HERBERTO JOSÉ CHONG NETO

DIFERENTES DISPOSITIVOS INALATÓRIOS NA CRISE AGUDA DE ASMA

Um estudo randomizado, duplo-cego, controlado com placebo

Dissertação apresentada ao Programa de Pós-graduação em Ciências da Saúde, da Pontifícia Universidade Católica do Paraná, como requisito parcial para obtenção do título de Mestre.

Coordenador: Prof. Dr. Waldemiro Gremski
Orientadora: Prof[a]. Dra. Lúcia de Noronha

CURITIBA
2005

Chong Neto, Herberto José
C548d Diferentes dispositivos inalatórios na crise aguda de asma : um estudo
2005 randomizado, duplo-cego, controlado com placebo / Herberto José Chong Neto ; coordenador, Waldemiro Gremski ; orientadora, Lúcia de Noronha. – 2005.

xi, 69 f. : il. ; 30 cm

Dissertação (mestrado) – Pontifícia Universidade Católica do Paraná, Curitiba, 2005
Inclui bibliografia

1. Asma em crianças. 2. Albuterol. 3. Broncodilatadores. 4. Nebulizadores e vaporizadores. I. Gremski, Waldemiro. II. Noronha, Lúcia de. III. Pontifícia Universidade Católica do Paraná. Programa de Pós-Graduação em Ciência da Saúde. IV. Título.

Eu gosto dos sonhos do futuro, mais do que da história do passado

Thomas Jefferson

Às minhas, amada esposa Débora e doce filha Carolina, que me proporcionam grandes alegrias. Aos meus pais, Heberto e Christina, que não mediram esforços na minha formação e sempre vibraram com minhas conquistas.

AGRADECIMENTOS

À Profª. Dra. Lúcia de Noronha, mestre e orientadora, que com dedicação e brilhantismo serviu-me de seus conhecimentos para que este trabalho de pesquisa fosse concluído com êxito.

Ao Prof. Dr. Waldemiro Gremski, Diretor do Programa de Pós-graduação em Ciências da Saúde, pelo seu incansável trabalho frente à direção deste programa.

Às acadêmicas de medicina, Flávia Kuroda e Daniele Margarita Marani, pelo grande auxílio na coleta dos dados deste estudo.

À minha esposa Débora Carla Chong e Silva, pelo auxílio na seleção dos pacientes, e preciosas sugestões.

À Profª. Márcia Olandoski, pelos ensinamentos e realização do tratamento estatístico desta pesquisa.

À equipe de funcionários da Unidade de Saúde Boa Vista 24 Horas, em nome de sua Autoridade Sanitária Local, Enfª. Joaninha de Lara, pelo apoio à realização deste estudo.

Aos funcionários do Programa de Pós-graduação em Ciências da Saúde.

Ao Prof. Dr. Nelson Augusto Rosário Filho, pelos ensinamentos em Alergia Pediátrica e exemplo sempre a ser seguido como pesquisador.

Às crianças e familiares que não hesitaram em participar deste estudo, mesmo em momento de dor e sofrimento.

SUMÁRIO

LISTA DE ABREVIATURAS E SIGLAS viii
RESUMO ix
ABSTRACT x
NOTA EXPLICATIVA xi
1 INTRODUÇÃO 1
2 OBJETIVOS 3
3 β_2-AGONISTAS E AEROSSOLTERAPIA NA CRISE AGUDA DE ASMA NA INFÂNCIA 4
3.1 RESUMO 6
3.2 ABSTRACT 7
3.3 INTRODUÇÃO 8
3.4 CLASSIFICAÇÃO E MECANISMOS DE AÇÃO DOS AGONISTAS β_2-ADRENÉRGICOS 9
3.5 PROPRIEDADES DOS AEROSSÓIS, PARTÍCULAS RESPIRÁVEIS E FATORES DE DEPOSIÇÃO 10
3.6 DISPOSITIVOS GERADORES DE AEROSSOL 11
3.7 DEPOSIÇÃO PULMONAR MEDIDA POR RADIOISÓTOPOS EM DIFERENTES DISPOSITIVOS INALATÓRIOS 12
3.8 EFICÁCIA DOS AGONISTAS β_2-ADRENÉRGICOS MEDIDA POR ESCORE CLÍNICO E FUNÇÃO PULMONAR EM DIFERENTES DISPOSITIVOS INALATÓRIOS 14
3.9 EVENTOS ADVERSOS DOS DISPOSITIVOS INALATÓRIOS 16
3.10 CUSTO DO TRATAMENTO COM DIFERENTES DISPOSITIVOS INALATÓRIOS 17
3.11 SATISFAÇÃO E FACILIDADE DE USO DOS DISPOSITIVOS INALATÓRIOS 17
3.12 CONCLUSÕES 18
3.13 REFERÊNCIAS 19
3.14 FIGURA 1 23
3.15 FIGURA 2 24
3.16 QUADRO 1 25
3.17 QUADRO 2 26
3.18 LEGENDAS DAS FIGURAS 27
4 DISPOSITIVOS INALATÓRIOS NA CRISE AGUDA DE ASMA: UM ESTUDO RANDOMIZADO, DUPLO-CEGO, CONTROLADO COM PLACEBO 28
4.1 RESUMO 30
4.2 ABSTRACT 31
4.3 INTRODUÇÃO 32
4.4 MÉTODOS 33
4.5 RESULTADOS 36
4.6 DISCUSSÃO 37
4.7 AGRADECIMENTOS 41
4.8 REFERÊNCIAS 42
4.9 FIGURA 1 44
4.10 FIGURA 2 45

4.11 FIGURA 3 46
4.12 FIGURA 4 47
4.13 TABELA 1 48
4.14 TABELA 2 49
4.15 LEGENDA DAS FIGURAS 50
5 CONSIDERAÇÕES FINAIS E PERSPECTIVAS FUTURAS 51
6 CONCLUSÕES 52
7 REFERÊNCIAS 53
8 ANEXOS 55
8.1 APROVAÇÃO DO PROJETO PELO CEP 56
8.2 CONSENTIMENTO LIVRE E ESCLARECIDO 59
8.3 PROTOCOLO DE ATENDIMENTO 60
8.4 ESCORE DE AVALIAÇÃO DA GRAVIDADE DA ASMA 61
8.5 PARECER DO CONSELHO EDITORIAL DO JORNAL DE PEDIATRIA E ACEITAÇÃO 62
8.6 CARTA DE SUBMISSÃO AO JORNAL PARANAENSE DE PEDIATRIA 65
8.7 CARTA CONVITE PARA PUBLICAÇÃO DO ARTIGO ORIGINAL NA REVISTA DA SOCIEDADE BRASILEIRA DE ALERGIA E IMUNOPATOLOGIA 66
8.8 CARTA DE AGRADECIMENTO AO EDITOR CHEFE DA REVISTA DA SOCIEDADE BRASILEIRA DE ALERGIA E IMUNOPATOLOGIA 67
8.9 ABSTRACT TRAVEL GRANT AWARDED TO THE XIX WAC 2005 68
8.10 ACEITE DO ARTIGO ORIGINAL NO JORNAL DE PEDIATRIA 69

LISTA DE ABREVIATURAS E SIGLAS

AMP cíclico – adenosina monofosfato cíclico

CA – curta ação

EA – espaçador artesanal

EI – espaçador industrial

IDM – inalador dosimetrado

IP – inalador em pó

LA – longa ação

NaCl 0,9% - solução de cloreto de sódio a 0,9%

NEB - nebulizador

NS – não seletivo

NZ$ - dólar neozelandês

PUCPR – pontifícia universidade católica do paraná

R$ - real

S - seletivo

U$ - dólar americano

VEF_1 – volume expiratório forçado no 1.º segundo

^{99m}TC – marcador radioativo tecnécio

RESUMO

Crianças e adolescentes em crise aguda de asma devem ser tratadas com broncodilatadores β_2-agonistas através de aerossolterapia. Existe uma ampla gama de dispositivos que geram aerossóis para o uso destes medicamentos. O objetivo deste estudo foi: 1) verificar a eficácia do nebulizador, inalador dosimetrado com espaçador industrial e artesanal, e inalador em pó no tratamento da crise aguda de asma; 2) verificar eventos adversos com o uso de nebulizador, inalador dosimetrado com espaçador industrial e artesanal, e inalador em pó e 3) verificar o custo do tratamento da crise aguda de asma utilizando nebulizador, inalador dosimetrado com espaçador industrial e artesanal, e inalador em pó. O estudo foi randomizado, duplo-cego, controlado com placebo. Para avaliar a eficácia foram verificados escore clínico e volume expiratório forçado no 1.º segundo. Foram avaliados eventos adversos como taquicardia, tremores, náuseas e vômitos e hipocalemia. Foi calculado o custo direto do tratamento da crise aguda de asma, com o uso de droga e dispositivo inalatório. Quarenta crianças em crise aguda de asma, com idade entre 6 e 18 anos, sem história de outras doenças pulmonares ou cardíacas foram envolvidas no estudo. A distribuição para a idade, o sexo, a raça, o peso, a altura, o escore clínico e o volume expiratório forçado no 1.º segundo no início do estudo foi homogênea entre os 4 grupos. O escore clínico apresentou redução significativa após 60 minutos, porém não houve diferença entre os grupos ($p= 0,51$). A porcentagem de variação do volume expiratório forçado no 1.º segundo foi semelhante entre os grupos após 60 minutos ($p= 0,96$). Tremores foram mais freqüentes nos grupos nebulizador e espaçador artesanal ($p= 0,0198$). Houve maior variação da freqüência cardíaca nos grupos nebulizador e espaçador artesanal em relação ao espaçador industrial. O espaçador artesanal provocou taquicardia semelhante ao inalador em pó. O custo do tratamento da crise aguda de asma foi superior utilizando nebulizador e espaçador industrial ($p< 0,0001$). O nebulizador deve ser considerado terapêutica de segunda linha no tratamento da asma. O espaçador industrial é eficaz e seguro, porém de custo elevado. O espaçador artesanal é eficaz e deve ser utilizado como alternativa no tratamento da asma, porém com cautela. O inalador em pó é eficaz e barato, mas também deve ser utilizado com cautela.

ABSTRACT

Children in acute asthma attacks must be treated with bronchodilators β2-agonists through aerosol therapy. There are some devices that generate aerosols for the use of these medicines. The aim of this study was: 1) to verify the efficacy of the nebulizer, metered-dose inhaler with commercially and home-made spacers, and dry powder inhaler in the treatment of the acute asthma attacks; 2) to verify adverse effects with the nebulizer, metered-dose inhaler with commercially and home-made spacers, and dry powder inhaler and 3) to verify the cost of the treatment of the acute asthma attacks using nebulizer, metered-dose inhaler with commercially and home-made spacers, and dry powder inhaler. A randomized, double-blind, placebo controlled study. To evaluate the efficacy it was verified clinical score and forced expiratory volume 1st second. Adverse effects as tachycardia, tremors, vomits and hypokalemia had been verified. The direct cost of the treatment of acute asthma was calculated, using medicine and device. We have evaluated children in acute asthma attacks, age ≥ 6 years and < 18 years, without history of other cardiac and pulmonary illnesses. Forty children had been involved in the study, mean age 11±3,5 years. The distribution for age, sex, race, weight, height, forced expiratory volume 1st second in the beginning of the study was homogeneous between the 4 groups. The clinical score presented significant reduction 60 minutes later, however it did not have difference between the groups (p= 0.51). The percentage of variation of the forced expiratory volume 1st second was similar between the groups after 60 minutes (p= 0,96). Tremors had been more frequently in the group nebulizer and home-made spacer spacer (p= 0,0198). There is a greater variation of the heart beat in the group nebulizer and home-made spacer than commercially spacer. Home-made spacer caused similar tachycardia to the dry powder inhaler. The cost of the treatment of acute asthma attacks was more expensive using nebulizer and commercially spacer (p< 0.0001). Nebulizer must be considered second line in the treatment of asthma. Commercially spacer is efficient and safe, however of high cost. Home-made spacer is efficient and must be used as alternative in the treatment of asthma, however with caution. Dry powder inhaler is efficient and cheap, but also it must be used with caution.

NOTA EXPLICATIVA

Este trabalho será apresentado sob a forma de dois artigos**:**

1) O primeiro é um artigo de revisão, dentro das normas editoriais do Jornal Paranaense de Pediatria, submetido ao seu Corpo Editorial, cujo título é **"β_2-AGONISTAS E AEROSSOLTERAPIA NA CRISE AGUDA DE ASMA NA INFÂNCIA"**;

2) O segundo é um artigo original, dentro das normas editoriais do Jornal de Pediatria, aceito para publicação pelo seu Corpo Editorial, cujo título é **"DIFERENTES DISPOSITIVOS INALATÓRIOS NA CRISE AGUDA DE ASMA: UM ESTUDO RANDOMIZADO, DUPLO-CEGO, CONTROLADO COM PLACEBO"**.

A introdução e os objetivos são breves, pois estarão inseridos no texto do artigo original, assim como o método do estudo e seus resultados além de uma discussão aprofundada. A literatura está extensamente relatada no artigo de revisão.

