.

47. Janssens HM, Devadason SG, Hop WC, LeSouëf PN, De Jongste JC, Tiddens HA. Variability of aerosol delivery via spacer devices in young asthmatic children in daily life. *Eur Respir J*. 1999;13(4):787-91.
48. Rocha Filho W, Noronha VX, Senna SN, Simal CJ, Mendonça WB. Evaluation of the influence of patient age and spacer device volume on aerosol lung deposition. *J Pediatr (Rio J)*. 2004;80(5):387-90.
49. Castro-Rodriguez JA, Rodrigo GJ. beta-agonists through metered-dose inhaler with valved holding chamber versus nebulizer for acute exacerbation of wheezing or asthma in children under 5 years of age: a systematic review with meta-analysis. *J Pediatr*. 2004;145(2):172-7.
50. Doan Q, Shefrin A, Johnson D. Cost-effectiveness of metered-dose inhalers for asthma exacerbations in the pediatric emergency department. *Pediatrics*. 2011;127(5):e1105-11.
51. Dhuper S, Chandra A, Ahmed A, Bista S, Moghekar A, Verma R, et al. Efficacy and cost comparisons of bronchodilator administration between metered dose inhalers with disposable spacers and nebulizers for acute asthma treatment. *J Emerg Med*. 2011;40(3):247-55.
52. Naline E, Zhang Y, Qian Y, Mairon N, Anderson GP, Grandordy B, et al. Relaxant effects and durations of action of formoterol and salmeterol on the isolated human bronchus. *Eur Respir J*. 1994;7(5):914-20.
53. LEM C. β -agonists in chronic obstructive pulmonary disease (COPD). *J Pneumol*. 2000;26:4.
54. Mitra S, Ugur M, Ugur O, Goodman HM, McCullough JR, Yamaguchi H. (S)-Albuterol increases intracellular free calcium by muscarinic receptor

activation and a phospholipase C-dependent mechanism in airway smooth muscle. *Mol Pharmacol*. 1998;53(3):347-54.

55. Johnson M. The beta-adrenoceptor. *Am J Respir Crit Care Med*. 1998;158(5 Pt 3):S146-53.

56. Qing F, Rahman SU, Rhodes CG, Hayes MJ, Sriskandan S, Ind PW, et al. Pulmonary and cardiac beta-adrenoceptor density in vivo in asthmatic subjects. *Am J Respir Crit Care Med*. 1997;155(3):1130-4.

57. Onaran HO, Costa T, Rodbard D. Beta gamma subunits of guanine nucleotide-binding proteins and regulation of spontaneous receptor activity: thermodynamic model for the interaction between receptors and guanine nucleotide-binding protein subunits. *Mol Pharmacol*. 1993;43(2):245-56.

58. Kamachi A, Munakata M, Nasuhara Y, Nishimura M, Ohtsuka Y, Amishima M, et al. Enhancement of goblet cell hyperplasia and airway hyperresponsiveness by salbutamol in a rat model of atopic asthma. *Thorax*. 2001;56(1):19-24.

59. Tamaoki J, Tagaya E, Kawatani K, Nakata J, Endo Y, Nagai A. Airway mucosal thickening and bronchial hyperresponsiveness induced by inhaled beta 2-agonist in mice. *Chest*. 2004;126(1):205-12.

60. Sears MR, Taylor DR, Print CG, Lake DC, Li QQ, Flannery EM, et al. Regular inhaled beta-agonist treatment in bronchial asthma. *Lancet*. 1990;336(8728):1391-6.

61. Taylor DR, Sears MR, Herbison GP, Flannery EM, Print CG, Lake DC, et al. Regular inhaled beta agonist in asthma: effects on exacerbations and lung function. *Thorax*. 1993;48(2):134-8.

62. Taylor DR, Town GI, Herbison GP, Boothman-Burrell D, Flannery EM, Hancox B, et al. Asthma control during long-term treatment with regular inhaled salbutamol and salmeterol. *Thorax*. 1998;53(9):744-52.
63. Drazen JM, Israel E, Boushey HA, Chinchilli VM, Fahy JV, Fish JE, et al. Comparison of regularly scheduled with as-needed use of albuterol in mild asthma. Asthma Clinical Research Network. *N Engl J Med*. 1996;335(12):841-7.
64. Hizawa N. Beta-2 adrenergic receptor genetic polymorphisms and asthma. *J Clin Pharm Ther*. 2009;34(6):631-43.
65. 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(1):22-7.
66. Ploin D, Chapuis FR, Stamm D, Robert J, David L, Chatelain PG, et al. High-dose albuterol by metered-dose inhaler plus a spacer device versus nebulization in preschool children with recurrent wheezing: A double-blind, randomized equivalence trial. *Pediatrics*. 2000;106(2 Pt 1):311-7.
67. Leversha AM, Campanella SG, Aickin RP, Asher MI. Costs and effectiveness of spacer versus nebulizer in young children with moderate and severe acute asthma. *J Pediatr*. 2000;136(4):497-502.
68. Delgado A, Chou KJ, Silver EJ, Crain EF. Nebulizers vs metered-dose inhalers with spacers for bronchodilator therapy to treat wheezing in children aged 2 to 24 months in a pediatric emergency department. *Arch Pediatr Adolesc Med*. 2003;157(1):76-80.
69. Osmond M, Diner B. Evidence-based emergency medicine. Nebulizers versus inhalers with spacers for acute asthma in pediatrics. *Ann Emerg Med*. 2004;43(3):413-5.

