

Estudo comparativo entre a técnica de uso, efeito broncodilatador e efeitos adversos imediatos de terbutalina via "Turbuhaler" e salbutamol via aerossol em asmáticos*

LUIZ FERNANDO F. PEREIRA¹, NELSON MORRONE²

Resumo: Os β -agonistas, por via inalatória, são considerados broncodilatadores de primeira escolha para alívio dos sintomas da asma. O dispositivo mais utilizado para sua administração é o aerossol. Entretanto, estes utilizam propelente que lesa a camada de ozônio e são usados incorretamente pela maioria dos pacientes. Uma das alternativas mais usadas em sua substituição, ainda pouco utilizada no Brasil, é o nebulizador de pó de múltiplas doses (*Turbuhaler*). **Objetivos:** Comparar a técnica de uso, efeito broncodilatador e efeitos adversos de salbutamol aerossol (SA) com terbutalina *Turbuhaler* (TT), em doses equiipotentas, em asmáticos ambulatoriais com obstrução leve do fluxo aéreo (pico de fluxo expiratório - PFE: $\geq 60\%$ e $< 80\%$ do previsto). **Material e métodos:** Em estudo aberto e paralelo foram randomizados dois grupos de 20 pacientes para receber 200 μg de SA ou 500 μg de TT. Após 30 minutos os pacientes com melhora do PFE inferior a 15% do basal e/ou 30L/min ou com persistência deste em valores inferiores a 80% do previsto recebiam nova dose das mesmas drogas. Todos os pacientes eram orientados quanto à técnica correta de uso dos dispositivos imediatamente antes de cada inalação. **Resultados:** A melhora clínica e a do PFE foram semelhantes nos dois grupos (SA 69,5L/min e TT 58,1L/min, $p > 0,05$). Seis pacientes do grupo SA e 7 do grupo TT necessitaram de 2ª dose de broncodilatadores, sendo a melhora clínico-funcional semelhante. Todos os pacientes do grupo SA tiveram pelo menos um erro de técnica de uso do nebulizador comparado com 11 do grupo TT ($p < 0,05$). Os efeitos adversos foram mais frequentes com TT, devido a queixa de gosto desagradável por 9 pacientes. Quinze dos 18 pacientes que usaram TT consideraram este mais simples de usar do que o SA. **Conclusões:** 1) a técnica de uso do *Turbuhaler* é mais simples do que a do nebulizador dosimetrado; 2) o efeito broncodilatador e adverso de SA 200 μg é semelhante ao efeito de TT 500 μg ; 3) metade dos pacientes que utilizaram TT se queixou de gosto desagradável na boca. (*J Pneumol* 1997;23(4):167-173)

Comparative study between technical use, immediate bronchodilation, and adverse effects of the terbutaline turbuhaler and salbutamol (albuterol) in asthmatic patients

Summary: β -agonists are considered the agents of first choice for the treatment of asthmatic symptoms and are usually available for aerosol administration. Its propellants damage the ozone layer and are often not used properly by the patients. Turbuhaler seems a better alternative since it does not present these inconveniences. In Brazil, it has been recently introduced. **Purpose:** Compare salbutamol aerosol (SA) to terbutaline turbuhaler (TT) in relation to technical use, bronchodilation and adverse effects in outpatients with mild-obstruction asthma (PFR ≥ 60 and $< 80\%$ predicted). **Material and methods:** Open, parallel randomized study performed in each arm of 20 patients (SA: 200 μg and TT: 500 μg). After 30 minutes, a second dose was given if PFR was not 15% or 30 L/min greater than the initial one; a second dose was also delivered if PFR was not greater than 80%. All patients were instructed on how to use both devices. **Results:** Clinical improvement and increase in PFR were similar in both groups (SA 69.5 vs. TT 58.1 L/min, $p > 0.05$). A second dose was given to 13 patients (SA 6 and TT 7) with similar results. Errors in the usage were observed in all 20 patients of group SA vs. 11 patients in group TT ($p < 0.05$). Adverse effects were more frequent with TT - 9 patients - due to its unpleasant taste. Fifteen patients of group TT and with previous experience with SA considered turbuhaler easier. **Conclusions:** 1) administration by the patient is easier with turbuhaler than with SA; 2) bronchodilation is not different with SA 200 μg and TT 500 μg ; 3) unpleasant taste was noted only in group TT (50% of the patients).

* Trabalho realizado na Clínica Pneumológica do Hospital do Servidor Público Municipal de São Paulo, com apoio do Laboratório Astra

1. Assistente da clínica.
2. Chefe da clínica.

Endereço para correspondência - Luiz F.F. Pereira, Av. Aratãs, 649, ap. 64, Moema - 04081-003 - São Paulo, SP.

Recebido para publicação em 11/3/97. Reapresentado em 3/6/97. Aprovado, após revisão, em 26/8/97.

Descritores – Asma. Salbutamol aerossol. Terbutalina *Turbuhaler*.

Key words – Asthma. Salbutamol aerossol. Terbutaline *Turbuhaler*.