Conclusões e considerações finais sobre as duas publicações também serão apresentados após os artigos desta dissertação.

1 INTRODUÇÃO

Nas unidades de emergência 24 horas de Curitiba, no período de 12 meses, foram realizados dezesseis mil atendimentos à crianças com idade entre 0 e 14 anos, em crise aguda de asma. A prevalência desta doença em crianças em idade escolar e adolescentes na cidade de Curitiba é de 18,7%[1,2].

Em 1996 o DATASUS relatou que o gasto com internações por asma no Brasil foi de setenta e seis milhões de reais, com 2000 mortes, sendo o terceiro maior gasto com doença[3].

Atualmente, o tratamento de escolha para crise de asma são drogas broncodilatadoras e a melhor via para administrá-las é a inalatória. Para que ocorra uma grande deposição nas vias aéreas inferiores, deve ser gerado aerossol com partículas de diâmetro entre 0,5 e 5μm, denominadas de partículas respiráveis. A geração destes aerossóis é realizada através de dispositivos inalatórios que utilizam soluções (nebulizador), suspensões (inalador dosimetrado) e em pó (inalador em pó). A eficácia de cada dispositivo está diretamente relacionada à quantidade de partículas respiráveis que este deposita em vias aéreas inferiores[4,5].

Nebulizador é um gerador de aerossol que deposita em torno de 10% da droga administrada nas vias aéreas inferiores e grande quantidade no trato gastrintestinal. Estes dispositivos gastam tempo para serem utilizados, necessitam de fonte de energia, de ar comprimido ou oxigênio, têm débito variável, fluxo irregular, custo elevado de compra do compressor e baixa adesão devido à dificuldade no seu transporte[4].

O inalador de pó é de custo elevado, difícil de preparar e utilizar e necessita de fluxo inspiratório mínimo para ser utilizado, sendo indicado apenas para crianças com 4 anos ou mais[4].

O inalador dosimetrado sem espaçador tem difícil técnica de uso, pois requer coordenação entre o disparo e a inspiração, com alta deposição em orofaringe. Com isto, foi introduzido o uso de espaçadores, que são peças que se situam entre a boca e o dispositivo, para reduzir a velocidade do jato e disponibilizar uma maior quantidade de partículas respiráveis[4,5].

A eficácia dos espaçadores de plástico, acrílico e metal, está comprovada através de evidências científicas, porém seu custo é elevado. Como alternativa à compra destes

espaçadores alguns estudos têm sido realizados com garrafas plásticas de refrigerante e água mineral e frascos vazios de solução de NaCl a 0,9%[6,7,8].

Em nosso meio estes dispositivos já foram testados para crise aguda de asma em crianças, porém em poucas oportunidades e em estudos que não foram duplo-cego[8].

Para o nosso sistema de saúde, estudos com estes dispositivos são de vital importância, pois reduziria o ônus tratando nossas crianças de maneira eficaz e segura.

Devido aos elevados custos para se tratar crianças asmáticas, este estudo foi desenvolvido para verificar a eficácia, os eventos adversos e os custos destas formas de tratar a crise aguda de asma, em nosso meio.

2 OBJETIVOS

2.1 Verificar a eficácia do salbutamol inalatório em diferentes dispositivos inalatórios para crianças em crise aguda de asma.

2.2 Verificar eventos adversos do salbutamol inalatório em diferentes dispositivos inalatórios para crianças em crise aguda de asma.

2.3 Calcular o custo da primeira hora do tratamento da crise aguda de asma em crianças, utilizando diferentes dispositivos inalatórios.

3 β_2-AGONISTAS E AEROSSOLTERAPIA NA CRISE AGUDA DE ASMA NA INFÂNCIA

Artigo de revisão submetido para publicação no Jornal Paranaense de Pediatria

β_2-AGONISTAS E AEROSSOLTERAPIA NA CRISE AGUDA DE ASMA NA INFÂNCIA

β_2-AGONISTS AND AEROSOL THERAPHY IN ACUTE ASTHMA ATTACKS IN CHILDHOOD

β_2-AGONISTAS E AEROSSOLTERAPIA

1-Herberto J. Chong Neto

2-Débora C. Chong-Silva

3-Lúcia de Noronha

1- Mestre em Ciências da Saúde – Pontifícia Universidade Católica do Paraná, Especialista em Alergia Pediátrica

2- Mestre em Microbiologia, Parasitologia e Patologia Básica – Universidade Federal do Paraná, Especialista em Pneumologia Pediátrica

3- Doutora em Medicina, Professora Adjunta – Pontifícia Universidade Católica do Paraná

Autor responsável

Herberto José Chong Neto

Av. República Argentina, 2964 Portão.

Curitiba – Paraná

CEP: 80610-260

Tel./Fax: (41) 345-4800.

Celular: (41) 8407-4847

E-mail: hchong@brturbo.com.br

3.1 RESUMO

Objetivo: O objetivo dessa revisão foi apresentar os resultados de pesquisas na crise aguda de asma em crianças com o uso de agonistas β_2 -adrenérgicos nos diversos dispositivos inalatórios.

Método: Foram revistos alguns dos principais trabalhos publicados sobre β_2-agonistas e os diferentes dispositivos inalatórios na crise aguda de asma em crianças.

Resultados: Foi verificado que os broncodilatadores β_2-agonistas**,** nos diversos dispositivos inalatórios**,** são o tratamento de escolha para as crianças em crise aguda de asma, com eficácia semelhante, porém com diferenças nos eventos adversos e custos do tratamento.

Conclusões: Existem evidências científicas que os agonistas β_2-adrenérgicos em diferentes dispositivos inalatórios são eficazes e seguros no tratamento da crise aguda de asma na pediatria.

Descritores: Nebulizadores e vaporizadores, Asma, Salbutamol, Criança.

3.2 ABSTRACT

Objective: To show the researches with beta-agonists using different inhaled devices in acute asthma attacks in children.

Methods: We have made a search and review the most important studies about beta-agonists using different inhaled devices in acute asthma attacks in children.

Results: We have verified that beta-agonists with different inhaled devices are the best way to treat acute asthma attacks in childhood, with similar efficacy, but differences on adverse events and costs.

Conclusions: There are scientifics evidences that agonists β-adrenergics are efficiencies and safety using differents inhaled devices to treat pediatric acute asthma attacks.

Key words: Nebulizers and vaporizers, Asthma, Albuterol, Child.

3.3 INTRODUÇÃO

A prevalência de asma em Curitiba é de 18,7% nas crianças em idade escolar e adolescentes[1]. No período de outubro de 2002 a setembro de 2003 foram atendidas mais de dezesseis mil crianças, com idade até 14 anos, em crise aguda de asma nas cinco Unidades de Saúde 24 Horas vinculadas à prefeitura de Curitiba[2].

Em um capítulo de livro, Nelson cita, como fato histórico, o primeiro relato do uso de um agente β_2-agonista no tratamento da asma, feito de Bullowa e Kaplan em 1924, que aplicaram adrenalina hipodérmica[3]. Após este fato novas drogas derivadas ou não das catecolaminas foram desenvolvidas, e estão disponíveis comercialmente para uso pediátrico.

Atualmente a via de escolha para administração dos broncodilatadores é a inalatória, e estes devem estar sob a forma de aerossóis[4,5].

Dispositivos geradores de aerossóis estão disponíveis comercialmente para uso da droga em soluções, suspensões e em pó, chamados de nebulizadores, inaladores dosimetrados e inaladores de pó.

Alguns dispositivos apresentam vantagens sobre os outros quando da administração dos broncodilatadores. Em termos de eficácia clínica são semelhantes, porém foi verificado algumas dificuldades técnicas com o uso de nebulizadores e inaladores em pó, freqüência maior de eventos adversos com nebulizadores e custos mais elevados com inaladores dosimetrados e em pó[4,5].

3.4 CLASSIFICAÇÃO E MECANISMOS DE AÇÃO DOS AGONISTAS β_2-ADRENÉRGICOS

Os β_2-agonistas, de acordo com sua estrutura, podem ser catecolaminas, não-catecolaminas e pró-drogas, específicos ou não para o receptor beta-adrenérgico, e de curta e longa ação[3] (**Quadro 1**).

Os efeitos beta-agonistas são, em sua maioria, mediados pela ativação da enzima adenilciclase e conseqüente produção intracelular do adenosina monofosfato cíclico (AMP cíclico). O receptor β-adrenérgico constitui-se de sete domínios inseridos na membrana celular com alças internas e externas, sendo que os de curta ação ligam-se nas alças externas e os de longa ação nas alças internas. Os de longa ação são lipofílicos e penetram a membrana celular, e por isso tem inicio de ação retardada. O formoterol é o único com rápido inicio de ação, mas que também possui efeito de longa duração. Estes receptores estão ligados à proteína G, que estimula a adenilciclase e a produção do AMP cíclico. Uma vez produzido, o AMP cíclico provocará inibição da hidrólise dos fosfoinositídios, aumento do seqüestro de Ca^{+2}, hiperpolarização, ativação dos canais de Kca e fosforilação da miosina e quinase de cadeia leve intracelular, tendo como conseqüência o relaxamento do músculo liso e a inibição da liberação dos mediadores dos mastócitos[3,4,6] (**Figura 1**).

3.5 PROPRIEDADES DOS AEROSSÓIS, PARTÍCULAS RESPIRÁVEIS E FATORES DE DEPOSIÇÃO

Aerossóis são suspensões de partículas, líquidas ou sólidas, em um meio gasoso, em nosso caso o ar atmosférico. Aerossóis terapêuticos com diâmetro entre 0,5 e 10μm depositam-se por impactação e sedimentação. Partículas inaladas de maior tamanho, que não seguem o fluxo de ar e estão em alta velocidade impactam na parede da via aérea, normalmente em bifurcações. Partículas menores de 5μm depositam-se por sedimentação e são chamadas de *partículas respiráveis*. A eficiência dos dispositivos geradores de aerossol está relacionada à proporção de partículas respiráveis que estes depositam nas vias aéreas inferiores[7,8].

Dependendo do tamanho da partícula, a característica da respiração pode reduzir o número de aerossol depositado nas vias respiratórias mais distais[9,10]. Respiração rápida cria um fluxo turbulento, com grande deposição em vias aéreas superiores e em orofaringe, enquanto respiração lenta e uniforme distribui o fluxo de maneira linear e uniforme[7,10].

Alterações anatômicas também interferem na deposição pulmonar dos broncodilatadores. Cornetos edemaciados provocam maior impactação dos aerossóis em via aérea superior e a redução do calibre nos brônquios em diferentes graus pode reduzir a deposição do aerossol também por impactação[11,12].

3.6 DISPOSITIVOS GERADORES DE AEROSSOL

Estão disponíveis comercialmente**,** em nosso meio**,** β_2-agonistas em solução para nebulização, para inalador dosimetrado com ou sem espaçador e em pó. Alguns dispositivos liberam a droga aerolizada em partículas líquidas (nebulizador e inalador dosimetrado), outros por sua vez em partículas sólidas (inalador em pó)[13].

Os nebulizadores podem ser de jato (utilizam jato de oxigênio ou ar comprimido) ou ultra-sônicos (fragmentam o líquido por uma membrana). A droga deve ser administrada com solução de Cloreto de Sódio a 0,9%, pois é menos irritante para a mucosa das vias aéreas[13].

Nos inaladores dosimetrados a droga está dentro de um cilindro metálico em suspensão em um propelente, normalmente o clorofluorocarbono ou hidrofluoroalcano. Este último é preferido por não agredir a camada de ozônio, e principalmente por gerar uma quantidade muito superior de partículas respiráveis[4].

Espaçadores são acessórios de diversas formas e materiais que ficam interpostos entre a boca do paciente e o inalador dosimetrado, reduzindo a velocidade do jato que é de 100km/h, e selecionando as partículas respiráveis[7].

Mais recentemente foram desenvolvidos os inaladores em pó, onde o aerossol é gerado pelo fluxo inspiratório do paciente, e neste caso a inspiração deve ser rápida e intensa para gerar um fluxo inspiratório maior do que 60L / min[14].

Existem vantagens e desvantagens em todos estes sistemas, e sem dúvida devem ser ponderadas no momento da escolha de cada dispositivo a ser utilizado, principalmente de acordo com as características físicas e condições financeiras de cada indivíduo (**Quadro 2 e Figura 2**).

3.7 DEPOSIÇÃO PULMONAR MEDIDA POR RADIOISÓTOPOS EM DIFERENTES DISPOSITIVOS INALATÓRIOS

A deposição pulmonar dos broncodilatadores em crianças nos diferentes dispositivos inalatórios foi medida através de radioisótopos em alguns estudos.

Em um estudo realizado em 15 crianças com média de idade de 20,9 meses, portadoras de doença pulmonar obstrutiva, Tal *et al.* utilizaram um jato de salbutamol marcado com ^{99m}Tc em inalador dosimetrado com Aerochamber® com máscara. Realizaram filmagens de um minuto em uma câmara gama, e encontraram média de deposição pulmonar de 1,97%, orofaríngea 1,28% e no estômago 1,11%. Os autores concluíram que crianças devem ser tratadas com inalador dosimetrado[15].

