Estudo Comparativo de Procaterol *Versus*Salbutamol Solução Respiratória em Aerossol no Tratamento da Crise de Asma da Criança

MANUEL CUNHA¹, ADELAIDE TABORDA², ROSÁRIO TOMAS³, JOSÉ ANTÓNIO PINHEIRO^{4*}

RESUMO:

Realizou-se um estudo prospectivo com o objectivo de comparar a eficácia das soluções respiratórias de salbutamol e procaterol na crise de asma em 37 crianças com idade ≥ 6 anos. Destes, tiveram que ser excluídos 17, por não se incluírem nos critérios previamente definidos. A comparação incidiu sobre as 20 crianças restantes.

Estabeleceram-se aleatoriamente 2 grupos. O grupo I (7 crianças) recebeu salbutamol em três doses: $150,50\,e\,50\,\mu g/Kg$, com intervalos de 20 minutos. O grupo II (13 crianças) recebeu procaterol $30\mu g$ em dose única.

A avaliação clínica (tosse, pieira, cansaço e dispneia) e funcional (FEV_1 e $FEF_{25-75\%}$) foi realizada antes da medicação, aos 15, 30, 60 e 120 minutos após a 1.ª nebulização. Foi feito um questionário aos pais para avaliar a evolução dos sintomas à 6.ª hora.

Os doentes foram distribuídos em relação à gravidade da crise de acordo com o ${\rm FEV_1}$ — 60 a 80% (ligeira); 40 a 60% (moderada) e < 40% (grave). O carácter aleatório da escolha permitiu apenas comparar o efeito dos dois fármacos nas crises ligeiras e moderadas.

A melhoria funcional tornou-se evidente logo aos 15 minutos, mantendo-se durante as 2 horas do estudo, não havendo diferenças estatísticamente significativas entre os dois fármacos. Na avaliação à 6.ª hora, mantinham sintomas 6/6 doentes do grupo I e 8/13 do grupo II.

Efeitos secundários ligeiros (tremores, cefaleias e palpitações) ocorreram em 57% do grupo I e em 38% do grupo II.

A utilização do procaterol solução respiratória em dose única (30 μ g) poderá ser uma alternativa a 3 doses de salbutamol (150, 50 e 50 μ g/Kg) pelo menos nas crises ligeiras e moderadas.

PALAVRAS-CHAVE: Crise de asma. Procaterol. Asma na criança. Aerossol. Nebulização.

SUMMARY

Salbutamol is the most frequently used β_2 agonist world-wide. Emergency Department protocol at Pediatric Hospital of Coimbra prescribes three "cumulative doses" in acute asthma exacerbations. This prospective study compares safety and efficacy between three doses of salbutamol (group I) and one single dose of procaterol (group II) using a respiratory solution delivered by aerosol nebulization.

At the beginning, the study involved 37 children with ages ≥ 6 years, with acute exacerbations of bronchial asthma. After the study we excluded 17 patients because they didn't met the inclusion criteria. We compared the efficacy of these drugs in the remaining 20 children.

The clinical evaluation (cough, wheezing and dyspnea) and functional (FEV₁ and FEF_{25-75%}) was made before medication and 15, 30, 60 and 120 minutes after the first nebulization.

The distribution in group I or II was aleatory, and we compared patients with mild $(FEV_1\ 60-80\%)$ or moderate (FEV, 40-60%) symptoms.

Clinical improvement and a positive change in spirometric values (FEV, and FEF_{25.75%}) were observed

Recebido para publicação em 26.6.95 Aceite para publicação em 1.3.96

^{1.} Interno de Pediatria H. Pediátrico Coimbra

^{2.} Assistente Hospitalar de Pediatria HD Viseu

^{3.} Interna de Imuno-Alergologia dos HUC

^{4.} Assistente Hospitalar Graduado de Pediatria HPC

15 minutes after nebulization, persisting two hours without significant differences in both groups. Six hour later, mild asthmatic symptoms persisted in 6/6 patients in group I and 8/13 in group II. Mild adverse effects (tremor, headaches, dizziness and palpitations) were reported in 57% in group I and 38% in group II.