INTRODUÇÃO

Os beta-2-agonistas são considerados os broncodilatadores de primeira escolha para alívio dos sintomas da asma^(1,2). A via inalatória é a preferida pelo efeito direto sobre a mucosa brônquica, possibilitando o uso de pequenas doses, com rápido início e pico de ação, e com poucos efeitos colaterais⁽³⁾. Nebulizadores de jato, ultra-sônico, dosimetrado (aerossol) ou de pó (NP) são exemplos de dispositivos inalatórios.

Há algumas décadas os aerossóis são preferidos por leigos e médicos para inalação de drogas. Quando usados corretamente, aproximadamente 10% do beta-agonista se depositam nos pulmões⁽⁴⁾. Esses dispositivos são eficientes, de baixo custo e práticos; entretanto necessitam de coordenação disparo/inspiração e utilizam como propelente gás clorofluorcarbonado, lesivo à camada de ozônio. A utilização dos nebulizadores dosimetrados com técnica inadequada é freqüente, variando entre 12 e 89%⁽⁵⁾, e pode ser contornada com o uso de espaçadores^(6,7), nebulizadores pressurizados autodisparados pela inspiração⁽⁸⁾ ou NP de dose única⁽⁹⁾ e, especialmente, de múltiplas doses (*Turbuhaler*) que poderiam aumentar a deposição pulmonar das drogas⁽¹⁰⁾. Como a produção industrial de freon deverá ser suspensa em 80 países até o final do século⁽¹¹⁾, sua fabricação para uso exclusivamente medicinal será antieconômica, pois só 1% de sua produção atual tem esta finalidade. Assim, é fundamental procurar alternativas; as atuais restringem-se ao uso de aerossol com propelente hidrocarbonado (já disponíveis em alguns países europeus) e NP.

Os NP, além de não necessitarem de gás propelente, têm a vantagem de ser de fácil utilização pelo paciente⁽¹²⁾. Em nosso meio dispomos apenas de salmeterol *Diskhaler* e terbutalina *Turbuhaler*. Apesar de serem usados na Europa há mais de uma década, foram introduzidos recentemente no Brasil, pouco tendo sido publicado a seu respeito.

O objetivo de nosso estudo foi comparar o efeito broncodilatador, a técnica de uso e os efeitos colaterais do salbutamol via aerossol (SA) com terbutalina via *Turbuhaler* (TT), em doses consideradas eqüipotent⁽¹³⁾, para tratamento da obstrução leve do fluxo aéreo de asmáticos.

CASUÍSTICA E MÉTODOS

No período de setembro/94 a outubro/95 foram estudados consecutivamente 40 pacientes asmáticos que procuraram atendimento no ambulatório da Clínica Pneumológica do Hospital do Servidor Público Municipal de São Paulo.

Siglas e abreviaturas utilizadas neste trabalho

SA – Salbutamol aerossol

TT – Terbutalina *Turbuhaler*

PFE – Pico de fluxo expiratório

NP – Nebulizador de pó

• Critérios de inclusão:

1) idade ≥ 12 anos; 2) diagnóstico prévio de asma baseado nos critérios da *American Thoracic Society*⁽¹⁴⁾; 3) pico de fluxo expiratório (PFE) $\geq 60\%$ e $< 80\%$ do previsto segundo Leiner⁽¹⁵⁾; 4) experiência prévia na determinação do PFE.

• Critérios de exclusão:

1) concomitância de outras doenças pulmonares; 2) cardiopatias; 3) asmáticos persistentes graves de acordo com Consenso Internacional de Asma⁽¹⁶⁾; 4) uso de corticosteróides por via oral por mais de sete dias nos últimos 30 dias; 5) gravidez; 6) outras doenças que poderiam interferir com a avaliação da resposta clínica, ou ser afetada adversamente com o uso de beta-2-agonistas como hipertensão arterial grave, tirotoxicose e doenças vasculares; 7) história de sensibilidade anormal aos beta-2-agonistas; 8) uso de betabloqueadores dentro da última semana antes do início do estudo; 9) uso de beta-2-agonista ou aminofilina na última hora antes do início do estudo; 10) sinais de exacerbação grave como freqüência cardíaca < 60 ou > 110 bpm, hipotensão arterial, retração moderada ou acentuada do músculo esternocleidomastóideo, sudorese profusa, respiração paradoxal, dispnéia prejudicando a fala.

• Avaliação clínica e funcional

História clínica: foram avaliados tempo de história da asma, intervalo médio das crises, número de internações por asma nos últimos seis meses, número de crises de asma com necessidade de consulta médica nos últimos três meses, duração da piora dos sintomas, doenças concomitantes e seu tratamento, história de tabagismo, medicação usual para tratamento da asma (dose, via, periodicidade) e horário de uso da última dose de broncodilatadores.