Wildhaber *et al.*, em uma avaliação randômica de 17 crianças com asma estável com idade entre 2 e 9 anos e estratificadas em 2 grupos, menores de 4 anos e maiores de 5 anos, utilizaram 2ml de salbutamol em nebulização e 4 jatos em inalador dosimetrado com Aerochamber®, ambos marcados com ^{99m}Tc. Verificaram que a porcentagem média de deposição pulmonar do broncodilatador em crianças menores de 4 anos foi semelhante com nebulizador e com inalador dosimetrado com espaçador. Em crianças maiores de 5 anos a porcentagem média depositada nos pulmões foi 11,1 e 9,6 para o nebulizador e para o inalador dosimetrado com espaçador, respectivamente. Os autores concluíram que o nebulizador e o inalador dosimetrado com Aerochamber® são igualmente eficazes[16].

Wildhaber *et al.* avaliaram espaçadores lavados com detergente e verificaram usando radioisótopos que este fato faz com que ocorra maior deposição pulmonar do broncodilatador devido a redução da carga eletrostática no espaçador[17].

Zar *et al.* compararam a deposição pulmonar do ^{99m}Tc em inalador dosimetrado com dois espaçadores de pequeno volume, Babyhaler® (350ml) e Aerochamber® (145ml), e um espaçador artesanal de garrafa plástica de refrigerante (500ml). Avaliaram 40 crianças com asma moderada e idade entre 3 e 7 anos. Babyhaler® e Aerochamber® apresentaram deposição pulmonar semelhante,

25% e 21%, respectivamente. A garrafa plástica de 500 ml foi superior aos outros dispositivos e depositou 42% do aerossol em vias aéreas inferiores. Em conclusão, os autores estimularam o uso de espaçadores modificados para terapia inalatória em crianças asmáticas[18].

Como parte de um ensaio clínico, Rubim *et al.* realizaram névoa com espaçador plástico produzido no Brasil (Flumax®) e aerossol marcado com radioisótopo, em uma criança de 9 anos portadora de fibrose cística, e uma criança de 2 anos e um adulto de 20 anos, os dois últimos hígidos. Realizaram cintilografia em uma câmara gama e verificaram que a deposição do aerossol deste dispositivo foi de 7,5% e 8,03% nos indivíduos hígidos, respectivamente[19].

Em uma comparação de 3 diferentes espaçadores, um de plástico (750ml), um de acrílico (190ml) e um de alumínio (230ml), Rocha Filho *et al.* avaliaram 9 indivíduos saudáveis, 3 adultos e 6 crianças, para verificar se a idade das crianças e o volume do espaçador tinham influência na deposição de ^{99m}Tc-fitato pulmonar. Encontraram maior deposição pulmonar do radioisótopo em crianças que utilizaram o espaçador de acrílico e de metal, 28,56% e 40,91%, respectivamente, do que com o de plástico e grande volume. Os autores concluíram que espaçadores de pequeno volume são os mais indicados para crianças e o de alumínio foi o que apresentou maior deposição entre os dispositivos testados[20].

3.8 EFICÁCIA DOS AGONISTAS β_2-ADRENÉRGICOS MEDIDA POR ESCORE CLÍNICO E FUNÇÃO PULMONAR EM DIFERENTES DISPOSITIVOS INALATÓRIOS

Existem evidências da eficácia dos diversos dispositivos geradores de aerossol com o uso das drogas β_2-agonistas em crianças com crise aguda de asma.

Fuglsang e Pedersen**,** avaliaram 20 crianças com média de idade de 10 anos em crise aguda de asma. Utilizaram terbutalina 0,1mg / kg de peso em inalador de dose medida com espaçador de 750ml e em solução para nebulização. Mediram o VEF_1 pré-tratamento, e com meia hora, 2, 4 e 6 horas após tratamento. Verificaram melhora da função pulmonar em relação ao início do estudo, e houve diferença significativa do VEF_1 entre os dois grupos em todos os tempos da avaliação[21].

Em um estudo duplo-cego com 33 crianças, com idade entre 6 e 14 anos, em crise aguda de asma moderada, Kerem *et al.* avaliaram a eficácia do albuterol em nebulizador e em inalador dosimetrado com espaçador. Verificaram escore clínico e VEF_1 antes e após 10, 20 e 40 minutos do tratamento. Os autores encontraram melhora significativa do escore clínico e do VEF_1 nos dois grupos, não havendo diferença entre os grupos ao final do estudo[22].

Schuh *et al.* avaliaram 90 crianças com idade entre 5 e 17 anos em crise aguda de asma. Escore clínico e VEF_1 foram verificados após o uso de albuterol, 600 a 1000μg, e 200μg em inalador dosimetrado com espaçador**,** e nebulizador 0,15mg / kg. Não houve diferença no escore clínico e no aumento de VEF_1 entre os 3 grupos[23].

Em 64 crianças com 12 a 60 meses de idade em crise aguda de asma, Ploin *et al.*, avaliaram o escore clínico após o uso de albuterol em nebulizador e em inalador dosimetrado com espaçador. Encontraram melhora significativa desta variável em ambos os grupos, sem diferença entre os mesmos[24].

Crianças sibilantes de baixa idade, 2 a 24 meses, tiveram escore clínico avaliado após o uso de albuterol em inalador dosimetrado com espaçador e com nebulizador. Os autores não encontraram diferença no escore clínico entre os grupos após os tratamentos[25].

Em um estudo para comparar a eficácia do salbutamol em dois espaçadores de plástico e um de metal, Dompeling *et al.*, avaliaram 90 crianças asmáticas e verificaram que não houve diferença no pico de fluxo expiratório entre os 3 grupos[26].

Sulfato de Terbutalina em inalador em pó e em inalador dosimetrado com espaçador industrial foi comparado em um estudo randomizado, duplo-cego, por Drblik *et al*.. Avaliaram crianças com idade entre 6 e 16 anos, em crise aguda de asma. Não encontraram diferença significativa na variação do VEF_1 e do escore clínico entre os grupos ao final do estudo[27].

Lodha *et al.*, avaliaram 153 crianças em crise aguda de asma que utilizaram salbutamol 400µg em inalador dosimetrado com espaçador e inalador em pó. Verificaram melhora do escore clínico e do pico de fluxo expiratório, porém sem diferença entre os dois grupos[28].

Zar *et al.*, avaliaram 88 crianças com idade entre 5 e 13 anos, com obstrução das vias aéreas de grau moderado a grave. Utilizaram Fenoterol em inalador dosimetrado com Aerochamber®, garrafa plástica de 500ml vedada com cola, garrafa plástica de 500ml não vedada e copo plástico de 200ml. Houve melhora significativa na função pulmonar com o uso de espaçador industrial e com a garrafa plástica vedada com cola em relação à garrafa não vedada e com o copo plástico[29].

No Brasil, espaçadores artesanais de garrafa plástica de água mineral e frasco de solução de Cloreto de Sódio a 0,9% têm sido utilizados com eficácia como alternativa à compra de espaçadores industrializados[30,31,32].

Contudo, verificamos que existem evidências científicas da eficácia dos diversos broncodilatadores e dispositivos inalatórios na crise aguda de asma de crianças em todas as idades, deixando de ser o nebulizador a única opção para o tratamento das mesmas.

3.9 EVENTOS ADVERSOS DOS DISPOSITIVOS INALATÓRIOS

Eventos adversos têm sido relatados com maior freqüência com alguns dispositivos inalatórios.

Tremor tem sido encontrado com o uso do nebulizador e do inalador dosimetrado com espaçador industrial de maneira equivalente[21-24,33]. Comparando-se o inalador em pó com o inalador dosimetrado com espaçador industrial, tremores surgiram de maneira semelhante em frequência e intensidade[27,34]. O espaçador artesanal provocou menos tremores do que o nebulizador em um estudo, fato contrário ao outro estudo que não evidenciou diferença[29,30]. Em uma avaliação duplo-cega, controlada com placebo, comparando nebulizador, inalador dosimetrado com espaçador industrial e artesanal, e inalador em pó, tremores foram mais freqüentes com o uso de nebulizador e de espaçador artesanal[32].

Taquicardia foi mais freqüente com o uso de nebulizador em relação ao espaçador industrial e artesanal[22-25,30,33]. O inalador em pó e o espaçador industrial provocaram semelhante taquicardia[27,34]. Comparando nebulizador, inalador dosimetrado com espaçador industrial e artesanal, e inalador em pó, os autores encontraram que espaçador industrial promoveu menor variação da freqüência cardíaca do que os outros dispositivos[32].

Náuseas e vômitos estiveram presentes em pequenas proporções dos pacientes que utilizaram nebulizador, inalador dosimetrado com espaçador industrial e artesanal, e em pó[23-26,30,32, 35].

Potássio sérico foi medido em estudos comparando nebulizador, inalador dosimetrado com espaçador industrial e artesanal,e inalador em pó, não sendo encontradas diferenças entre os grupos[32,35].

3.10 CUSTO DO TRATAMENTO COM DIFERENTES DISPOSITIVOS INALATÓRIOS

Leversha *et al*., calculando gastos com medicamento e dispositivo inalatório encontraram que em crianças atendidas em serviço de emergência com crise aguda de asma que utilizaram inalador dosimetrado com espaçador, o custo foi de trinta dólares neozelandeses, e com nebulização NZ$3,52[34].

Um estudo em um hospital, para calcular o custo do tratamento de doenças respiratórias com implantação de inaladores dosimetrados no lugar de nebulizadores, houve uma economia de trezentos mil dólares americanos ao ano[37].

No Brasil, Vilarinho *et al.*, utilizando nebulizador e inalador dosimetrado com espaçador artesanal, encontraram que o custo do tratamento com espaçador artesanal representou 22% do custo com nebulizador[32].

Em outro estudo, o custo do tratamento da crise aguda de asma em crianças foi de vinte e dois reais e trinta e um centavos para nebulizador, R$2,38 para espaçador artesanal, R$16,58 para espaçador industrial e R$3,42 para inalador em pó[33].

3.11 SATISFAÇÃO E FACILIDADE DE USO DOS DISPOSITIVOS INALATÓRIOS

Estudos evidenciaram que inaladores dosimetrados com espaçadores têm maior aceitação e facilidade de uso do que nebulizadores[22,24,25,34]. O Turbuhaler®, um inalador em pó com dose programada, apresentou maior satisfação e facilidade de uso quando comparado a dois outros inaladores em pó com dose preparada, Diskhaler® e Rotahaler®, e inalador dosimetrado com ou sem espaçador[38].

Inalador dosimetrado com espaçador artesanal de frasco de solução de NaCL a 0,9% comparado ao nebulizador apresentou satisfação semelhante pelas crianças avaliadas[32].

3.12 CONCLUSÕES

O tratamento da crise aguda de asma nas crianças com inaladores dosimetrados com espaçadores industriais ou artesanais e inaladores em pó, está embasado por evidências científicas. Nebulizadores devem ser colocados como dispositivos de segunda linha no tratamento da asma.

A escolha do melhor dispositivo é individualizada para cada caso, procurando-se adequar os dispositivos de acordo com as características físicos e sócio-econômicas de cada criança.

3.13 REFERÊNCIAS

1- Riedi CA, Rosário NA. Time trends in prevalence of atopic diseases in Curitiba, Brazil. J Invest Allergol Clin Immunol 2005, *in press.*

2- Chong Neto HJ, Silva DC, Lara J, Sobrinho MIH, Rosário N. Crise aguda de asma em crianças na cidade de Curitiba: características demográficas, freqüência de consultas e subnotificação. Rev Bras Alerg Imunopatol 2004; 27 (4): 166.

3- Nelson HS. Beta-Adrenergic Agonists. In**:** Adkinson Junior NF, Yunginger JW, Busse WW, Bochner BS, Holgate ST, Simons FER, editors. Middleton's Allergy Principles and Practice. 6th ed. Philadelphia: Mosby; 2003. p. 803-21.

4- Sociedade Brasileira de Alergia e Imunopatologia, Sociedade Brasileira de Pediatria e Sociedade Brasileira de Pneumologia e Tisiologia. III Consenso Brasileiro no Manejo da Asma. J Pneumol 2002; 28 (Supl 1): 1-28.

5- Global Initiative for Asthma. Global strategy for asthma management and prevention. NIH publication [periódico eletrônico] 2004 Agosto. Disponível em www.ginasthma.com/ginawr20clean.pdf. Acessado: 06 de fevereiro de 2005.

6- Nelson HS. B-adrenergic bronchodilators. N Engl J Med 1995; 333(8): 499-506.

7- Taburet AM, Schmit B. Pharmacokinetic optimization of asthma treatment. Clin Pharmacokinet 1994; 26 (5): 396-418.

8- Hofmann W. Modeling techniques for inhaled particle deposition: the state of the art. J Aerosol Med 1996; 9(3): 369-388

9- Pavia D, Thomson ML, Clarke SW, Shannon HS. Effect of lung function and mode of inhalation on penetration of aerosol in the human lung. Thorax 1977; 32(2):194-7.