We conclude that a single dose (30µg) of procaterol respiratory solution may be a safe and efficient alternative to three "cumulative doses" of salbutamol. This practice may simplify the treatment of children older than six years with mild or moderate exacerbations of bronchial asthma, at the Pediatric Emergency Department.

KEY WORDS: Acute asthma: Procaterol, Aerosol. Asthma in Children.

INTRODUÇÃO

Nos Serviços de Pediatria, as agudizações de asma brônquica são causa frequente de atendimento nos Departamentos de Urgência. São também responsáveis por grande número de internamentos de curta duração. Esta grande morbilidade requer um consumo importante de tempo por parte dos profissionais de saúde, com custos acrescidos em material técnico e humano¹. A tendência terapêutica nos últimos anos privilegia a auto-medicação no domicílio com recurso aos β-miméticos inalados¹. Porém, nem sempre a criança ou os familiares são correctamente instruídos para praticarem essas técnicas. Recorrem assim aos Serviços de Urgência dos Hospitais, onde a actuação primeira na maioria dos casos permanece a mesma - β-miméticos por via inalatória.

Em qualquer das circunstâncias — domicílio ou hospital — procura-se um efeito broncodilatador duradouro, bem como esquemas terapêuticos simples, seguros e eficazes.

Entre os \(\beta\)-miméticos mais usados actualmente, encontram-se o salbutamol, a terbutalina e o procaterol. O protocolo até agora em vigor no Hospital Pediátrico de Coimbras propõe 3 doses da solução respiratória de salbutamol a 0,5% espaçadas de 20 minutos até um máximo de 5 mg. O salbutamol em solução respiratória tem sido largamente utilizado na crise de asma em muitos centros como medicação de primeira linha².

O procaterol é um agonista $\beta 2$ - selectivo que demonstrou possuir menor efeito cardioestimulante e maior duração de acção do que o salbutamol, sem induzir tolerância^{3,4}.

A utilização de procaterol na forma oral tem sido defendida por muitos autores^{4,5,6,7}, contudo são ainda reduzidos os estudos que apoiam a utilização da solução respiratória, em nebulização, na crise de asma na criança⁸.

Foi objectivo do presente estudo comparar a eficácia de três doses de salbutamol (doses "cumulativas") com uma dose única de procaterol, em nebulização, e avaliar os efeitos adversos de ambos os fármacos.

METODOLOGIA

Realizou-se um estudo prospectivo durante um período de 3 meses (Set/93 - Nov/93) em doentes asmáticos, com idade superior a 6 anos, que recorreram ao Serviço de Urgência ou à Consulta de Alergologia com crise de asma (pieira, dispneia, tosse) e padrão obstrutivo no estudo funcional respiratória: volume expiratório forçado no primeiro segundo (FEV $_1$) \leq 80% e/ou fluxo expiratório forçado entre 25 e 75% da capacidade vital (FEF $_{25.75\%}$) \leq 70% $^{9.10}$.

Classificou-se a gravidade da crise de acordo com o padrão obstrutivo, obtido pelo valor de FEV₁ — ligeira (60-80%), moderada (40-60%), e grave (< 40%).

Foram estabelecidos aleatoriamente 2 grupos. Grupo I - doentes que realizaram terapêutica com salbutamol segundo protocolo ainda em vigor no Serviço de Urgência do Hospital Pediátrico (1.ª dose de 150 μg/Kg; 2.ª e 3.ª doses de 50 μg/Kg, com intervalos de 20 minutos, até um máximo de 5 mg). Grupo II - doentes que realizaram terapêutica com procaterol (30μg/dose) a qual era repetida 60 minutos depois, sempre que a clínica o justificasse. Ambos os fármacos foram administrados por via inalatória, utilizando a respectiva solução respiratória, diluída em 2 ml de soro fisiológico, em nebulização com 6 e 8 litros de O₂/min, respectivamente. Usou-se um nebulizador Mini Neb Inspiron® com máscara de aerossol.