Avaliação clínico-funcional: foram avaliados freqüência cardíaca pela palpação do pulso radial, pressão arterial sistêmica, intensidade da dispnéia segundo o paciente (ausente, leve, moderada ou acentuada), intensidade do uso do músculo esternocleidomastóideo (ausente ou leve), intensidade dos sibilos ins e/ou expiratórios (ausente, leve, moderado ou acentuado) e PFE de fluxo expiratório (melhor de três medidas adequadas). A resposta do PFE foi expressa como:

1) variação absoluta em L/min: PFE 30min – PFE inicial;

2) percentagem do basal: $\frac{\text{PFE 30min} - \text{PFE inicial}}{\text{PFE inicial}} \times 100$;

3) percentagem do previsto: $\frac{\text{PFE 30min} - \text{PFE inicial}}{\text{PFE previsto}} \times 100$

• **Planificação do estudo**

Os pacientes eram randomizados em dois grupos paralelos e abertos, de 20 pacientes cada, para receber terbutalina via *Turbuhaler* (TT) 500µg (uma aplicação) ou salbutamol aerossol (SA) 200µg (dois jatos de 100µg). Imediatamente antes de cada dose era orientada a técnica adequada de uso dos nebulizadores^(17,18). A avaliação clínico-funcional foi realizada no início do estudo e 30 minutos após cada tratamento.

Após a avaliação clínica aos 30 minutos consideramos sucesso do tratamento quando o PFE foi superior a 80% do previsto e aumentou no mínimo 15% do basal e 30L/min. Pacientes que não preenchiam esses critérios faziam nova inalação com a mesma dose de broncodilatador. Trinta minutos após a segunda inalação das drogas os pacientes que não preenchiam os critérios citados anteriormente eram considerados falência terapêutica e outro tratamento era instituído a critério do observador.

• **Erros de técnica de uso dos nebulizadores**

Erros com uso do aerossol: 1) não retirar a tampa; 2) não sacudir o aerossol; 3) não posicionar o aerossol verticalmente (bocal para baixo); 4) não inclinar a cabeça para trás; 5) não expirar até a CRF; 6) não posicionar o bocal 2 a 4cm da boca; 7) não disparar o nebulizador no início da inspiração; 8) não inspirar lenta e profundamente; 9) não fazer pausa inspiratória de no mínimo 10 segundos; 10) não aguardar 20 a 30 segundos para nova nebulização; 11) não sacudir o nebulizador antes da segunda nebulização; e 12) outros (anotados).

Erros com uso do *Turbuhaler*: 1) não retirar a tampa; 2) não posicionar verticalmente o *Turbuhaler* (base giratória para baixo); 3) não girar a base azul em um sentido e depois no outro até escutar um clique; 4) não expirar até a CRF; 5) não introduzir o bocal entre os dentes e não cerrar os lábios; 6) não inspirar rápida e profundamente; 7) não fazer pausa inspiratória de no mínimo 10 segundos; 8) outros (anotados).

Consideramos erros graves, que definitivamente reduzem a deposição dos broncodilatadores nos pulmões, os de nº 1, 2, 8, 9 e 11 ao usar aerossol e 1, 3, 5, 6 e 7 ao usar o *Turbuhaler*.

No final de cada tratamento os pacientes relatavam qual o tipo de nebulizador que consideravam mais fácil de usar.

• **Efeitos colaterais dos broncodilatadores**

Foram avaliados o tipo de reação, intensidade segundo o paciente (leve, moderada, grave), necessidade de intervenção médica (nenhuma, descontinuar a droga, outra) e evolução (completamente recuperado, sem alteração, efeitos residuais, morte).

• **Análise estatística**

Para variáveis contínuas utilizamos o teste *t* de Student e para descontinuas, o teste do qui-quadrado ou o exato de Fisher, considerando significativo $p < 0,05$.

RESULTADOS

Três pacientes foram excluídos do estudo; dois do grupo TT, um por cardiopatia e outro por evasão do ambulatório antes de realizar a 2ª nebulização (PFE 74,2% do previsto após terbutalina); e um do grupo SA por hipertensão arterial (180/110mmHg). Assim, foram avaliados os resultados de 37 pacientes, 18 do TT e 19 do SA, com idade de $38,8 \pm 15,4$ anos. Trinta e um pacientes eram do sexo feminino; 12 tinham história de pelo menos uma internação por asma e apenas 2 eram fumantes. Não havia diferença significativa entre os grupos quanto aos vários dados de história clínica (tabela 1).

Sete pacientes não faziam uso regular de nenhum medicamento, 16 usavam apenas broncodilatadores e 14 usavam estes associados a beclometasona por via inalatória. Com exceção de 3 pacientes em cada grupo, todos usavam beclometasona em dose inferior a 750µg/dia. Menor número de pacientes do grupo SA usava regularmente broncodilatadores e/ou corticosteróides ou havia utilizado beta-agonistas nas últimas seis horas em relação ao grupo TT; entretanto, as diferenças não eram estatisticamente significantes (tabela 1).

Os grupos eram bem pareados, tanto por critérios clínicos subjetivos (dispnéia, sibilos, uso da musculatura acessória), quanto objetivos (frequência cardíaca, pressão arterial) e PFE (tabela 2). Apenas três pacientes, todos SA, tinham retração (leve) do músculo esternocleidomastóideo e todos necessitaram de 2ª dose de salbutamol.