10- Bennett WD. Aerolized drug delivery: fractional deposition of inhaled particles. J Aerosol Med 1991; 4(3): 223-7.

11- O'Callaghan C. How to get drugs into the respiratory tract. Arch Dis Childhood 1993; 68(1): 441-3.

12- O'Riordan TG, Walser L, Smaldone GC. Changing patterns of aerosol deposition during methacoline bronchoprovocation. Chest 1993; 103(5):1385-9.

13- Souza LSF. Aerossolterapia na asma da criança. J Pediatr (Rio J.) 1998; 74 (3): 189-204.

14- Borgström L, Derom E, Stahl E, Wahlin-Boll E, Pauwels R. The inhalation device influences lung deposition and bronchodilating effect of terbutaline. Am J Respir Crit Care Med 1996; 153(5): 1636-40.

15- Tal A, Golan H, Grauer N, Aviram M, Albin D, Quastel MR. Deposition pattern of radiolabeled salbutamol inhaled from a metered-dose inhaler by means of a spacer with mask in young children with airway obstruction. J Pediatr 1996; 128(4): 479-84.

16- Wildhaber JH, Dore ND, Wilson JM, Devadason SG, LeSouëf PN. Inhalation therapy in asthma: nebulizer or pressurized metered-dose inhaler with holding chamber? In vivo comparison of lung deposition in children. J Pediatr 1999; 135(1): 28-33.

17- Wildhaber JH, Janssens H, Piérart F, Dore ND, Devadason SG, LeSouëf PN. High-percentage lung delivery in children from detergent-treated spacers. Pediatr Pulmonol 2000; 29(5): 389-93.

18- Zar HJ, Weinberg EG, Binns HJ, Gallie F, Mann MD. Lung deposition of aerosol – a comparison of different spacers. Arch Dis Child 2000; 82(6): 495-8.

19- Rubim JA, Simal CJR, Lasmar LMLBF, Camargos PAM. Deposição pulmonar de radioaerossol e desempenho clínico verificados com espaçador fabricado no Brasil. J Pediatr (Rio J) 2000; 76 (6): 434-42.

20- Rocha Filho W, Noronha VX, Senna SN, Simal CJR, Mendonça WB. Avaliação da influência da idade e do volume do espaçador na deposição pulmonar de aerossóis. J Pediatr (Rio J) 2004; 80 (5): 387-90.

21- Fuglsang G, Pedersen S. Comparison of Nebuhaler® and nebulizer treatment of acute severe asthma in children. Eur J Respir Dis 1986; 69(2): 109-13.

22- Kerem E, Levison H, Schuh S, O'brodovich H, Reisman J, Bentur L, Canny GJ. Efficacy of albuterol administered by nebulizer versus spacer device in children with acute asthma. J Pediatr 1993; 123(2): 313-7.

23- 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.

24- Ploin D, Chapuis FR, Stamm D, Robert J, David L, Chatelain PG, Dutau G, Floret D. 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.

25- 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.

26- Dompeling E, Ousdesluys-Murphy AM, Janssens HM, Hop W, Brinkman JG, Sukhai RN, Jongste JC. Randomised controlled study of clinicl efficacy of spacer therapy in asthma with regard to electrostatic charge. Arch Dis Child 2001; 84(2): 178-82.

27- Drblik S, Lapierre G, Thivierge R, Turgeon J, Gaudreault P, Cummins-McManus B, Verdy L, Haddon J, Lee J, Spier S. Comparative efficacy of terbutaline sulphate delivered by turbuhaler dry powder inhaler or pressurized metered dose inhaler with nebuhaler spacer in children during an acute asthmatic episode. Arch Dis Child 2003; 88(4): 319-23.

28- Lodha R, Gupta S, Baruah BP, Nagpal R, Kabra SK. Metered dose inhaler with spacer versus dry powder inhaler for delivery of salbutamol in acute exacerbations of asthma: a randomized controlled trial. Indian Pediatrics 2004; 41, 15-20.

29- Zar HJ, Brown G, Donson H, Brathwaite N, Mann MD, Weinberg EG. Home-made spacers for bronchodilator therapy in children with acute asthma: a randomised trial. The Lancet 1999; 354(9183): 979-82.

30- Duarte M, Camargos P. Efficacy and safety of a home-made non-valved spacer for bronchodilator therapy in acute asthma. Acta Paediatr 2002; 91(9): 909-13.

31- Vilarinho LCS, Mendes CMC, Souza LSF. Inalador dosimetrado com espaçador artesanal *versus* nebulizador no tratamento da crise de sibilância na criança. J Pediatr (Rio J) 2003; 79 (5): 403-12.

32- Chong Neto HJ, Chong-Silva DC, Marani DM, Kuroda F, Olandosky M, Noronha L. Diferentes dispositivos inalatórios na crise aguda de asma: um estudo randomizado, duplo-cego, controlado com placebo. J Pediatr (Rio J) 2005, *in press*.

33- Leversha A, 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.

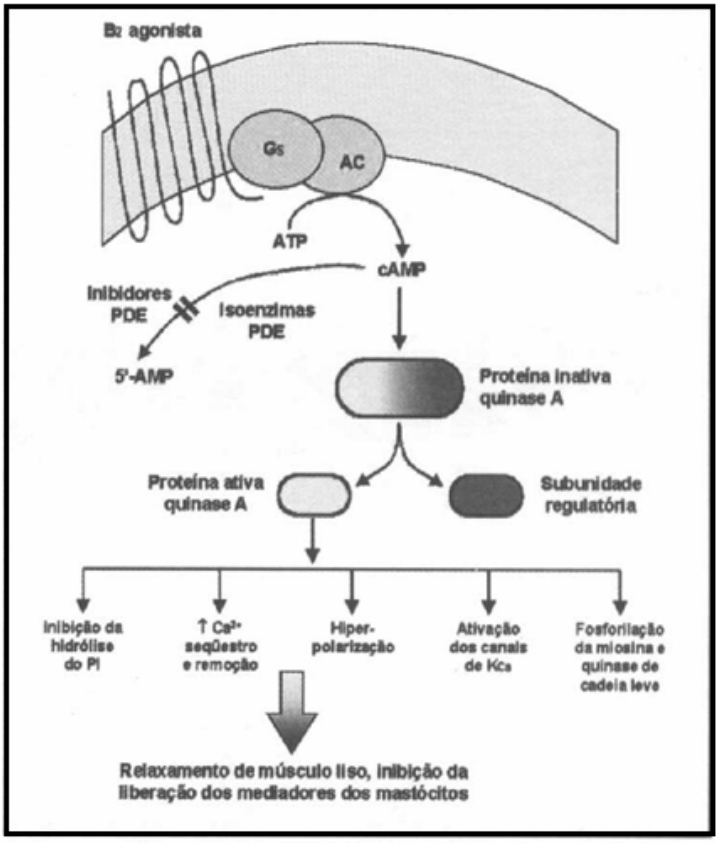
34- Ahlström H, Svenonius E, Svensson M. Treatment of asthma in pré-school children with inhalation of terbutaline in turbuhaler compared with nebuhaler. Allergy 1989; 44(7): 515-18

35- Schuh S, Parkin P, Rajan A, Canny G, Healy R, Rieder M, Tan YK, Levison H, Soldin SJ. High-versus low-dose, frequently administered, nebulized albuterol in children with severe, acute asthma. Pediatrics 1989; 83(4): 513-8.

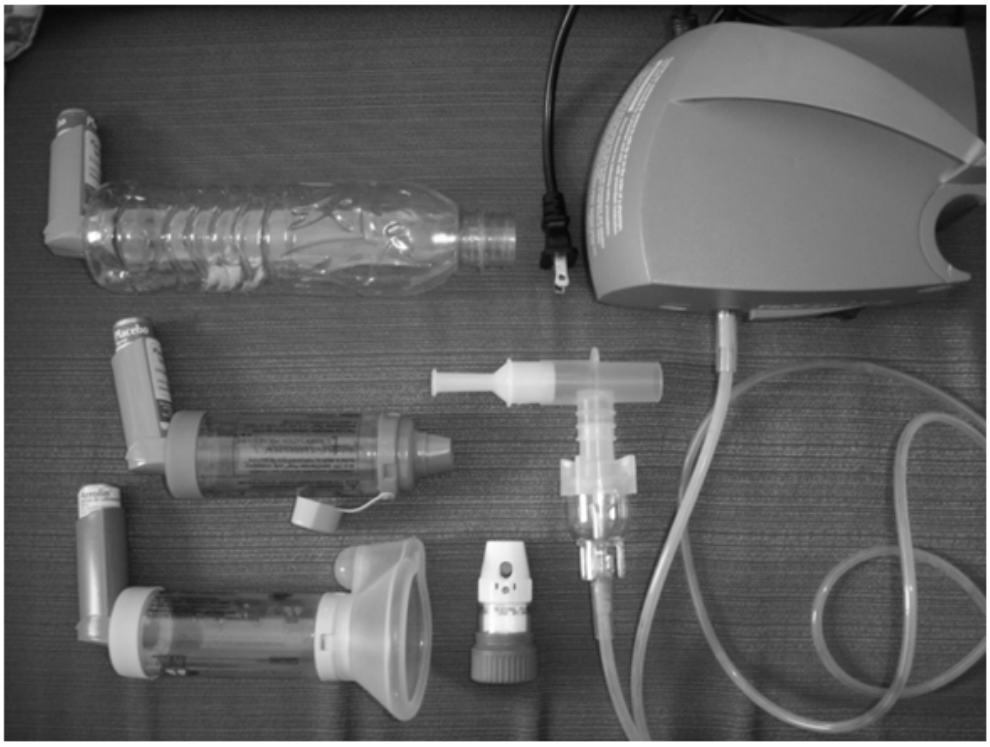
36- Bowton DL, Goldsmith WM, Haponik EF. Substitution of metered-dose inhalers for hand-held nebulizers: success and cost savings in a large, acute-care hospital. Chest 1992; 101(2): 305-8.

37- Harvey J, Williams JG. Randomised cross-over comparison of five inhaler systems for bronchodilator therapy. Br J Clin Pract 1992; 46(4): 249-51.

3.14 Figura 1


B2 agonista
Gs
AC
ATP
cAMP
Inibidores PDE
Isoenzimas PDE
5'-AMP
Proteína inativa quinase A
Proteína ativa quinase A
Subunidade regulatória
Inibição da hidrólise do PI
↑ Ca2+ seqüestro e remoção
Hiper-polarização
Ativação dos canais de KCa
Fosforilação da miosina e quinase de cadeia leve
Relaxamento de músculo liso, inibição da liberação dos mediadores dos mastócitos

3.15 Figura 2



3.16 Quadro 1: classificação quanto à classe, tempo de ação e seletividade β-agonista.

Classe	Ação
Catecolaminas	
Efedrina	CA, NS
Adrenalina ou Epinefrina	CA, NS
Isoproterenol	CA, NS
Não-catecolaminas	
Resorcinol	
Metaproterenol	CA, NS
Fenoterol	CA, NS
Terbutalina	CA, S
Saligenina	
Albuterol ou Salbutamol	CA, S
Salmeterol	LA, S
Outros	
Pirbuterol	CA, S
Formoterol	CA, LA, S
Procaterol	CA, S
Pró-drogas	
Bitolterol	LA, S
Bambuterol	LA, S

CA= curta ação, LA= longa ação, NS= não seletivo, S= seletivo

3.17 Quadro 2: vantagens e desvantagens dos nebulizadores, inaladores dosimetrados com ou sem espaçadores, e inaladores em pó. Adaptado do III Consenso Brasileiro no Manejo da Asma. J Pneumol 2002; 28 (Supl 1): 1-28.

Vantagens	Desvantagens
Aerossol dosimetrado – AD (*spray*)	
• compacto e portátil • múltiplas doses • menor custo do que IP • disponíveis para a maioria das drogas • beclometasona HFA – maior deposição pulmonar (ainda não disponível)	• técnica de uso difícil (requer coordenação disparo/inspiração) • requer propelentes – CFC lesa camada ozônio • efeito freon – cessação da inspiração pelo gás frio na orofaringe • alta deposição na orofaringe • dificuldade para saber se está vazio • temores: "viciar e lesar coração"
Aerossol dosimetrado + espaçador	
• facilita o uso do AD • reduz a deposição na orofaringe (10x) • pode aumentar a deposição pulmonar • possibilita o uso de AD nas crises, em volume corrente	• grande volume dificulta transporte • volume de acordo com a idade • suscetível aos efeitos de carga estática • manutenção e limpeza periódicas • custo de aquisição • deposição pulmonar variável (depende do conjunto dispositivo, droga, técnica)
Inalador de pó – IP	
• técnica de uso mais simples • (aerossol gerado e disparado pela inspiração) • compacto e portátil • sem propelentes • múltiplas doses com alguns IP • marcador de dose em alguns IP	• dificuldade de preparo da dose • custo mais elevado • alguns podem ser afetados pela umidade • requer esforço inspiratório mínimo (30L/m) • má percepção de que a dose foi inalada em alguns IP
Nebulizador de jato – NJ	
• uso em volume corrente • uso em obstrução grave • uso de mistura de medicamentos • pode ser usado em qualquer idade • baixa deposição na orofaringe • alta percentagem aerossóis de 1 a 5µ	• custo de compra do compressor ou do oxigênio • requer fonte de energia, muito ruído • débito variável, marcas ineficientes • baixa adesão por dificuldade de transporte ou demora na inalação • risco de uso de doses excessivas • requer manutenção e limpeza • disponíveis apenas para dois corticosteróides

3.18 LEGENDAS DAS FIGURAS

Figura 1: Mecanismo de ação dos agonistas β_2-adrenérgicos. Adaptado do II Consenso Brasileiro no Manejo da Asma. J Pneumol, 1998; 24: 171-276.