Realizou-se uma avaliação clínica (tosse, pieira, dispneia, cansaço, cianose, frequência cardíaca, frequência respiratória) e funcional (FEV $_1$, FEF $_{25-75\%}$), antes e aos 15, 30, 60 e 120 minutos apóa a nebulização de procaterol, ou a 1.ª nebulização de salbutamol. Utilizou-se uma escala de gravidade para os parâmetros clínicos (++ grave, + moderada, \pm ligeira, - ausente). A frequência cardíaca (FC) e a frequência respiratória (FR) foram avaliados pelo médico, por observação e contagem durante 60 segundos. Os parâmetros espirométricos foram obtidos por *Vitalograph compact* utilizando as tabelas de Polgar (Fig. 1). Foi considerado como melhoria funcional, um aumento significativo na percentagem de variação (Change) do FEV $_1 \ge 15\%$ e do FEF $_{25-75\%} \ge 25\%$ 3,4 .

Os efeitos secundários foram avaliados durante 2 horas pelo médico, registando as queixas do doente.

Não foram administrados outros medicamentos, nomeadamente corticóides orais, até à 6.ª hora após a nebulização, para não alterar os resultados, excepto nos casos em que pelo reaparecimento dos sintomas tal se justificou.

Fig. 1 - Ficha de colheita de dados

NOME	N.º PROCESSO
DATA DE NASCIMENTO/ Data de Observação//	<u> </u>
Residência:	
Início da crise há horas	
Origem: Serviço de Urgência Consulta de Alergologia	<u> </u>
Medicamentos Utilizados (últimas 12 horas)	
Broncodilatadores Corticoides	
Tratamento de Fundo	
Medicamento Utilizado: Salbutamol (3 nebulizações com intervalo de 20 minuto	os)
Procaterol (1 nebulização)	

	0 min (pré)	15 min (pós)	30 min	60 min	120 min
Tosse*					
Pieira*					
Dispneia*		×			
Cansaço*					
Tiragem*					
Cianose*		7 Ox	3 John L		
Insuflação*			sohetimeet zo		
FR	Bu katga yatabob s	201	idiao sobahi sa	gorsport	
FC	og rgios 8 a Fugui	98 E)	BARTERINE ALONE	30 5 OHLOW	Specification
Peak Flow M		lan	a sy aliação fencio	los os doentes cuj	i oranjestaju
P.E.F. (vitalog)		30-	crónica" (n=3)	ermunado ostoro escentavam pieira	osqueapa
FVC		As and	da espiromeraia.	ram na réalização	zacelete
FEV1		nas est	c Procaterol (aper	albutamol (n=5)	
FEV1 / FVC		944	Range Reguns A.		
FEF 25-75%	esta ob aob objednikih A	[UC Tabeln 2	docutes to		
Efeitos 2ºs	tgia otnomicolizatales espec	Sem difer	estatur.		
Cefaleias					
Tremores					
Palpitações				-	
Opinião do Doente #					

135 VOLUME 3 - NÚMERO 3

^{*} Grave ++, Moderado +, Ligeiro \pm , Ausente -. # Muito Melhor ++, Melhor +, Ligeiramente melhor \pm , Inalterado 0, Agravado -.

Pediu-se aos doentes ou aos pais o preenchimento de um questionário onde era especificada a hora do reaparecimento dos sintomas até à 6.ª hora após a nebulização e a necessidade de administrar outros medicamentos (Fig. 2).

Fig. 2 - Questionário para o domicílio, respondido pelos pais.

Avaliação até à 6.ª hora após a nebulização

comprimidos)

1 - Mantém alguns Sintomas? Sim?
Que sintomas mantém?
Pieira? Falta de ar? Tosse?
Não? A que horas desapareceram?
3 - Que outros medicamentos tomou depois de vir ao hospital?
(Por exemplo Ventilan, Onsudil, Bricanyl, Medrol,
etc.)
Diga se foi xarope, inalador, rotacaps, turbo ou

Avaliaram-se os 2 grupos em relação à idade, sexo, duração e gravidade da crise e medicação nas 12 horas prévias ao ensaio. Compararam-se os resultados da clínica, dos parâmetros funcionais (dados colhidos pelo médico) e efeito à 6.ª hora (análise dos questionários).

Diga quantas vezes foi necessário e a que horas.