TABELA 1
Comparação do efeito de terbutalina
Turbuhaler (TT) com salbutamol aerossol (SA)
Avaliação da amostra

Parâmetros	Grupo TT	Grupo SA
Número de pacientes	18	19
Idade (média ± DP – anos)	40,8 ± 14,9	36,9 ± 6,0
Sexo masculino (n)	1	5
Sexo feminino (n)	17	14
História de asma (me – anos)	9,5	10,0
Intervalo de crises (me – meses)	3,0	2,0
Internação por asma (n)	5	7
Internação últimos 6 meses (n)	1	1
Exacerbação últimos 3 meses (n)	9	9
Piora dos sintomas (média ± DP – dias)	5,8 ± 3,8	5,7 ± 4,1
Fumantes ou ex-fumantes (n)	2	3
Uso regular de beta-2 <i>spray</i> (n)	5	4
Uso regular de beta-2 e metilxantina (n)	3	4
Uso regular de beta-2 e corticóide <i>spray</i> (n)	8	6
Sem uso regular de drogas (n)	2	5
Última dose de broncodilatador ≤ 6h (n)*	10	4

DP – desvio-padrão; n – número de pacientes; me – mediana

* < 4h – 2 TT, 1 SA

Diferenças entre os grupos: $p < 0,05$

TABELA 2
Comparação do efeito de terbutalina
Turbuhaler (TT) com salbutamol aerossol (SA)
Avaliação clínica antes e após tratamento*

	Grupo TT N = 18		Grupo SA N = 19	
	Inicial	30min	Inicial	30min
Dispneia (n)				
ausente	1	5	1	7
leve	8	9	11	10
moderada	7	3	7	2
acentuada	2	1	0	0
Sibilos (n)				
ausente	3	11	3	9
leve	14	6	13	8
moderado	1	1	3	2
Frequência cardíaca (bpm: m ± DP)	80,5 ± 13,9	81,5 ± 12	83,3 ± 10,4	79,9 ± 8,3
Pressão arterial (mm: m ± DP)				
sistólica	115,5 ± 20,6	114,4 ± 20,1	115,3 ± 19,0	116,3 ± 21,6
diastólica	76,1 ± 11,4	76,1 ± 11,9	75,3 ± 9,0	74,2 ± 9,0

n - número de pacientes; m ± DP - média ± desvio-padrão

* Diferença entre grupos TT x SA - p > 0,05

Após o tratamento houve aumento de um batimento/minuto na média da frequência cardíaca com TT e redução de três batimentos/minuto com SA (p > 0,05). Tanto a pressão sistólica quanto a diastólica praticamente não se alteraram com o tratamento (diferença entre as médias inferior a 1mmHg). A melhora dos parâmetros clínicos foi semelhante nos dois grupos (tabela 2).

O PFE aumentou 58,1L/min; 20,1% do basal e 14,2% do previsto com TT e 69,5L/min; 21,9% do basal e 14,8% do previsto com SA (tabela 2). As diferenças observadas foram mínimas (respectivamente 11,4L/min; 1,8% e 0,6%) e estatisticamente não significantes (tabela 3).

Sete pacientes TT e seis SA necessitaram de nova dose de broncodilatadores. Após o 2º tratamento houve redução de um batimento/minuto na média da frequência cardíaca e 8mmHg na média da pressão arterial em ambos os grupos. A melhora da dispnéia e sibilos foi semelhante entre os grupos. Os pacientes que inalaram terbutalina tiveram melhora do PFE discretamente superior aos que inalaram salbutamol; entretanto, as diferenças entre as médias dos dois grupos (5,5L/min, 1% do basal e 1% do previsto) não foram significantes (tabela 4). Cinco pacientes de cada grupo persistiram com PFE inferior a 80% do previsto e foram considerados falha terapêutica.

Sete pacientes do TT usaram corretamente o *Turbuhaler*, enquanto todos os pacientes do SA tiveram pelo menos um erro de técnica de uso do aerossol (p < 0,05). Os pacientes

TABELA 3
Comparação do efeito de terbutalina
Turbuhaler (TT) com salbutamol aerossol (SA)
Avaliação do pico de fluxo expiratório após tratamento

Pico de fluxo expiratório*	TT 500µg (N = 18)	SA 200µg (N = 19)
Previsto L/min	418,1 ± 50,9	444,5 ± 81,3
Inicial L/min	290,5 ± 34,5	297,4 ± 57,8
% previsto	69,5 ± 4,2	67,0 ± 4,2
30min L/min	348,7 ± 55,7	366,8 ± 106
% previsto	83,4 ± 13,2	81,8 ± 13,7
Varição absoluta L/min	58,1 ± 40,9	69,5 ± 57,1
% de resposta basal	20,1 ± 14,8	21,9 ± 15,7
% de resposta do previsto	14,2 ± 10,6	14,8 ± 10,5

* média ± DP

Varição absoluta: PFE 30min - PFE inicial

% do basal: $\frac{\text{PFE 30min} - \text{PFE inicial}}{\text{PFE inicial}} \times 100$

% do previsto: $\frac{\text{PFE 30min} - \text{PFE inicial}}{\text{PFE previsto}} \times 100$