Figura 2: Geradores de aerossol para administração dos agonistas β_2-adrenérgicos.

4 DISPOSITIVOS INALATÓRIOS NA CRISE AGUDA DE ASMA: UM ESTUDO RANDOMIZADO, DUPLO-CEGO CONTROLADO COM PLACEBO

Artigo aceito para publicação no Jornal de Pediatria

Diferentes dispositivos inalatórios na crise aguda de asma: um estudo randomizado, duplo-cego controlado com placebo

Different inhaled devices in acute asthma attacks: a randomized, double-blind, placebo controlled study

Diferentes dispositivos inalatórios na crise aguda de...

Autores

[1]Herberto J. Chong Neto: Especialista em Alergia e Imunologia Pediátrica, Mestrando em Ciências da Saúde. hchong@brturbo.com.br

[2]Débora C. Chong - Silva: Especialista em Pneumologia Pediátrica. debchong@brturbo.com.br

[3]Daniele M. Marani: Acadêmica de Medicina: danimargarita@yahoo.com.br

[3]Flávia Kuroda: Acadêmica de Medicina: flaviakuroda@hotmail.com

[4]Márcia Olandosky: Mestre em estatística, Professora adjunta. bio.estatistica@pucpr.br

[5]Lúcia Noronha: Doutora, Professora adjunta. lnno@terra.com.br

***Curriculum Lattes*:** Todos os autores estão cadastrados na plataforma *Lattes*

Contribuição dos autores:

1- Autor intelectual, revisão bibliográfica, coleta de material , revisão e elaboração do artigo.
2- Coleta de material, revisão e elaboração do artigo.
3- Coleta de material, revisão bibliográfica e revisão do artigo.
4- Elaboração da amostra, análise estatística e revisão do artigo.
5- Autora intelectual, orientadora, revisão e elaboração do artigo.

Declaração de conflito de interesse: "nada a declarar".

Instituição: Pós-graduação em Ciências da Saúde, Pontifícia Universidade Católica do Paraná (PUC-PR)

Autor responsável

Herberto José Chong Neto

Av. República Argentina, 2964 Portão.

Curitiba – Paraná

CEP: 80610-260

Tel./Fax (41) 345-4800.

E-mail: hchong@brturbo.com.br

Contagem de palavras do texto: 2745 palavras.
Contagem de palavras do resumo e abstract: 248 e 232 palavras, respectivamente.
Número de tabelas e figuras: 2 tabelas e 4 figuras.

4.1 RESUMO

Objetivo: Verificar a eficácia, eventos adversos e custo do tratamento da crise aguda de asma, utilizando diferentes dispositivos inalatórios.

Métodos: O estudo foi randomizado, duplo-cego, controlado com placebo. Foi utilizado Salbutamol em nebulizador, inalador dosimetrado com espaçador industrial e artesanal, e em pó. Avaliações foram feitas em zero, 20, 40 e 60 minutos, seguidas da aplicação do Salbutamol e placebo em outro dispositivo. Foram avaliadas 40 crianças em crise aguda de asma, com média de idade = 11±3,5 anos. Foi utilizado escore clínico e função pulmonar e foram verificados eventos os adversos. Foram calculados gastos com medicamento e dispositivo inalatório.

Resultados: O Escore clínico e a variação no volume expiratório forçado no primeiro segundo foram semelhantes entre os grupos ao final do estudo. Foi encontrada maior variação na freqüência cardíaca com o uso de nebulizador (35%), do que nos grupos espaçador industrial e inalador em pó, 15% e 17%, e também entre espaçador artesanal e industrial, 28% e 15% (p= 0,004). Nebulizador e espaçador artesanal provocaram mais tremores (p= 0,02). O custo do tratamento por paciente foi maior nos grupos nebulizador e espaçador industrial, R$22,31 e 16,58 respectivamente (p< 0,0001).

Conclusões: O nebulizador foi mais caro e consumiu mais droga para apresentar a mesma eficácia. O espaçador artesanal foi mais barato, no entanto apresentou mais eventos adversos do que espaçador industrial e inalador em pó. O espaçador industrial foi tão caro quanto o nebulizador, porém mais seguro. O inalador em pó foi mais barato e apresentou menos tremores, mas taquicardia semelhante ao espaçador artesanal.

Descritores: Nebulizadores e vaporizadores, Asma, Salbutamol, Criança.

4.2 ABSTRACT

Objective: To verify efficacy, side effects and cost of treatment of acute asthma attacks, using differents inhaled devices.

Methods: A randomized, double-blind, placebo controlled study. Salbutamol was used by nebulizer, metered-dose inhaler attached to the commercially spacer device and a non-valved home-made spacer device, and dry powder inhaler. We have made assessment at zero, 20, 40 and 60 minutes, followed application of the Salbutamol and placebo with another device. Forty children, mean age= 11±3,5 years, with acute asthma attacks was evaluated. Clinical score, forced expiratory volume 1st second and side effects was verified. The cost of treatment was calculated using medicine and device.

Results: There's no difference of clinical score and variation of forced expiratory volume1st second between the groups. It was found a major variation on the heart rate using nebulizer (35%) comparing to commercially spacer and dry powder inhaler, 15% and 17%, and between the home-made spacer and commercially spacer , 28% and 15% (p= 0,004). Nebulizer and home-made spacer caused more tremor (p= 0,02). The treatment had higher cost for nebulizer and commercially spacer, R$22,31 and 16,58, respectively (p< 0,0001).

Conclusions: Nebulizer was more expensive and consumed more medicine to present the same efficiency. Home-made spacer was cheaper, but presented more side effects. Commercially spacer was as expensive as nebulizer, although safer. Dry powder inhaler was cheaper, but tachycardia was similar to the home-made spacer.

Key words: Nebulizers and vaporizers, Asthma, Albuterol, Child.

4.3 INTRODUÇÃO

Os β_2-agonistas adrenérgicos de curta ação são os principais fármacos no tratamento da crise aguda de asma, e a melhor via para administrá-los é a inalatória. A escolha pelo dispositivo inalatório ideal em serviços de emergência depende da idade da criança, fatores econômicos e habilidade do paciente e da equipe em utilizar os mesmos. Broncodilatadores inalados podem ser administrados por nebulizador de jato, inaladores dosimetrados com espaçadores e em pó[1,2].

Nebulizadores são caros, desperdiça-se tempo no preparo e no uso dos mesmos, consomem energia elétrica, e têm menor aceitação entre crianças e familiares. Inaladores dosimetrados com espaçadores são mais baratos, de fácil manuseio, não necessitam fonte de energia e depositam broncodilatadores nas vias aéreas inferiores com a mesma eficácia que os nebulizadores. Recentemente foram lançados broncodilatadores em pó, que são mais caros, de manuseio mais fácil e eficácia semelhante aos demais dispositivos, porém necessitam de coordenação e fluxo inspiratório mínimo para o disparo da droga, sendo indicados para crianças acima de 4 ou 5 anos[1,2].

Espaçadores artesanais produzidos com garrafas de refrigerante, água mineral e até mesmo frascos vazios de solução de NaCL a 0,9% têm sido utilizados como alternativa à compra de espaçadores industriais, com eficácia semelhante aos demais e custo inferior, porém estes estudos foram abertos ou sem controle com placebo[3, 4, 5].

O objetivo deste estudo foi verificar a eficácia, os eventos adversos e o custo do tratamento da crise aguda de asma, utilizando broncodilatador em nebulizador, inalador dosimetrado com espaçadores industrial e artesanal, e em pó.

4.4 MÉTODOS

O estudo foi randomizado, duplo-cego, controlado com placebo. Foram avaliados pacientes em crise aguda de asma, com idade maior do que 6 anos e menor do que18 anos (média = 11±3,5 anos) que procuraram uma Unidade de Saúde 24 Horas da Prefeitura Municipal de Curitiba para tratamento, no período entre janeiro e setembro de 2004. Foram excluídas crianças que apresentavam história de doenças cardíacas e/ou pulmonares outras que não asma, escore clínico < 3, volume expiratório forçado no 1.º segundo (VEF_1) menor do que 20% e maior do que 80% do predito. Tabagistas (mais do que 10 maços / ano), e as que que utilizaram β_2-agonista de curta e longa ação nas últimas 24 horas, corticosteróides nos últimos sete dias e que faziam uso de xantinas. Todos os pacientes selecionados foram hábeis em realizar as manobras para medida de função pulmonar e de uso correto dos dispositivos inalatórios.

O projeto foi aprovado pelo Comitê de Ética em Pesquisa do Centro de Ciências Biológicas e da Saúde da PUCPR, e foi obtido consentimento livre e esclarecido de todos os pacientes.

Os pacientes foram alocados em 4 grupos através de um sorteio realizado após a obtenção do consentimento livre e esclarecido. As crianças retiravam um papel de um recipiente escurecido contendo os números 1, 2, 3 e 4 que identificavam o grupo sorteado. As avaliações foram realizadas em uma sala por um pesquisador "cego", enquanto as randomizações e aplicações da droga e placebo foram realizadas em outra sala colateral por outro pesquisador com treinamento para o uso correto dos dispositivos.

O Salbutamol foi utilizado em diferentes dispositivos de acordo com o grupo sorteado (1, 2, 3 ou 4) da seguinte forma**:**

1) grupo nebulizador (NEB): salbutamol solução para nebulização (Aerolin®, Glaxo Smithkline do Brasil) 0,15mg / Kg de peso (máximo de 5mg), solução de NaCl a 0,9% completando 3ml de solução, em compressor Proneb Ultra com nebulizador Pari jet® (Pari Inc, USA), seguido de 4 jatos de placebo com inalador dosimetrado (IDM) (Glaxo Smithkline do Brasil) + espaçador industrial (EI)

Aerochamber® (Monaghan Medical Corporation, New York-USA). Total de três nebulizações, sendo uma entre T0-T20, T20-T40 e T40-T60.

2) grupo inalador dosimetrado + espaçador industrial (EI): quatro jatos de salbutamol (Aerolin®, Glaxo Smithkline do Brasil) 100µg / jato com inspiração lenta e profunda, seguido de apnéia durante 10 segundos e intervalos de 30 segundos, associado ao EI de 145ml (Aerochamber®), seguidos de duas aspirações com Pulvinal® placebo (Farmalab – Chiesi do Brasil). Total de 1200µg, sendo 400µg entre T0-T20, T20-T40 e T40-T60.

3) grupo inalador dosimetrado + espaçador artesanal não valvulado (EA): quatro jatos de salbutamol (Aerolin®, Glaxo Smithkline do Brasil) 100µg / jato com inspiração lenta e profunda, seguido de apnéia durante 10 segundos e intervalos de 30 segundos, com EA produzido com garrafa plástica de água mineral de 500ml adaptado ao IDM, e vedado com resina epóxi (Araldite® - Brascola LTDA. São Paulo, Brasil) e testado submerso em água, de maneira que não houvesse escape de ar nesta associação, seguidos de duas aspirações com Pulvinal® placebo (Farmalab – Chiesi do Brasil). Total de 1200µg, sendo 400µg entre T0-T20, T20-T40 e T40-T60.

4) grupo inalador em pó (IP): duas aspirações de salbutamol Butovent pulvinal® (Farmalab – Chiesi do Brasil) 200µg / aspiração com inspiração lenta e profunda, seguido de apnéia durante 10 segundos e intervalo de 30 segundos, seguidas de quatro jatos de IDM placebo (Glaxo Smithkline do Brasil) + EI Aerochamber®. Total de 1200µg, sendo 400µg entre T0-T20, T20-T40 e T40-T60.

O desenho do estudo é demonstrado na Figura 1.

Todos pacientes utilizaram clipe nasal durante a aplicação de droga ativa e / ou placebo para assegurar que não houvesse escape.

Os espaçadores foram utilizados previamente ao estudo com 15 jatos de Aerolin® e lavados com detergente neutro para redução da carga eletrostática. A esterilização foi realizada com Hipoclorito de Sódio 1% e água na diluição de 1:3 durante 30 minutos.

O escore clínico utilizado por Tal *et al.*, que consiste da avaliação de freqüência respiratória, presença de sibilos, cianose, retrações torácicas e saturação transcutânea de oxigênio, foi avaliado em zero, 20, 40 e 60 minutos, variando entre zero e 15 pontos[6].