70. Rubilar L, Castro-Rodriguez 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(4):264-9.
71. Benito Fernandez J, Trebolazabala Quirante N, Landa Guarritz M, Mintegi Raso S, C GD. Bronchodilators via metered-dose inhaler with spacer in the pediatric emergency department: what is the dosage? *An Pediatr (Barc)*. 2006;64.
72. Bønnelykke K, Jespersen JJ, Bisgaard H. Age dependent systemic exposure to inhaled salbutamol. *Br J Clin Pharmacol*. 2007;64(2):241-4.
73. Ducharme FM, Chalut D, Plotnick L, Savdie C, Kudirka D, Zhang X, et al. The Pediatric Respiratory Assessment Measure: a valid clinical score for assessing acute asthma severity from toddlers to teenagers. *J Pediatr*. 2008;152(4):476-80, 80.e1.
74. Rotta ET, Amantéa SL, Froehlich PE, Becker A. Determination of plasma salbutamol concentrations after nebulization in a pediatric emergency department. *J Pediatr (Rio J)*. 2007;83(5):481-4.
75. Rotta ET, Amantéa SL, Froehlich PE, Becker A. Plasma concentrations of salbutamol in the treatment of acute asthma in a pediatric emergency. Could age be a parameter of influence? *Eur J Clin Pharmacol*. 2010;66(6):605-10.
76. Schuh S, Reider MJ, Canny G, Pender E, Forbes T, Tan YK, et al. Nebulized albuterol in acute childhood asthma: comparison of two doses. *Pediatrics*. 1990;86(4):509-13.
77. Kaashmiri M, Shepard J, Goodman B, Lincourt WR, Trivedi R, Ellsworth A, et al. Repeat dosing of albuterol via metered-dose inhaler in infants with acute

obstructive airway disease: a randomized controlled safety trial. *Pediatr Emerg Care*. 2010;26(3):197-202.

9 APÊNDICE

APÊNDICE - PRÉVIA DO ARTIGO ACEITO PARA PUBLICAÇÃO

Endereço eletrônico para acesso ao artigo (Periódico Pediatric Pulmonology):

<http://onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1002/ppul.23469/full>

Albuterol Via Metered-Dose Inhaler in Children: Lower Doses Are Effective, and Higher Doses Are Safe

Fabio Pereira Muchão, MD, MSc,^{1,2} Juliana Miguita e Souza, MD,¹
Hélida Conceição Cavalcante Torres, MD,¹ Isabella Batista De Lalibera, MD,¹
Andrea Vieira de Souza, PhD,² Joaquim Carlos Rodrigues, MD, PhD,¹ Claudio Schwartsman, MD, PhD,¹
and Luiz Vicente Ribeiro Ferreira da Silva Filho, MD, PhD^{1,2,3*}

Summary. Background: The ideal dosing of albuterol via metered-dose inhalers for acute childhood asthma is not well established. We hypothesized that greater doses of albuterol would result in less time in the hospital and lower admission rates. Methods: This was a randomized controlled double-blind multicenter study, conducted in emergency rooms (ER). We included patients with 2–17 years old with moderate to severe acute asthma (Pediatric Respiratory Assessment Measure, PRAM, score ≥ 5). Dosages administered during the first hour included: 6 (up to 25 kg) or 12 puffs (>25 kg) in the control group and 9 (up to 15 kg), 12 (>15 –20 kg), 15 (>20 –25 kg), or 18 puffs (>25 kg) in the study group. Several efficacy (changes in PRAM score, pulse oximetry, and FEV₁, length of stay, and admission rates) and safety (albuterol plasma levels, heart rate, serum potassium, glucose and bicarbonate levels, EKG, and tremor rates) outcome measures were assessed. Results: We included 119 patients with similar baseline conditions, and no significant differences were observed between groups in the length of stay ($P=0.48$) or admission rate ($P=0.55$). No significant differences were observed in FEV₁, PRAM score, and pulse oximetry changes after 1 hr and at discharge or admission. No significant differences were observed in safety outcomes between groups. Conclusions: Higher albuterol dosage regimens did not result in lower admission rate or shorter length of stay in the ER, but showed similar safety profile for children with moderate to severe acute asthma. *Pediatr Pulmonol.*

© 2016 Wiley Periodicals, Inc.

Key words: asthma & early wheeze; clinical trials; children; albuterol; treatment.