Obs.: Diferença entre o grupo TT x grupo SA - p > 0,05

TABELA 4
Comparação do efeito de terbutalina
Turbuhaler (TT) com salbutamol aerossol (SA)
Avaliação funcional após duas doses de cada droga

Pico de fluxo expiratório*	TT (N = 7)	SA (N = 6)
Previsto L/min	426,7 ± 67,6	425,7 ± 28,9
Inicial L/min	282,8 ± 38,2	265,8 ± 16,2
Inicial % previsto	66,5 ± 3,6	62,5 ± 1,7
60min L/min	342,1 ± 59,8	319,2 ± 69,6
60min % previsto	80,1 ± 5,8	74,5 ± 13,5
60min-inicial L/min	59,3 ± 29,8	53,8 ± 56,2
% de resposta basal	20,7 ± 8,9	19,7 ± 20,8
% de resposta do previsto	13,6 ± 5,8	12,6 ± 12,3

* média ± DP

Varição absoluta: PFE 60min - PFE inicial

% do basal: $\frac{\text{PFE 60min} - \text{PFE inicial}}{\text{PFE inicial}} \times 100$

% do previsto: $\frac{\text{PFE 60min} - \text{PFE inicial}}{\text{PFE previsto}} \times 100$

Obs.: Diferença entre o grupo TT x grupo SA - p > 0,05

do grupo SA tiveram significantemente maior número de erros graves do que os do grupo TT (tabela 5). Em ambos os grupos os erros mais frequentes foram: não expirar até a CRF (SA - 12, TT - 8) e não fazer pausa inspiratória de no mínimo 10 segundos (SA - 9, TT - 7) (tabela 5).

Nenhum paciente havia usado previamente qualquer tipo de NP; 15 dos 18 pacientes que usaram a terbutalina consideraram o *Turbuhaler* mais fácil de usar do que o aerossol.

Nove pacientes que usaram TT tiveram efeitos adversos vs. cinco que usaram SA, p < 0,05 (tabela 6). Entre os pa-

TABELA 5
Comparação do efeito de terbutalina
Turbuhaler (TT) com salbutamol aerossol (SA)
Avaliação da técnica de uso dos nebulizadores

	TT (N = 18)	SA (N = 19)
	Número de pacientes	
No mínimo um erro	11	19*
No mínimo três erros	2	10*
No mínimo um erro grave	9	14
No mínimo dois erros graves	3	8*
Não retirar a tampa	0	0
Não sacudir o aerossol	não	7
Não posicionar adequadamente o nebulizador	0	0
Não inclinar a cabeça para trás	não	2
Não expirar até a CRF	8	12
Bocal distante < 2 ou > 4cm da boca	não	4
Não disparar no início da inspiração	não	9
Não inspirar lenta e profundamente	não	9
Não fazer pausa inspiratória (10s)	7	6
Não aguardar > 20s para aplicação do 2º jato	não	1
Não sacudir para aplicação do 2º jato	não	2
Não cerrar os lábios no bocal do Turbuhaler	3	não
Não girar a base azul do Turbuhaler	0	não
Não inspirar rápida e profundamente	3	não
Outros erros**	1	4

* p < 0,05

** inspirar pelo nariz: TT - 1; SA - 3 - disparar na expiração: TT - 0; SA - 1
 não - erro pertinente apenas a um dos dispositivos

TABELA 6
Comparação do efeito de terbutalina
Turbuhaler (TT) com salbutamol aerossol (SA)
Avaliação dos efeitos colaterais

	TT (N = 18)	SA (N = 19)
	Número de pacientes	
Pelo menos um efeito colateral	9	5*
Intensidade: leve	8	4
moderada	1	1
Sem necessidade de intervenção médica	9	5
Recuperação completa	9	5
Gosto desagradável na boca	9	0*
Dor torácica	1	1
Tontura	1	0
Cefaléia	1	1
Piora da dispnéia	1	0
Tremor de extremidades	3	1
Jato frio na boca	0	1
Fraqueza geral	0	1

* p < 0,05

cientes que se queixaram de efeitos colaterais, quatro com TT e três com SA haviam recebido duas doses de broncodilatadores; entretanto, apenas dois que utilizaram TT tiveram queixas após a segunda inalação. Gosto desagradável na boca, com duração de poucos minutos, após o disparo do

Turbuhaler foi relatado por todos os nove pacientes que tiveram efeitos colaterais com terbutalina. Excluindo-se este efeito adverso, apenas cinco pacientes que inalaram terbutalina teriam efeitos colaterais. Um paciente que inalou SA e três que inalaram TT tiveram tremores de extremidades. Com exceção de dor torácica, em paciente que inalou salbutamol, e tremor de extremidades, em paciente que inalou terbutalina, todos os efeitos adversos eram de leve intensidade. Nenhum paciente necessitou intervenção médica para redução dos efeitos colaterais e todos tiveram recuperação completa.