Foram excluídos os doentes cuja avaliação funcional não apresentava padrão obstrutivo, isto é, FEV $_{\rm l} > 80\%$ (n=7), os que apresentavam pieira "crónica" (n=3) e os que não colaboraram na realização da espirometria. As crianças com crises graves (FEV $_{\rm l} < 40\%$) receberam, aleatoriamente, Salbutamol (n=5) e Procaterol (apenas 1). Por isso a comparação entre os 2 grupos com crise não foi possível, sendo excluídos 6 doentes do estudo comparativo. Excluíram-se ainda os doentes que tiveram necessidade de realizar 2.ª dose de Procaterol (n=1), dado que não se incluíam nos objectivos do estudo.

Os resultados foram analisados pelo teste exacto de Fisher e pelo X^2 (resultados clínicos), teste ${\bf t}$ de Student não emparelhado para comparação de médias e teste ${\bf t}$ de Student emparelhado para comparação de médias (provas funcionais, FC e FR). Considerámos haver diferença estatisticamente significativa quando p<0.05.

RESULTADOS

Os 20 doentes seleccionados tinham idades compreendidas entre 6 e 17 anos, pertencendo 7 ao grupo I (Salbutamol) e 13 ao grupo II (Procaterol). As características dos doentes em relação à idade, sexo, proveniência, medicação nas 12 horas prévias e duração da crise estão referenciadas na tabela I, sendo os dois grupos semelhantes.

	Grupo I (Salbutamol) n = 7	Grupo II (Procaterol) n = 13
Idade média	10,7	10,6
Sexo (M/F)	3/4	8/5
Proveniência		
Serv. Urgência	3	9
Cons. Alergologia	4	4
Medicação nas 12 horas prévias		
B - mimético	5	8
Corticóide oral	1	0
Ausência de medicação	1	5
Duração da crise		
< 3 horas	0	1
3-24 horas	3	6
> 24 horas	4	6

Tabela I - As características de ambos os grupos eram semelhantes.Sem diferenças estatisticamente significativas - teste de Fisher.

Onze doentes apresentavam crise de asma ligeira (3 no grupo I e 8 no grupo II) e 9 apresentavam crise moderada (4 no grupo I e 5 no grupo II) - tabela 2.

Gravidade da crise	Grupo I (Salbutamol)	Grupo II (Procaterol)
(% de FEV ₁)	n=7	n=13
Ligeira: 60-80	3	8
Moderadas: 40-60	4	5

Tabela 2 - A distribuição dos doentes por gravidade da crise foi semelhante.

Sem diferenças estatisticamente significativas - teste de Fisher. Nota: nas crises graves (FEV $_{\rm l}$ < 40%) os grupos não eram comparáveis (5 crianças no Grupo I e 1 no Grupo II).

Verificou-se uma melhoria progressiva dos sintomas analisados (dispneia, tosse, pieira e cansaço), em ambos os grupos, constatada logo na 1.ª avaliação aos 15 minutos (Quadro 1 e 2).

Quadro 1 - Avaliação clínica do grupo I (Salbutamol) traduzindo uma melhoria da tosse, pieira, dispneia e cansaço.

A melhoria foi significativa logo a partir dos 15 minutos (teste de Fisher p < 0.05).

n = 7	0 min	15 min	30 min	60 min	120 min
++	0	0	0	0	0
+	5	3	2	2	2
Tosse ±	2	3	4	4	2
	0	1	1	1	3
++	1	1	0	0	0
+	3	1	1	0	0
Pieira ±	3	4	- 3	4	3
	0	1	3	3	4
	0	0	0	0	0
Dispneia +	4	2	0	0	0
	3	4	4	3	1
	0	1	3	4	6
++	0	0	0	0	
Cansaço +	2	2	0	0	0
±_	5	2	3	3	1
	0	3	4	4	6

Grave ++, Moderado +, Ligeiro ±, Ausente -

Quadro 2 - Avaliação clínica do grupo II (Procaterol) traduzindo uma melhoria da tosse, pieira, dispneia e cansaço.