Para obtenção do VEF_1 utilizou-se o monitor digital portátil Airwatch® (Enatec Health Management Systems Inc., USA). O maior valor de três tentativas consecutivas de expiração forçada foi anotado em zero, 20, 40 e 60 minutos. Utilizou-se a porcentagem de variação do previsto do VEF_1 para evitar que sofresse influência de outras variáveis.

Os eventos adversos avaliados foram taquicardia, tremores, náuseas e / ou vômitos e hipocalemia após 60 minutos.

Para o cálculo do custo direto foi elaborada uma fórmula própria de acordo com as circunstâncias do sistema de saúde local, pois todo o material foi adquirido pelos pesquisadores. A expressão da fórmula ficou da seguinte forma: Custo = (Número de doses x Valor da dose) + Custo do dispositivo / Número de pacientes.

Análise estatística

De um estudo piloto prévio com 20 crianças, determinou-se que o tamanho de amostra necessária para demonstrar diferenças significativas ($p< 0,05$) entre os quatro tratamentos considerados, para um incremento de 15% no VEF_1 no momento da avaliação de 60 minutos, com um poder do teste de 80%, foi de 40. As variáveis quantitativas foram expressas por médias e desvios padrões e as variáveis categóricas por freqüências e percentuais. A comparação dos grupos em cada momento do tratamento, foi feita aplicando-se a análise de variância, avaliando-se a homogeneidade das variâncias pelo teste de Cochran e a condição de normalidade pelo teste de Shapiro-Wilks. Comparações múltiplas foram feitas usando-se o teste de LSD. Nas comparações em que não foi possível fazer uma análise de variância, aplicou-se o teste não-paramétrico de Kruskal-Wallis. Em todos os testes, um valor de $p< 0,05$ foi considerado estatisticamente significante.

4.5 RESULTADOS

Quarenta crianças em crise aguda de asma leve a moderada foram envolvidas e completaram o estudo.

A amostra foi homogênea para a idade, o sexo, a raça, o peso, a altura e a gravidade da crise aguda de asma no início do estudo. Os dados de distribuição demográfica, escore clínico e porcentagem do previsto do VEF_1 no início do estudo são apresentados na Tabela 1.

Houve melhora significativa do escore clínico e da porcentagem de variação do VEF_1 com todos os tratamentos e em todos os tempos, não havendo diferença entre os grupos (Figuras 2 e 3). Nenhum paciente necessitou ser transferido para internação e todos receberam alta para o domicílio com β_2-agonistas e anticolinérgicos para nebulização.

O nebulizador provocou maior variação na freqüência cardíaca do que o espaçador industrial e inalador em pó. O Espaçador artesanal provocou maior taquicardia do que espaçador industrial, e houve uma tendência de maior taquicardia com o uso de espaçador artesanal em relação ao inalador em pó (Figura 4). Tremores foram mais freqüentes com o uso de nebulizador e espaçador artesanal, e vômitos surgiram em apenas uma criança que usou espaçador artesanal. A dosagem de potássio sérico foi normal em todas as crianças após 60 minutos. O custo direto do tratamento por paciente foi maior com nebulizador e espaçador industrial (Tabela 2).

4.6 DISCUSSÃO

Estão disponíveis comercialmente várias opções de drogas e dispositivos inalatórios para o uso em crise aguda de asma, indicados para crianças em todas as idades pêlos mais importantes consensos nacionais e internacionais. A escolha do dispositivo ideal se faz pela disponibilidade do mesmo, idade da criança e capacidade da equipe e familiares em saber utilizá-los[1,2].

Apesar da existência de um amplo arsenal terapêutico e de todo o conhecimento adquirido, nebulizadores de jato ainda predominam em nossos serviços de emergência, e pouco se pesquisou em crianças no nosso país, como estas outras opções de administrar drogas inaladas podem ou não trazer benefício[4, 5].

Schuh *et al*., em um estudo randomizado duplo-cego**,** avaliaram 90 crianças em crise aguda de asma leve, com idade entre 5 e 17 anos e VEF_1 inicial de 50% a 70%. Foi utilizado Albuterol com nebulizador (0,15mg / Kg), e em inalador dosimetrado com Aerochamber, 200µg, e 600 a 1000µg. Não houve diferença significativa na variação do VEF_1 entre os grupos[7].

Resultado semelhante foi encontrado por Kerem *et al.*, em outro estudo com 33 crianças em crise aguda de asma grave, com idade entre 6 e 14 anos, comparando Albuterol em nebulizador (0,15mg/Kg) e no inalador dosimetrado com espaçador industrial de grande volume (750ml), 600 a 1000µg[8].

Em crianças de 2 a 24 meses, e 1 a 5 anos, também houve eficácia semelhante entre nebulizador e espaçador industrial com o uso de Albuterol, medida através de escore clínico[9, 10].

Sulfato de Terbutalina em inalador em pó e inalador dosimetrado com espaçador industrial foram comparados em um estudo randomizado, duplo-cego por Drblik *et al*. Foram avaliadas crianças com idade entre 6 e 16 anos, em crise aguda de asma. Não foi encontrada diferença significativa na variação do VEF_1 e escore clínico entre os grupos ao final do estudo[11].

Zar *et al.*, avaliaram 88 crianças com idade entre 5 e 13 anos, com obstrução das vias aéreas de grau moderado a grave. Utilizaram Fenoterol em inalador dosimetrado com Aerochamber®, garrafa plástica de 500ml vedada com cola, garrafa plástica de 500ml não vedada e copo plástico de 200ml.

Houve melhora significativa na função pulmonar com o uso de espaçador industrial e garrafa plástica vedada com cola em relação à garrafa não vedada e com o copo plástico[3].

Em outro estudo com crianças em crise aguda de asma, utilizando Salbutamol em nebulizador e em inalador dosimetrado com garrafa plástica de água mineral não valvulada e não vedada, Duarte *et al.*, não encontraram diferença na avaliação de escore clínico e função pulmonar destes pacientes[4].

Neste estudo, em escolares e adolescentes em crise aguda de asma leve a moderada, a eficácia medida pelo escore clínico e pela porcentagem de variação do VEF_1 foi semelhante em todos os tempos com o uso do nebulizador, do inalador dosimetrado com o espaçador industrial e artesanal, e em pó.

Alguns consensos sugerem o uso de Salbutamol 2 a 4 jatos em inalador dosimetrado a cada 10 a 20 minutos ou 0,15mg / Kg / dose em solução para nebulização a cada 20 minutos na primeira hora de tratamento da crise aguda de asma em pediatria[1, 2].

Amirav *et al.*, em uma meta-análise de estudos randomizados**,** avaliaram o uso de diferentes dispositivos inalatórios em crianças em crise aguda de asma**,** hospitalizadas ou nos serviços de emergência, e demonstraram melhora clínica e da função pulmonar com os broncodilatadores variando em proporções de 1:1 até 1:6,9[12].

Em uma revisão sistemática de estudos randomizados e controlados com o uso de β_2-agonistas para crise aguda de asma, Ram *et al.*, encontraram 64 estudos utilizando Salbutamol com doses variando entre 100µg e 4200µg, quinze estudos com Terbutalina com doses variando entre 0,25mg e 4mg, e cinco estudos com Fenoterol com dose entre 200µg e 600µg. Destes 84 estudos, treze foram realizados em crianças[13].

Neste estudo foi utilizada uma dose cumulativa superior de Salbutamol com nebulizador (12,5 vezes) em relação aos outros dispositivos para atingir a mesma eficácia, fato que não nos surpreendeu, haja vista que na literatura os broncodilatadores promoveram a mesma eficácia utilizando proporções variadas em nebulizadores em relação a outros dispositivos[12,13].

Nos estudos de Kerem e Schuh, nebulizadores provocaram maior variação da freqüência cardíaca do que inaladores dosimetrados com espaçadores[7,8].

No estudo de Drblik *et al.*, Terbutalina em inalador em pó promoveu variação semelhante da freqüência cardíaca àquela utilizada em inalador dosimetrado com espaçador[11].

Zar *et al.*, comparando espaçador industrial com espaçadores artesanais, não encontraram diferença no índice de eventos adversos provocados pelos mesmos[3].

Na avaliação de Duarte *et al.*, foram encontrados eventos adversos em 17% das crianças que utilizaram nebulizador e em 4% dos pacientes que usaram espaçador artesanal, sendo este estudo randomizado, porém aberto[4].

Nesta avaliação, crianças dos grupos NEB e EA apresentaram maior variação na freqüência cardíaca do que EI. Tremores foram mais freqüentes em NEB e EA do que nos grupos EI e IP, fato este contrário à literatura, possivelmente devido a maior deposição do broncodilatador em orofaringe e no trato gastrintestinal, com conseqüente maior absorção sistêmica[1]. Outra hipótese é devido ao fato de que os outros estudos foram abertos ou sem controle com placebo.

Não foi encontrada hipocalemia após 60 minutos do uso de broncodilatador, resultados que devemos valorizar com cautela, pois não coletamos potássio sérico no início do estudo.

Leversha *et al.*, calculando gastos com medicamento e dispositivo inalatório, encontraram que crianças atendidas em serviço de emergência com crise aguda de asma que utilizaram inalador dosimetrado com espaçador custaram NZ$ 30,60, e com nebulização custaram NZ$ 3,52[14].

Em outro estudo em adultos com crise aguda de asma, Raimondi *et al.*, encontraram que os gastos com 9 nebulizações foram de U$ 11,25 com inalador dosimetrados com espaçador (36 jatos) foram de U$ 21,44, e com inalador em pó (36 cápsulas) foram U$ 18,72 por paciente[15].

No Brasil, Vilarinho *et al*, utilizando nebulizador e inalador dosimetrado com espaçador artesanal, encontraram que o custo do tratamento com aerossol representou 22% do custo com nebulizador, porém ambos os grupos necessitavam oxigênio inalado e este foi ofertado apenas às crianças que utilizaram nebulização, aumentando significativamente os gastos com o nebulizador[5].

A média de custo direto do tratamento por criança foi calculado através de uma fórmula desenvolvida para este estudo, com resultado inversamente proporcional ao número de pacientes que utilizaram determinado dispositivo e diretamente proporcional ao valor do dispositivo. Para a amostra deste estudo, NEB e EI foram significativamente mais caros, porém estes gastos foram calculados

apenas com droga e dispositivos, o que não traduz os custos reais destas formas de tratamento nesta unidade. Um cálculo minucioso inserindo drogas e dispositivos, tempo dispendido para o manuseio e consumo da medicação, gastos com energia elétrica, custo da mão-de-obra e tempo de permanência no serviço de emergência deve ser realizado, para que tenhamos noção exata do custo dos diversos tratamentos das crianças com crise aguda de asma em nosso meio, visando encontrar alternativas de eficácia semelhante e custos inferiores.

Concluímos que para crise aguda de asma leve a moderada em escolares e adolescentes, o inalador dosimetrado com espaçador industrial, é tão eficazes quanto o nebulizador, o espaçador artesanal e o inalador em pó, e apresenta menos eventos adversos, porém com custo elevado. O nebulizador deve ser considerado como um dispositivo de segunda linha na opção para tratar a crise aguda de asma. O inalador dosimetrado com espaçador artesanal é uma opção eficaz, porém deve ser utilizado com cautela, pois promove mais taquicardia e tremores do que o espaçador industrial, eventos estes que são constantes temores dos emergencistas e familiares de asmáticos.

4.7 AGRADECIMENTOS

Os autores agradecem a toda a equipe de saúde da Unidade de Saúde 24 Horas Boa Vista, pelo empenho e dedicação à logística e colaboração na realização deste estudo.

4.8 REFERÊNCIAS

1- Sociedade Brasileira de Alergia e Imunopatologia, Sociedade Brasileira de Pediatria e Sociedade Brasileira de Pneumologia e Tisiologia. III Consenso Brasileiro no Manejo da Asma. J Pneumol 2002; 28 (Supl 1): 1-28.

2- Global Initiative for Asthma. Global strategy for asthma management and prevention. NIH publication [periódico eletrônico] 2004 Agosto. Disponível em www.ginasthma.com/ginawr20clean.pdf. Acessado: 31 de outubro de 2004.

3- Zar HJ, Brown G, Donson H, Brathwaite N, Mann MD, Weinberg EG. Home-made spacers for bronchodilator therapy in children with acute asthma: a randomised trial. The Lancet 1999; 354(9183): 979-82.

4- Duarte M, Camargos P. Efficacy and safety of a home-made non-valved spacer for bronchodilator therapy in acute asthma. Acta Paediatr 2002; 91(9): 909-13.

5- Vilarinho LCS, Mendes CMC, Souza LSF. Inalador dosimetrado com espaçador artesanal *versus* nebulizador no tratamento da crise de sibilância na criança. J Pediatr (Rio J) 2003; 79 (5): 403-12.

6- Tal A, Bavilski CH, Yohai D, Bearman JE, Gorodischer R, Moses SW. Dexamethasone and salbutamol in the treatment of acute wheezing in infants. Pediatrics 1983; 71(1): 13-8.

7- 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.