DISCUSSÃO

Neste estudo o efeito broncodilatador de 500µg de TT foi semelhante ao efeito de 200µg de SA. A melhora do PFE foi discretamente superior com SA do que TT, diferença de 11,4L/min; 1,8% do previsto e 0,6% do basal (p > 0,05). Os pacientes que usaram SA tiveram maior dificuldade de usar corretamente o nebulizador.

Os grupos eram bem pareados por dados de história da asma, uso de medicamentos, avaliação clínica e PFE. A predominância do sexo feminino neste estudo reflete a observada em nossa clientela. Nenhum paciente havia usado broncodilatador havia menos de uma hora do início do estudo e apenas dois do grupo TT e um do grupo SA haviam usado havia menos de quatro horas.

As doses administradas de terbutalina e salbutamol foram as comumente preconizadas na literatura^(16,19). A dose de terbutalina foi 2,5 vezes maior que a de salbutamol, mas a equivalência farmacológica dessas doses, via aerossol, já está estabelecida^(13,20); recentemente, foi demonstrado que doses iguais de terbutalina liberadas por aerossol ou Turbuhaler têm o mesmo efeito broncodilatador^(21,22).

A melhora do PFE nos pacientes que receberam duas doses de broncodilatador foi pequena (TT vs. SA; p > 0,05) e cinco pacientes em cada grupo persistiram com PFE < 80% do previsto.

A via inalatória é a mais utilizada no tratamento da asma porque o efeito é direto na musculatura brônquica e a absorção é muito pequena; estas vantagens proporcionam, em relação à via oral, início e pico de ação mais precoces, efeitos colaterais menos acentuados e utilização de doses 10 a 20 vezes menores^(16,23). Pelo baixo custo, portabilidade e facilidade de manuseio, os nebulizadores dosimetrados são os dispositivos mais empregados para administração de drogas por via inalatória^(24,25). Entretanto, os erros de técnica de uso dos aerossóis são muito freqüentes, acarretando óbvias desvantagens⁽²⁶⁾. Assim, por exemplo, em estudo de 70 pacientes do nosso ambulatório, constatamos média de 7 ± 2 erros de técnica de uso dos aerossóis por paciente; mais da metade não inspirava profundamente, inspirava tardiamente após o disparo ou não fazia pausa pós-inspiratória (dados

não publicados). O grau de implicação clínica causado por cada falha de técnica de uso é controverso⁽²⁷⁻²⁹⁾. Entretanto, não sacudir o aerossol, falta de coordenação disparo-inspiração, não fazer inspiração lenta e profunda e pausa inspiratória reduzem significativamente a deposição pulmonar das drogas⁽³⁰⁾. Mesmo quando os pacientes aprendem o uso correto, após reiteradas orientações, mais de 50% voltam a cometer erros graves após períodos de algumas semanas⁽³¹⁾. O correto, mas nem sempre factível, seria checar e reorientar a técnica adequada de uso a cada consulta⁽¹⁷⁾.

Espaçadores de grande volume e valvulados reduzem os inconvenientes do uso de aerossóis⁽³²⁾, mas apresentam outros, como necessidade de limpeza diária, dificuldade de transporte (a maioria não é portátil) e custo algumas vezes proibitivo para pacientes de baixo nível socioeconômico⁽¹⁷⁾. Outra opção seria utilizar nebulizadores pressurizados auto-disparados pela inspiração (*Autohaler*), ainda não disponíveis no Brasil e de custo elevado⁽⁸⁾. As alternativas mais promissoras seriam os NP de dose única (*Spinhaler* e *Rotahaler*, não disponíveis no Brasil), cujo maior inconveniente é a necessidade de carregar o dispositivo, com cápsula gelatinosa higroscópica, antes do uso⁽³³⁾, ou de doses múltiplas (*Diskhaler* e *Turbuhaler*). Em estudo recente, avaliando o uso de nebulizadores portáteis em DPOC, os NP foram significativamente mais fáceis de usar que os nebulizadores dosimetrados⁽³⁴⁾. Nesta amostra os pacientes que utilizaram o *Diskhaler* tiveram menor número de erros de técnica de uso que os demais. No Brasil dispomos de *Diskhaler* apenas para administração de salmeterol, beta-agonista de ação prolongada⁽³⁵⁾.

Considerando esses aspectos, tomam-se evidentes as vantagens de utilização de *Turbuhaler*, à qual se soma a possível maior deposição pulmonar das drogas⁽³⁶⁾ e a não interferência de calor e umidade ambientais que ocorre com alguns NP de dose única⁽³⁷⁾. A existência de indicador para as últimas 20 doses e, em particular para a última, é muito útil para o paciente. Entretanto, uma desvantagem do *Turbuhaler* é seu alto custo.

Para que a deposição pulmonar da droga seja adequada, o paciente deve ter capacidade de gerar fluxos inspiratórios de no mínimo 30L/min, ideal 60L/min⁽³⁸⁾. Tanto crianças maiores de 5 a 6 anos⁽²²⁾ quanto asmáticos com crise grave podem usá-los eficientemente⁽³⁹⁾.

Os resultados deste estudo estão de acordo com outros da literatura nos quais uma aplicação (500µg) de terbutalina *Turbuhaler* tem efeito broncodilatador semelhante a dois jatos (100µg cada) de salbutamol ou fenoterol na obstrução do fluxo aéreo devido a asma^(13,40).