A melhoria foi significativa logo a partir dos 15 minutos (teste de Fisher p < 0.05).

n = 13	0 min	15 min	30 min	60 min	120 min
++	1	0	0	0	0
	7	5	4	4	3
Tosse ±	5	6	7	7	6
	0	2	2	2	4
++	4	1	0	0	0
4	5	4	4	3	1
Pieira ±	4	7	7	9	10
	0	1	2	1	2
++	3	1	1	0	0
Dispneia +	7	3	1	3	0
± ±	3	7	6	3	4
	0	2	5	7	9
++	2	0	0	0	
Cansaço +	3	4	3	3	1
# ±	8	7	5	4	6
	0	2	5	6	6

Grave ++, Moderado +, Ligeiro ±, Ausente -

Houve um efeito broncodilator com ambos os medicamentos, comprovando a eficácia de cada um deles isoladamente (figuras 3, 4, 6 e tabela 3).

Evolução do FEV₁ — com o Salbutamol (Média global)

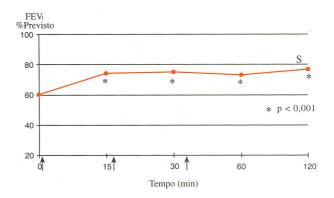


Fig. 3 - Avaliação do efeito broncodilatador de 3 doses (↑) de Salbutamol (S) avaliada pela percentagem do valor previsto de FEV₁. Diferença com significado estatístico (p < 0,001) teste t Student não emparelhado para comparação de médias.

Evolução do FEV₁ — com o Procaterol (Média global)

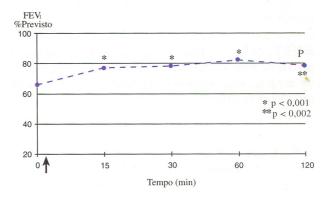


Fig. 4 - Avaliação do efeito broncodilatador de 1 dose (♠) de Procaterol (P) avaliada pela percentagem do valor previsto de FEV₁. Diferença com significado estatístico (p < 0,001 e p < 0,002) teste t Student não emparelhado para comparação de médias.

$(M \pm S.D.)$	Grupo	0 min	15 min	30 min	60 min	120 min
FEV ₁	(I) Salbutamol	0	23 ± 7	25 ± 14	24 ± 20	34 ± 14
	(II) Procaterol	0	$18,5 \pm 3,5$	22 ± 16	27 ± 17	22 ± 18
FEV _{25-75%}	(I) Salbutamol	0	43 ± 18	45 ± 29	41 ± 35	50 ± 24
	(I) Procaterol	0	33 ± 8	44 ± 27	43 ± 31	36 ± 28

Tabela 3 - Médias (M) e Desvio Padrão (S.D.) da percentagem de melhoria para o FEV, e FEF, 15, 156, nos Grupos I e II.

Evolução do FEV₁ — percentagem de melhoria com o Salbutamol e com o Procaterol (Média global)

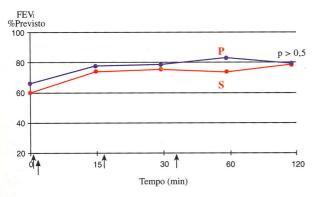


Fig. 6 - Comparação da eficácia entre 1 dose (↑) de Procaterol (P) e 3 doses (↑) de Salbutamol (S), avaliada pela percentagem de melhoria (change) do FEV₁. Sem diferença com significado estatístico (p > 0,3) teste t Student.

A evolução dos valores do FEV_1 avaliada pela percentagem do valor previsto (fig. 5) e de melhoria (fig. 6), mostrou aumento $\geq 15\%$, em todos os doentes, logo aos 15 minutos, que se manteve até à 2.ª hora.

A evolução do FEV_{25-75%} avaliada ela percentagem do valor previsto (fig. 7) e de melhoria (fig. 8), mostrou um aumento $\geq 25\%$, em todos os doentes, logo aos 15 minutos mantendo-se até à 2.ª hora.

Apesar de terem restado apenas 20 crianças permitindo comparação entre os 2 grupos, a análise comparativa das médias e desvio padrão, dos valores de FEV₁ e FEF_{25-75%} entre o grupo I e grupo II (tabela 3) pelo teste **t** de Student emparelhado para comparação de médias, não mostrou diferenças com significado estatístico (p> 0,07).