8- Kerem E, Levison H, Schuh S, O'Brodovich H, Reisman J, Bentur L, Canny GJ. Efficacy of albuterol administered by nebulizer *versus* spacer device in children with acute asthma. J Pediatr 1993; 123(2): 313-17.

9- 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.

10- Ploin D, Chapuis FR, Stamm D, Robert J, David L, Chatelain PG, Dutau G, Floret D. 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): 311-17.

11- Drblik S, Lapierre G, Thivierge R, Turgeon J, Gaudreault P, Cummins-McManus B, Verdy L, Haddon J, Lee J, Spier S. Comparative efficacy of terbutaline sulphate delivered by turbuhaler dry powder inhaler or pressurized metered dose inhaler with nebuhaler spacer in children during an acute asthmatic episode. Arch Dis Child 2003; 88(4): 319-23.

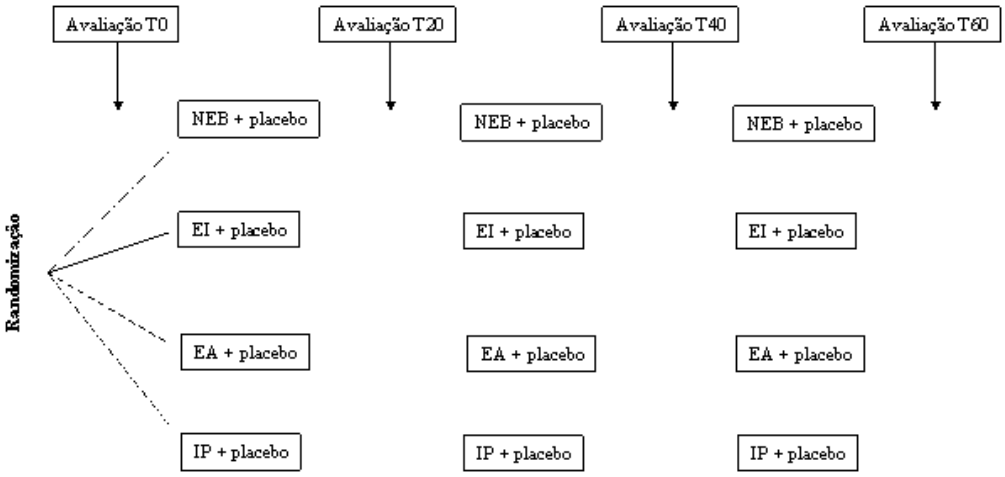
12- Amirav I, Newhouse MT. Metered-dose inhaler accessory devices in acute asthma**:** efficacy and comparison with nebulizers: a literature review. Arch Pediatr Adolesc Med 1997; 151(9): 876-82.

13- Ram FSF, Wright J, Brocklebank D, White JES. Systematic review of clinical effectiveness of pressurized metered dose inhalers *versus* other hand held inhaler devices for delivering β_2 agonist bronchodilators in asthma. BMJ 2001; 323(7318): 901-5.

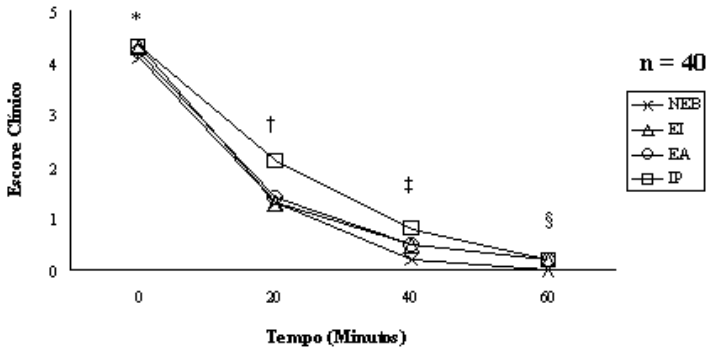
14- Leversha AM, Campanella SG, Aickin RP, Asher MI. Costs and effectiveness of spacer *versus* nebulizer in young children with moderate and severe acute asthma. J Pediatr 2000; 136(4): 497-502.

15- Raimondi AC, Schottlender J, Lombardi D, Molfino NA. Treatment of acute severe asthma with inhaled albuterol delivered via jet nebulizer, metered dose inhaler with spacer, or dry powder. Chest 1997; 112(1): 24-8.

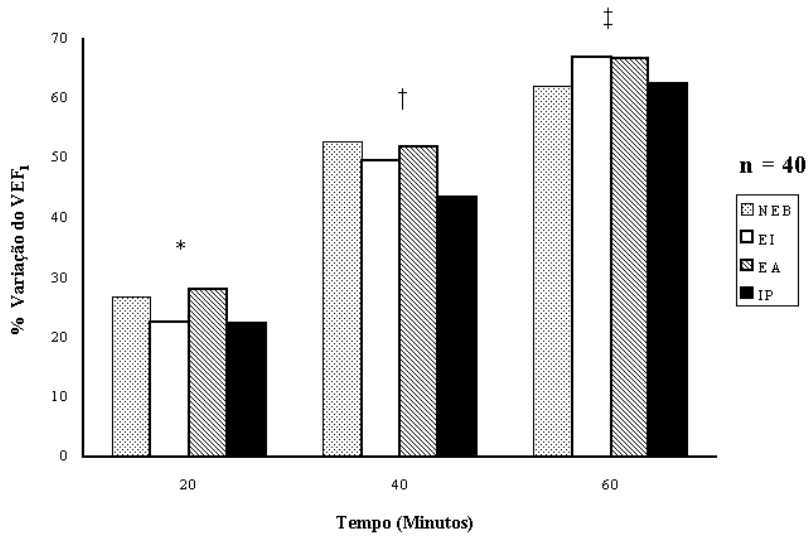
4.9 Figura 1


Avaliação T0
Avaliação T20
Avaliação T40
Avaliação T60
NEB + placebo
NEB + placebo
NEB + placebo
Randomização
EI + placebo
EI + placebo
EI + placebo
EA + placebo
EA + placebo
EA + placebo
IP + placebo
IP + placebo
IP + placebo

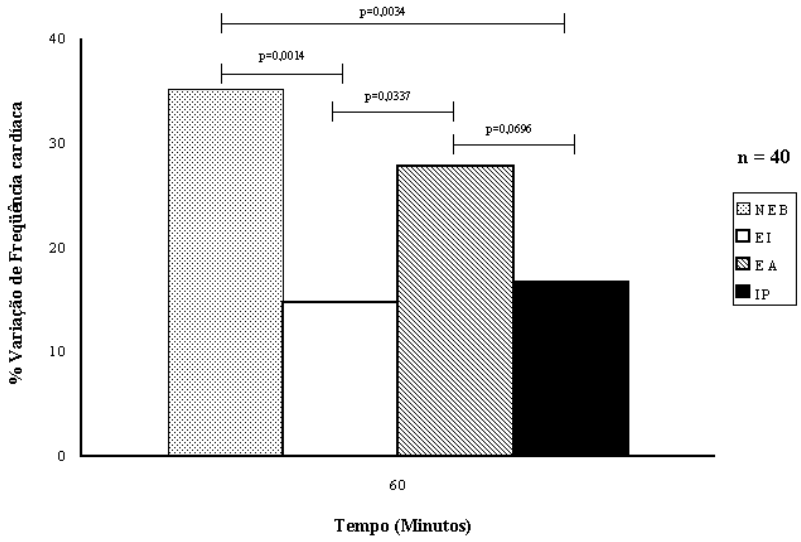
4.10 Figura 2


Escore Clínico
5
4
3
2
1
0
*
†
‡
§
0
20
40
60
Tempo (Minutos)
n = 40
NEB
EI
EA
IP

4.11 Figura 3


70
60
50
40
30
20
10
0
% Variação do VEF1
*
†
‡
20
40
60
Tempo (Minutos)
n = 40
NEB
EI
EA
IP

4.12 Figura 4


p=0,0034
p=0,0014
p=0,0337
p=0,0696
40
30
20
10
0
% Variação de Freqüência cardíaca
60
Tempo (Minutos)
n = 40
NEB
EI
EA
IP

4.13 Tabela 1: características demográficas, escore clínico e VEF_1 no início do estudo (valores expressos em média ± desvio padrão).

	NEB (n=10)	**EA** (n=10)	**EI** (n=10)	**IP** (n=10)	**p**
Idade (anos)	10,74±3,64	11,95±3,23	10,17±3,60	11,18±3,78	0,72
Sexo (M/F)	5 / 5	6 / 4	5 / 5	6 / 4	1
Raça (Negros / Brancos)	2 N / 8 B	3 N / 7 B	3 N / 7 B	2 N / 8 B	1
Estatura (cm)	143,70±16,02	145,30±16,44	136,80±15,76	141,20±18,32	0,68
Peso (Kg)	38,85±12,19	39,88±15,79	32,75±14,02	36,06±16,31	0,70
Escore T0	4,10±0,57	4,20±0,42	4,30±0,67	4,30±0,82	0,94
VEF1 T0 (% do previsto)	55,90±8,72	53,60±11,82	56,20±9,70	50,70±10,39	0,60

4.14 Tabela 2: eventos adversos e custo do tratamento por criança

	NEB (n=10)	**EA** (n=10)	**EI** (n=10)	**IP** (n=10)
Tremores (Sim / Não)	9 / 1*	9 / 1*	3 / 7	3 / 7
Vômitos (Sim / Não)	0 / 10	1 / 9	0 / 10	0 / 10
Potássio sérico (mEq/L)	4,08±0,54	4,15±0,51	4,03±0,44	4,28±0,62
Custos relacionados ao uso do Salbutamol / Criança (média ± DP em R$)	3 Nebulizações 22,31±0,14†	12 jatos 2,38	12 jatos 16,58†	6 aspirações 3,42

* p= 0,0198, † p< 0,0001

4.15 LEGENDA DAS FIGURAS

Figura 1: Desenho esquemático do estudo.

Figura 2: Média de escore clínico entre os grupos em zero, 20, 40 e 60 minutos.

$^{*}p= 0,94$, $^{\dagger}p= 0,33$, $^{\ddagger}p= 0,49$, $^{\S}p= 0,51$

Figura 3: Média de porcentagem da variação do VEF_1 (em % do previsto) entre os grupos em 20, 40 e 60 minutos.

$^{*}p= 0,98$, $^{\dagger}p= 0,75$, $^{\ddagger}p= 0,96$

Figura 4: Média de porcentagem da variação da freqüência cardíaca após 60 minutos.

5 CONSIDERAÇÕES FINAIS E PERSPECTIVAS FUTURAS

Crise aguda de asma em crianças são freqüentes e geram sofrimento ao doente e aos familiares, além do ônus social e econômico que produzem. Existem diversas formas de tratá-las disponíveis comercialmente. Apesar da literatura disponível, há uma certa resistência quanto ao uso de outros dispositivos inalatórios no tratamento da crise asmática na prática médica cotidiana, criada por conceitos que mais se parecem com dogmas ou por indisponibilidade de materiais adequados nos serviços de saúde[4].

A utilização de dispositivos alternativos para reduzir os custos do manejo da crise de asma tem sido relatada. Neste estudo verificamos que esta substituição é viável, porém deve ser realizada com cautela devido aos eventos adversos[8]. Contudo, a implementação destas formas de tratamento se torna urgente, pois nebulizadores, que são os geradores de aerossóis mais freqüentemente utilizados, já não devem mais ser a nossa primeira escolha[9].

Espaçadores artesanais podem ser produzidos no domicílio do asmático, a custos muito inferiores que os espaçadores industriais e nebulizadores, o que os torna atraentes também para o sistema de saúde de países que dispõe de orçamentos reduzidos.

Devemos sempre procurar terapêuticas alternativas de baixo custo econômico, mas com evidências científicas. Em nosso grupo, este estudo iniciou uma nova linha de pesquisa, onde já existem outros trabalhos sendo realizados, procurando alternativas eficazes, seguras e de fácil aquisição por parte de pacientes e serviços de saúde.

6 CONCLUSÕES

1. A eficácia medida por escore clínico do nebulizador, inalador dosimetrado com espaçador industrial e artesanal, e em pó foi semelhante no tratamento da crise aguda de asma em crianças.

2. A eficácia medida pela porcentagem de variação do VEF_1 do nebulizador, do inalador dosimetrado com espaçador industrial e artesanal, e em pó foi semelhante no tratamento da crise aguda de asma em crianças.

3. Tremores foram mais freqüentes com o uso do nebulizador e inalador dosimetrado com espaçador artesanal.

4. A porcentagem da variação da freqüência cardíaca foi maior com o uso do nebulizador e inalador dosimetrado com espaçador artesanal em relação ao inalador dosimetrado com espaçador industrial.

5. A porcentagem de variação da freqüência cardíaca foi maior com o uso do nebulizador em relação ao inalador em pó, porém foi semelhante entre este e o inalador dosimetrado com espaçador industrial e artesanal.

6. Não foi encontrada hipocalemia após o tratamento com nebulizador, inalador dosimetrado com espaçador industrial e artesanal, e em pó.

7. O custo do tratamento da crise aguda de asma foi maior com o uso de nebulizador e inalador dosimetrado com espaçador industrial.