Como esperado, os pacientes que usaram aerossol tiveram maior número de erros de técnica, mediana de 3/paciente, do que os que usaram *Turbuhaler*, mediana de 1/paciente. Quinze pacientes (83%) consideraram mais fácil usar *Turbuhaler* do que aerossol, fato semelhante ao de

outros estudos^(10,41). Considerando os erros graves, que definitivamente reduzem a deposição pulmonar, o grupo que usou aerossol teve número significativamente maior de pacientes com pelo menos dois erros. Apesar da maior dificuldade de uso, a melhora com SA foi igual à obtida com TT. Poderíamos explicar esse achado pelo elevado risco do tipo II, devido à pequena amostra do nosso estudo; uso de dose de broncodilatador maior que o necessário para o grau de obstrução do fluxo aéreo, que obscureceria eventuais diferenças, e menor significado clínico dos erros de técnica observados durante o estudo. Enquanto que para os beta-2-agonistas a possibilidade de pequenas reduções na dose, devido ao uso correto do nebulizador e possivelmente maior deposição pulmonar, teria pouca importância, no caso dos corticosteróides esta redução, devido ao uso de *Turbuhaler*, seria de grande proveito por melhorar seu custo/risco/benefício⁽⁴²⁾.

O pequeno número de efeitos colaterais, de pequena gravidade e com resolução sem necessidade de intervenção médica, é decorrente das pequenas doses de beta-2-agonistas utilizadas em pacientes sem doenças cardiovasculares e com média de idade inferior a 50 anos⁽⁴³⁾. O maior efeito adverso foi gosto desagradável na boca, pouco citado na literatura, com duração de alguns minutos, e relatado por 50% dos pacientes que inalaram terbutalina. Excluindo-se este último, teríamos sete queixas de efeitos adversos (cinco pacientes) do grupo TT e cinco no SA (cinco pacientes cada). Apenas quatro pacientes se queixaram de tremores de extremidades após o uso dos broncodilatadores. Estes achados estão de acordo com a literatura e confirmam a segurança de uso dos beta-agonistas através de nebulizadores dosimetrados ou de pó⁽⁴⁴⁾.

A partir de nossos resultados podemos concluir que 200µg de SA e 500µg de TT têm o mesmo efeito broncodilatador, poucos efeitos colaterais e que o *Turbuhaler* é mais fácil de usar do que o aerossol.

REFERÊNCIAS

1. Pereira LFF, Pereira CAC. Avaliação e tratamento da asma aguda. Rev Paul Med 1988;106:278-286.
2. National Heart, Lung, and Blood Institute. Guidelines for Diagnosis and Management of Asthma, 1991.
3. Clarke SW. Aerosols as a way of treating patients. Eur J Respir Dis 1986;69 (suppl):525-533.
4. Newman PS. Aerosol deposition considerations in inhalation therapy. Chest 1985;88 (suppl):152s-160s.
5. McFadden Jr ER. Improper patient techniques with metered dose inhalers: clinical consequences and solutions to misure. J Allergy Clin Immunol 1995;96:278-283.
6. Konig P. Spacer devices used with metered-dose inhalers. Breakthrough ou gimmick? Chest 1985;88:276-284.
7. Morrone N, Freire JAS, Pereira CAC, Ferreira AKAA. Broncodilatação induzida pelo fenoterol: comparação entre o nebulizador de jato e espaçador. Rev Paul Med 1990;108:83-87, 98 (errata).