Evolução do FEV₁ com o Salbutamol e com o Procaterol (Média global)

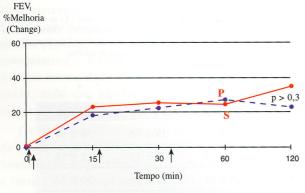


Fig. 5 - Comparação da eficácia entre 1 dose (♠) de Procaterol (P) e 3 doses (♠) de Salbutamol (S), avaliada pela percentagem do valor previsto de FEV₁. Sem diferença com significado estatístico (p > 0,5) teste t Student.

Evolução do FEV_{25-75%} com o Salbutamol e com o Procaterol (Média global)

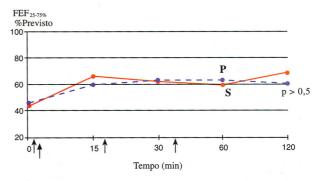


Fig. 7 - Comparação da eficácia entre 1 dose (↑) de Procaterol (P) e 3 doses (↑) de Salbutamol (S), avaliada pela percentagem do valor previsto de FEV_{25.75%}. Sem diferença com significado estatístico (p > 0,5) teste t Student.

Evolução do FEV_{25.75%} — percentagem de melhoria com o Salbutamol e com o Procaterol (Média global)

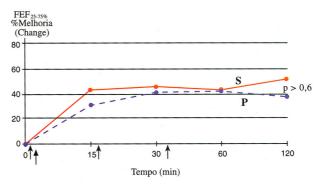


Fig. 8 - Comparação da eficácia entre 1 dose (↑) de Procaterol (P) e 3 doses (↑) de Salbutamol (S), avaliada pela percentagem de melhoria (change) do FEV_{25.75%}. Sem diferença com significado estatístico (p > 0,6) teste t Student.

Obtivemos 18 respostas (90%) aos questionários enviados, sendo 6 do grupo I e 12 do grupo II (tabela 4). No grupo do salbutamol, todos os doentes apresentaram sintomas, enquanto que no grupo do procaterol houve 4 crianças que se mantiveram assintomáticas, até à 6.ª hora.

	Acceptance to the contract of	
Mantém	Grupo I (Salbutamol) n=6	Grupo II (Procaterol n=12
Dispneia	3	4
Pieira	5	4
Tosse	6	6
Sem sintomas	0	4

Tabela 4 - Persistência de sintomas até à 6.ª hora. Sem diferenças estatisticamente significativas (p>0.07) - teste de Fisher.

Os efeitos secundários foram ligeiros em todas as crianças, não tendo justificado a interrupção da terapêutica. Verificaram-se sobretudo tremores e cefaleias, com menor incidência no grupo do procaterol-Tabela 5.

A análise estatística entre os dois grupos não revelou diferenças significativas no respeitante às suas características, à gravidade da crise, aos valores espirométricos (FEV_1 e $\text{FEF}_{25.75\%}$), à sintomatologia à 6.ª hora e aos efeitos secundários.

Avaliação dos efeitos secundários				
	Grupo I (Salbutamol) n=7	Grupo II (Procaterol) n=13		
Tremores	2	1		
Palpitações	0	0		
Cefaleias	1	2		
Tonturas	1	0		
Dor torácica	0	1		
Dor abdominal	0	1		
Sem efeitos secundários	3 (43%)	8 (62%)		

Tabela 5 - Avaliação dos efeitos secundários. Sem diferenças com significado estatístico (p>0,1) - teste de Fisher.

DISCUSSÃO

No estudo prospectivo realizado, que englobou 20 crianças em crise aguda de asma, utilizou-se aleatoriamente a solução respiratória de procaterol ou de salbutamol em aerossol. Verificámos uma eficácia semelhante de ambas as drogas em crises ligeiras e moderadas. Esta eficácia foi sobreponível com uma só dose de procaterol *versus* 3 doses de salbutamol, mantendo-se até à 6.ª hora em ambos os grupos.

A melhoria clínica ocorreu aos 15 minutos e objectivamente persistiu até à 2.ª hora, o mesmo acontecendo com os parâmetros espirométricos, em qualquer dos grupos. A melhoria funcional verificouse por um aumento significativo ne percentagem de variação (Change) do $\text{FEV}_1 \geq 15\%$ e do $\text{FEF}_{25-75\%} \geq 25\%$, em cada um dos doentes³,4.