7 REFERÊNCIAS

1- Chong Neto HJ, Silva DC, Lara J, Sobrinho MIH, Rosário N. Crise aguda de asma em crianças na cidade de Curitiba: características demográficas, freqüência de consultas e subnotificação. Rev Bras Alerg Imunopatol 2004; 27 (4): 166.

2- Riedi CA, Rosário NA. Time trends in prevalence of atopic diseases in Curitiba, Brazil. J Invest Allergol Clin Immunol 2005, *in press.*

3- Sociedade Brasileira de Alergia e Imunopatologia, Sociedade Brasileira de Pediatria e Sociedade Brasileira de Pneumologia e Tisiologia. II Consenso Brasileiro no Manejo da Asma. J Pneumol, 1998; 24: 171-276.

4- Sociedade Brasileira de Alergia e Imunopatologia, Sociedade Brasileira de Pediatria e Sociedade Brasileira de Pneumologia e Tisiologia. III Consenso Brasileiro no Manejo da Asma. J Pneumol 2002; 28 (Supl 1): 1-28.

5- Souza LSF. Aerossolterapia na asma da criança. J Pediatr (Rio J) 1998; 74 (3): 189-204.

6- Zar HJ, Brown G, Donson H, Brathwaite N, Mann MD, Weinberg EG. Home-made spacers for bronchodilator therapy in children with acute asthma: a randomised trial. The Lancet 1999; 354(9183): 979-82.

7- Duarte M, Camargos P. Efficacy and safety of a home-made non-valved spacer for bronchodilator therapy in acute asthma. Acta Paediatr 2002; 91(9): 909-13.

8- Vilarinho LCS, Mendes CMC, Souza LSF. Inalador dosimetrado com espaçador artesanal *versus* nebulizador no tratamento da crise de sibilância na criança. J Pediatr (Rio J) 2003; 79(5): 403-12.

9- Rodrigues JC. Qual dispositivo utilizar no tratamento da crise de sibilância em crianças? Nebulizador ou inalador dosimetrado? J Pediatr (Rio J) 2003; 79(5):381-2.

8. ANEXOS

Parecer do Comitê de Ética em Pesquisa

TERMO DE CONSENTIMENTO LIVRE E ESCLARECIDO

a) Você está sendo convidado a participar de um estudo intitulado COMPARAÇÃO DA EFICÁCIA, SEGURANÇA E CUSTO DO TRATAMENTO DA CRISE AGUDA DE ASMA EM CRIANÇAS, UTILIZANDO BRONCODILATADOR COM NEBULIZADOR, INALADOR DOSIMETRADO COM ESPAÇADOR INDUSTRIALIZADO E ARTESANAL, E EM PÓ.. É através das pesquisas clínicas que ocorrem os avanços na medicina, e sua participação é de fundamental importância.

b)O objetivo desta pesquisa é avaliar a eficácia, segurança e custos do tratamento da crise aguda de asma (bronquite aguda), cuja a importância é desconhecida em Curitiba.
c) Como em uso de qualquer remédio você poderá experimentar alguns desconfortos, principalmente relacionado a inalação do Salbutamol (Aerolin) inalatório (tremores, vômitos e taquicardia) seja por inalação, uso de aerosol (bombinha) e em pó (bombinha em pó). E agulhada na coleta de sangue (dor e pequeno sangramento).
d))Contudo os benefícios esperados são contribuição para o tratamento da crise aguda de asma.
e)O médico Dr. Herberto José Chong Neto poderá ser contatado pelo telefone 9116-0331 conforme consta no padrão Ético e Vigente no Brasil.
f) Está garantido todas as informações que você queira, antes durante e depois do estudo.
g) A sua participação neste estudo é voluntária. Você tem a liberdade de recusar participar do estudo, ou se aceitar a participar, retirar seu consentimento a qualquer momento. Este fato não implicará na interrupção de seu atendimento, que está assegurado.
h) As informações relacionadas ao estudo poderão ser inspecionadas pelos médicos que executam a pesquisa e pelas autoridades legais, no entanto,se qualquer informação for divulgada em relatório ou publicação, isto será feito sob forma codificada, para que a confidencialidade seja mantida.
i) Todas as despesas necessárias para a realização da pesquisa (exames, etc...) não são da responsabilidade do paciente.
j) Pela sua participação no estudo, você não receberá qualquer valor em dinheiro.
l) Quando os resultados forem publicados, não aparecerá meu nome, e sim um código.

Eu,_____ li o texto acima e compreendi a natureza e objetivo do estudo do qual fui convidado a participar. A explicação que recebi menciona os riscos e benefícios do estudo. Eu entendi que sou livre para interromper minha participação no estudo a qualquer momento sem justificar minha decisão e sem que esta decisão afete meu tratamento com o meu médico. Eu entendi o que não posso fazer durante o tratamento e sei que qualquer problema relacionado ao tratamento será tratado sem custos para mim.
Eu concordo voluntariamente em participar deste estudo.
Iniciais da criança_____Nome da criança_____
Nome do responsável: _____
Assinatura do responsável: _____Data____/_____/_____.
Pesquisador (Nome): _____
Assinatura do pesquisador: _____Data____/____/_____.

Protocolo de Atendimento dos Pacientes com Crise Aguda de Asma Desenvolvido para Dissertação de Mestrado

Iniciais do paciente:_____n^{o} paciente_____ Data de nascimento:_____

Data do atendimento:_____ Hora da chamada:_____

Avaliador cego:_____

Randomizador:_____

Randomizado no grupo: _____ Peso:_____ Altura:_____

T0: Escore= _____ PEF=

VEF_1= _____ FR=

Sat O_2=_____

Freqüência Cardíaca:_____

T20: Escore= _____ PEF=

VEF_1= _____ FR=

Sat O_2=_____

Freqüência Cardíaca:_____

T40: Escore= _____ PEF=

VEF_1= _____ FR=

Sat O_2=_____

Freqüência Cardíaca:_____

T60: Escore= _____ PEF=

VEF_1= _____ FR=

Sat O_2=_____

Freqüência Cardíaca:_____ Vômitos_____Tremores:_____

Coletou K^+ sérico _____

Hora do final do atendimento:_____

Encaminhado ao Hospital:_____ Motivo:_____

Tempo total de permanência na Unidade de Saúde:_____

Escore de avaliação da gravidade da asma

	Pontos			
	0	1	2	3
F				
Freqüência respiratória (por min.)	≤30	31-45	46-60	>60
Sibilos				
Expiração	não	sim	sim	sim
Inspiração	não	não	sim	sim
Sem estetoscópio	não	não	não	sim
Cianose				
Choro perioral	não	sim	sim	sim
Calmo perioral	não	não	sim	sim
Calmo generalizada	não	não	não	sim
Retrações				
Supraclavicular	não	leve	moderada	grave
Intercostal	não	leve	moderada	grave
Subcostal	não	leve	moderada	grave
Oximetria de pulso (% sat)	≥93	89-92	85-88	<85

* Ausência de sibilos por hipoventilação, escore=3

Parecer do Corpo Editorial e aceitação do artigo original no Jornal de Pediatria

Porto Alegre, 18 de janeiro de 2005.

Artigo: Diferentes dispositivos inalatórios na crise aguda de asma: estudo randomizado, duplo-cego, controlado com placebo.
Autores: Herberto José Chong Neto e colaboradores

Parecer do Conselho Editorial

O Conselho Editorial do Jornal de Pediatria, após análise da crítica de seus revisores independentes, referendou a publicação do artigo "*Diferentes dispositivos inalatórios na crise aguda de asma: estudo randomizado, duplo-cego, controlado com placebo*". O mesmo é redigido de maneira clara e agradável, aborda tópico atual, de interesse para pediatras, pneumologistas e especialidades afins. Entretanto, para que venha ser publicado numa versão definitiva, apresenta a necessidade de algumas modificações e/ou esclarecimentos, que seguem abaixo enumeradas:

Título (Português/Inglês): Ok

Título (Resumido): OK

Palavras-chaves (key words): Ok

Resumo: OK

Abstract: Vide observação acima.

Introdução: OK

Métodos:
Devem ser revistos com maior detalhamento.
Definir Cálculo Amostral ou poder do estudo com resultados obtidos. Como garantir que a ausência de diferença entre os tratamentos não poderia ser decorrente de um erro tipo II.

Como os autores obtiveram a fórmula de custo? De outro estudo? Criação própria para as necessidades do estudo?

Resultados:

Apresentados de maneira clara. A figura do VEF1 poderia ser expressa em % do previsto, para que viesse a sofrer menor influência das características físicas dos pacientes.

DISCUSSÃO:

Poderia ganhar maior detalhamento em função de algumas observações acima referidas, bem como com abordagem complementar a algumas outras questões: Equivalência de doses entre os dispositivos utilizados. Quais cuidados adotados? Poderiam ter influenciado nos resultados? Algumas questões expliocitadas no texto, não se acompanham de bibliografia.

Resultados obtidos poderiam ser extrapolados para todos os pacientes asmáticos? Gravidade da crise não poderia ser limitador para tal extrapolação?

Limitações para utilização do pó-seco ficariam restritas a faixa etária apenas pela habilidade técnica?

Ampliar a questão relativa a custo, principalmente no que tange a questões de interesse local.

Considerações finais: Artigo volta aos autores para modificações. Solicitamos que a versão final nos seja enviada, no prazo máximo de 30 dias a contar do envio desta correspondência, mencionando o número do artigo, preferencialmente via e-mail (jped@jped.com.br) ou cópia em disquete. Solicitamos, também, que os autores anexem ao artigo uma carta citando as modificações realizadas ou justificando aquelas que não foram feitas. No sentido de facilitar a avaliação dos revisores sugerimos que, as modificações sejam redigidas utilizando fonte de cor azul. No caso de haver anexos (tabelas, figuras e gráficos,etc...) enviá-los novamente mesmo que não tenham sido modificados.

Solicitamos, também, enviar via correio normal a carta de submissão assinada por todos os autores conforme nossas normas de publicação.

Atenciosamente,

Dr. Renato S. Procianoy

Editor do Jornal de Pediatria

CARTA DE SUBMISSÃO

Curitiba, 14 de fevereiro de 2005

Os autores abaixo relacionados declaram que o artigo "β_2-AGONISTAS E AEROSSOLTERAPIA NA CRISE AGUDA DE ASMA NA INFÂNCIA" não foi submetido e nem publicado em outras revistas, todos os autores participaram da concepção do trabalho, leram e aprovaram a versão final, e que o Jornal Paranaense de Pediatria ISSN 1676-0166, órgão oficial da Sociedade Paranaense de Pediatria passa a ter os direitos autorais sobre o mesmo.

Herberto J Chong Neto

Débora Carla Chong-Silva

Lúcia Noronha

Autor responsável

Herberto José Chong Neto

Av. República Argentina, 2964 Portão.

Curitiba – Paraná

CEP: 80610-260

Tel./Fax: (41) 345-4800.

Celular: (41) 8407-4847

E-mail: hchong@brturbo.com.br

CARTA CONVITE PARA PUBLICAÇÃO DO ARTIGO ORIGINAL NA REVISTA DA SOCIEDADE BRASILEIRA DE ALERGIA E IMUNOPATOLOGIA

Prezado Professor: H Chong Neto

O Conselho Editorial da Revista da SBAI avaliou os temas livres apresentados durante o nosso último Congresso Brasileiro de Alergia e Imunopatologia e escolheu o de autoria do seu grupo: **Dispositivos inalatórios na crise aguda de asma,** para ser publicado como trabalho original em nossa revista.
Estamos em fase de implementação da indexação da Revista da SBAI no Scielo e a publicação do seu estudo será muito importante para que possamos atingir essa meta.

Esperando um posicionamento seu em breve

Antecipadamente

Agredecemos

Dirceu Solé
Editor Chefe Revista SBAI

Dra Inês C Camelo Nunes
Diretora de Publicações SBAI

Dr Gustavo F Wandalsen
Diretor Adjunto de Publicações SBAI

Prezado Editor Chefe Revista da SBAI
Prof. Dr. Dirceu Solé

É com muita honra que recebemos o convite para publicação de nosso artigo, fruto de dissertação de mestrado, nesta conceituada revista. Contudo, estes resultados já foram submetidos e aceitos para publicação no Jornal de Pediatria. Estamos desenvolvendo novos projetos para o Curso de Doutorado e certamente teremos um grande prazer em submetê-los a Revista da nossa Sociedade Brasileira de Alergia e Imunopatologia.

Atenciosamente

Herberto José Chong Neto

Travel Grant Awarded To The WAC 2005

Carta de Aceite do Jornal de Pediatria em 16/03/2005

Artigo 3357
Diferentes dispositivos inalatórios na crise aguda de asma:um estudo randomizado,duplo- cego controlado com placebo

Dr(a).
Herberto José Chong Neto

É com satisfação que informamos que seu artigo foi aceito para publicação no Jornal de Pediatria.

Assim que a data de sua publicação for programada entraremos em contato.

O Jornal de Pediatria agradece a sua colaboração.

Atenciosamente,

Maria de Fátima Machado
Assessora Administrativa
Jornal de Pediatria
(51) 3328.9520