8. Newman S, Wiaisz AWB, Talace N, Clarke SW. Improvement of drug delivery with a breath actuated pressurised aerosol for patients with poor inhaled technique. *Thorax* 1991;46:712-716.
9. Crompton GK. New inhalation devices. *Eur Respir J* 1988;1:679-680.
10. Duncan J, Ning ACWS, Crompton GK. Clinical assessment of new multidosed non-pressurized metered-dose inhaler. *Drug Invest* 1990;2:136-137.
11. Pavia D, McLeod L. The environment impact of inhaled aerosols. *Eur Respir Rev* 1994;18:75-77.
12. Hansen OR, Pedersen S. Optimal inhalation technique with terbutaline Turbuhaler. *Eur Respir J* 1989;2:637-639.
13. Freedman BJ. Trial of a terbutaline aerosol in the treatment of asthma: a comparison of its effects with those of a salbutamol aerosol. *Br J Dis Chest* 1972;66:222-229.
14. American Thoracic Society. Chronic bronchitis, asthma, and pulmonary emphysema. *Am Rev Respir Dis* 1987;136:228-230.
15. Leiner GC. Expiratory peak flow rate. Standard values for normal subjects. Use as a clinical test of ventilatory function. *Am Rev Respir Dis* 1963;88:644-649.
16. National Heart, Lung, and Blood Institute. International Consensus Report on Diagnosis and Treatment of Asthma, 1992.
17. Pereira LFF, Rossi JA. Manual de orientação do tratamento da asma. *J Pneumol* 1993;19:185-201.
18. Hanania NA, Wittman R, Kesten S, Kenneth RC. Medical personnels knowledge of and ability to use inhaling devices. Metered-dose inhalers, spacing chambers, and breath-actuated dry powder inhalers. *Chest* 1994; 105:111-116.
19. Sociedade Brasileira de Alergia e Imunopatologia, Sociedade Brasileira de Pediatria, Sociedade Brasileira de Pneumologia e Tisiologia. I Consenso Brasileiro do Manejo da Asma, 1994.
20. Simonsson BG, Stiksa J, Strom B. Double-blind trial with increasing doses of salbutamol and terbutaline aerosols in patients with reversible airways obstruction. *Acta Med Scand* 1972;192:371-376.
21. Johnsen CR, Rung WE. Turbuhaler: a new device for dry powder terbutaline inhalation. *Allergy* 1988;43:392-395.
22. Hultquist G, Ahlstrom H, Kjellman NIM, Malmqvist LA, Svenonius E, Melin S. A double-blind comparison between a new multi-dose powder inhaler (Turbuhaler) and metered dose inhaler in children with asthma. *Allergy* 1989;44:467-470.
23. Pereira CAC. Tratamento de manutenção da asma no adulto. *Rev Paul Med* 1988;106:287-301.
24. Gervais A, Begin P. Bronchodilation with a metered-dose inhaler plus an extension, using tidal breathing vs. jet nebulization. *Chest* 1987;92: 822-824.
25. Toogod JH. Helping your patients make better use of MDIs and spacers. *J Respir Dis* 1994;15:151-166.
26. Crompton GK. Problems patients have using pressurized aerosol inhalers. *Eur J Respir Dis* 1982;63 (suppl):101-104.
27. Newman SP, Pavia D, Clarke SW. How should a pressurized β -adrenergic bronchodilator be inhaled? *Eur J Respir Dis* 1981;62:3-21.
28. Willians TJ. The importance of aerosol technic: does speed of inhalation matter. *Br J Dis Chest* 1982;76:223-228.
29. Lawford P, Mckenzie D. Pressurized bronchodilator aerosol technique: influence of breath-holding time and relationship of inhaler to the mouth. *Br J Dis Chest* 1982;76:229-233.
30. Newman SP, Pavia D, Garland N, Clarke SW. Effects of various inhalation modes on the deposition of radioactive pressurized aerosols. *Eur J Respir Dis* 1982;63 (suppl):57-65.
31. De Blaquier P, Christensen DB, Carter WD, Martin TR. Use and misuse of metered inhalers by patients with chronic drug disease. *Am Rev Respir Dis* 1989;140:910-916.
32. Sackner MA, Kim CS. Auxiliary MDI aerosol delivery systems. *Chest* 1985;88 (suppl):161s-170s.
33. Newman SP. Metered dose pressurized aerosols and the ozone layer (Editorial). *Eur Respir J* 1990;3:495-497.
34. Van der Palen J, Klein JJ, Kerhoff AHM, Herwaarden CLA. Evaluation of the effectiveness of four different inhalers in patients with chronic obstructive pulmonary disease. *Thorax* 1995;50:1183-1187.
35. Britton M. Salmeterol and salbutamol: large multicentric studies. *Eur Respir Rev* 1991;1:288-292.
36. Thorsson L, Edsbacker T, Conradson B. Lung deposition of budesonide from Turbuhaler is twice that from a pressurized metered-dose inhaler P-MDI. *Eur Respir J* 1994;7:1839-1844.
37. Lindsay DA, Russel NL, Thompson JE, Warnock TH, Shellshear ID, Buchaman PR. A multicentric comparison of the efficacy of terbutaline Turbuhaler and salbutamol pressurized metered dose inhaler in hot, humid regions. *Eur Respir J* 1994;7:342-345.
38. Borgstrom L, Bondensson E, Moren F, Trofast E, Newman SP. Lung deposition of budesonide inhaled via Turbuhaler: a comparison with terbutaline sulphate in normal subjects. *Eur Respir J* 1994;7:69-73.
39. Tonnensen F, Laursen LC, Evald T, Sthal E, Ibsen TB. Bronchodilating effect of terbutaline powder in acute severe bronchial obstruction. *Chest* 1994;105:697-703.
40. Gray BJ, Frame MH, Costello JF. A comparative double-blind study of the bronchodilator effects and side effects of inhaled fenoterol and terbutaline administered in equipotents doses. *Br J Dis Chest* 1982;76: 341-350.
41. Engel T, Heinig JH, Malling HJ, Scharling B, Nikander K, Madsen F. Clinical comparison of inhaled budesonide delivered either via pressurized metered dose inhaler or Turbuhaler. *Allergy* 1989;44:220-225.
42. Deron E, Pauwles R. Bioequivalence of inhaled drugs (Editorial). *Eur Respir J* 1995;8:1634-1636.
43. Ofori CS, Gradman AH. Asthma therapy and heart: what to watch for. *J Respir Dis* 1993;14:861-871.
44. Nelson HS. β -adrenergic bronchodilators. *N Engl J Med* 1995;333: 499-506.