A avaliação até à 6.ª hora mostrou que se mantinham assintomáticos 4/12 crianças do grupo do procaterol, enquanto que no grupo do salbutamol todos 6/6 referiram sintomas. Estas diferenças porém não foram estatísticamente significativas.

Os efeitos secundários foram ligeiros em todas as crianças, mas atingiram 57% no grupo do Salbutamol e apenas 38% no grupo do Procaterol.

Neste estudo não foi possível comparar o efeito do procaterol nas obstruções mais graves ($\text{FEV}_1 < 40\%$) por escassez da amostra. Seria interessante avaliar a sua eficácia nestas situações, assim como a utilização de doses mais elevadas e/ou repetidas de procaterol, comparando-as com o salbutamol. Teria também

interesse objectivar parâmetros tardios no domicílio, por exemplo recorrendo ao DEMI (Peak Flow Meter).

O procaterol poderá ser eficaz e sem efeitos secundários significativos, mesmo em crianças com idades entre os 3 e 6 anos, como foi demonstrado por Ferres e col.¹¹, apesar de neste grupo etário não ser possível a avaliação pela espirometria.

A dose de 30µg por nebulização utilizada no nosso estudo, mostrou-se eficaz e segura. Contudo a inexistência de uma dosagem em função do peso da criança constitui ainda uma lacuna em terapêutica pediátrica.

Podemos concluir deste estudo que na posologia utilizada, uma dose única de procaterol poderá ser uma alternativa cómoda, eficaz e segura às 3 doses de Salbutamol, habitualmente utilizadas, pelo menos em crises leves e moderadas de asma na criança, uma vez que os dois medicamentos mostraram eficácia semelhante.

BIBLIOGRAFIA

- 1. Laurie Smith. Childhood Asthma: Diagnosis and Treatment. Curr Probl Pediatr 1993; 23:272-305.
- 2. Colin FR, Smith, Beck R, Levinson H. Response to frequent low doses of nebulized salbutamol in acute asthma. *J Pediatrics* 1985; 106 (4): 672-74.
- **3. Mazza JA, Tashkin DP, Reed CE.** Evaluation of procaterol and albuterol (salbutamol) aerosol in the treatment of asthma. *Annals of Allergy* 1992; 68:267-273.
- 4. Petty TL, Brandon ML, Busse WW, Chervinsky P, Schoenweter W et al. A comparison of oral procaterol and albuterol in reversible airflow obstruction. *Am Rev Resp Dis* 1988: 138: 1504-1509.
- Crowe MJ, Counihan HE, O'Malley K. A comparative study of a new selective β2 - adrenoceptor agonist, procaterol and salbutamol in asthma. Br J Clin Pharmac. 1985; 19:787-791.
- Tinkelman DG, DeJong R, Lutz C, Spangler DL. Evaluation of tremor and efficacy of procaterol in adult patients with asthma. J. Allergy Clin Immunol 1990; 85 (4): 719-728.
- Zanetti CL, Rotman HH, Dresdner AJ. Efficacy and duration of action of procaterol a new bronchodilator. *J Clin Pharmacol* 1982; 22:250-253.
- Arai Y, Maeda K, Mukoyama T, Iikura Y, Arita M et al. Multicenter study of procaterol inhalation solution in child asthmatics. Progress in Medicine 1985; 5(11): 3025-3037.
- Stempel DA, Szefler SJ, et al. Asthma. Pediatr Clin North Am 1992; 39 (6): 1243 - 58.
- **10. Pfaff JK, Morgan WJ.** Pulmonary function in infants and children. *Pediatr Clin North Am* 1994; 41(2): 401-423.
- 11. Ferres J, Llacer MA, Solis MJ, Moran E, Salmeron M et col: Comparative study of salbutamol versus procaterol in the treatment of acute bronchospasm in children. *Cur Therapeutic Research* 1993; 53(2): 215-21.

Agradecimento à Eng^a Margarida Viegas (Assessora de Informática da Faculdade de Economia de Coimbra) pela orientação na avaliação dos cálculos estatísticos.

Correspondência
José António Pinheiro
Serviço de Alergologia
Hospital Pediátrico
3000 COIMBRA