

Asma na Infância: Tratamento Medicamentoso

*Autoria: Sociedade Brasileira de Pediatria
Associação Brasileira de Alergia e Imunopatologia
Sociedade Brasileira de Pneumologia e Tisiologia
Sociedade Brasileira de Medicina de
Família e Comunidade*

Elaboração Final: 31 de janeiro de 2011

Participantes: Borges W, Burns D, Sarinho E, Guedes H, Pitchon R, Anderson MIP, Vieira SE

As Diretrizes Clínicas na Saúde Suplementar, iniciativa conjunta Associação Médica Brasileira e Agência Nacional de Saúde Suplementar, tem por objetivo conciliar informações da área médica a fim de padronizar condutas que auxiliem o raciocínio e a tomada de decisão do médico. As informações contidas neste projeto devem ser submetidas à avaliação e à crítica do médico, responsável pela conduta a ser seguida, frente à realidade e ao estado clínico de cada paciente.

DESCRIÇÃO DO MÉTODO DE COLETA DE EVIDÊNCIA:

Foi realizada análise crítica de artigos na base de dados MEDLINE. Foram utilizados, para as buscas, os seguintes descritores (“MeSH terms”): *Asthma, Asthma/epidemiology, asthma/therapy, oxigenioterapy, prednisone, prednisolone, dexametasonone, mineralocorticoids, glucocorticoids, adrenal cortex hormones, bronchodilators, albuterol, terbutaline, fenoterol, salmeterol, formoterol, budesonide, fluticasone, bambuterol, leukotriene receptor antagonists, montelukast, omalizumab, aminophylline, administration and dosage, administration, oral, administration, inhalation, inhalation devices, intramuscular, injection, intravenous, injection, subcutaneous, injection, treatment outcome, side effects, risk factors, mortality, hospitalization.*

GRAU DE RECOMENDAÇÃO E FORÇA DE EVIDÊNCIA:

- A:** Estudos experimentais ou observacionais de melhor consistência.
- B:** Estudos experimentais ou observacionais de menor consistência.
- C:** Relatos de casos (estudos não controlados).
- D:** Opinião desprovida de avaliação crítica, baseada em consensos, estudos fisiológicos ou modelos animais.

OBJETIVO:

Fazer recomendações práticas para o tratamento da asma na infância, baseadas em uma análise crítica da evidência publicada na literatura médica e científica.

CONFLITO DE INTERESSE:

Os conflitos de interesse declarados pelos participantes da elaboração desta diretriz estão detalhados na página 13.

INTRODUÇÃO

A asma é a doença crônica mais prevalente na infância. No Brasil, estima-se que a prevalência da asma ativa, entre escolares e adolescentes, esteja entre 19% e 24%, respectivamente, com variações regionais¹(B).

O emprego de medicações mais específicas e com menores efeitos colaterais torna o tratamento mais seguro e eficaz. A abordagem da crise asmática deve ser iniciada com a avaliação da gravidade da crise, que determina o tratamento a ser instituído de imediato. O tratamento profilático possibilita o controle da doença, com diminuição da frequência e da gravidade das crises e melhora da qualidade de vida da criança^{2,3}(A).

TRATAMENTO MEDICAMENTOSO DA CRISE

1. A AVALIAÇÃO DA GRAVIDADE DA CRISE ASMÁTICA PODE SER FEITA BASEADA EM PARÂMETROS CLÍNICOS?

A aplicação de escores clínicos, associados a medidas de oximetria e de pico de fluxo expiratório, contribui para a avaliação da gravidade da crise. As medidas, realizadas após uso inicial de β -adrenérgico inalatório, são melhores preditivos da gravidade da crise de asma que as mesmas medidas pré-tratamento. A oximetria ($\leq 93\%$) pré-tratamento é um parâmetro com alta especificidade, porém com baixa sensibilidade para a gravidade da crise (respectivamente, 92% e 35%). Na determinação da gravidade da crise, os principais parâmetros clínicos são avaliação do estado mental, dispneia, capacidade de completar frases, uso de musculatura acessória, presença de sibilos, frequências respiratória e cardíaca. O escore clínico habitualmente utilizado é o de Wood-Downes modificado³⁻⁵(A).

As medidas de fluxo expiratório (“*peak flow*” - PF) podem ser feitas em crianças a partir da idade pré-escolar e mostram associação direta com medidas de VEF1 (volume expiratório forçado no primeiro segundo). Em pacientes acima de 12 anos, as medidas de PF, em serviço de emergência, constituem um

um bom instrumento para avaliação da gravidade e evolução da crise asmática. Também em crianças mais jovens (acima de seis anos) a comparação de PF e VEF1, mostra boa associação - coeficiente de Pearson positivo e significativo ($r = 0,23$, $p = 0,0008$).

Valores de PF iguais ou acima de 40% após 15 minutos de tratamento sugerem evolução favorável com sensibilidade de 74%, especificidade de 100%, e valor preditivo positivo de 100%. Valores menores que 30% são preditivos de evolução desfavorável, com sensibilidade de 54%, especificidade de 93% e valor preditivo positivo de 87%^{6,7}(A).

Recomendação

É recomendada a aplicação da avaliação clínica (escores clínicos) associada a medidas de oximetria e de pico de fluxo expiratório para se determinar a gravidade da crise^{3,7}(A).

2. O TRATAMENTO DA CRISE GRAVE DEVE SER SEMPRE HOSPITALAR?

O paciente com crise grave deve ser hospitalizado. Apesar de rara, a mortalidade por asma é uma possibilidade que deve ser considerada no paciente grave^{8,9}(A). A administração precoce de oxigênio pode prevenir a hipoxia grave que está associada à mortalidade. A oxigenioterapia está indicada na presença de sinais de insuficiência respiratória e quando a oximetria estiver abaixo de 93%⁴(A).

Recomendação

Frente à eficácia da terapêutica hospitalar e a possibilidade de um desfecho fatal, recomenda-se que o paciente em crise asmática grave seja sempre hospitalizado^{4,8,9}(A).

3. A VIA INALATÓRIA É MAIS EFICAZ QUE A VIA ORAL PARA O USO DE BRONCODILADORES (BDL) NA CRISE?

A via preferencial para o uso de broncodilatadores é a inalatória. A comparação com a administração por via oral mostrou que a ação dos BDL inalatórios é mais rápida e apresenta menos efeitos colaterais¹⁰(A).

No tratamento da crise moderada a grave em serviços de emergência, doses altas e repetidas de β_2 -agonista são a terapêutica inicial de escolha. O β_2 -agonista inalatório pode ser administrado em intervalos de 10 a 30 minutos ou até quatro inalações em uma hora. A terapêutica com BDL, sob nebulização contínua, também é eficaz para o tratamento da crise aguda, porém, são escassas as evidências na faixa etária pediátrica. Em adultos, as taxas de hospitalização foram reduzidas em pacientes tratados com nebulização contínua em relação à inalação intermitente (RR: 0,68; 95% IC: 0,5 a 0,9), sendo as melhores respostas em pacientes com obstrução grave de vias aéreas inferiores (RR: 0,64; 95% IC: 0,5 a 0,9). Não foram observadas diferenças significantes nos efeitos colaterais das duas formas de administração de broncodilatadores, quando avaliadas as diferenças médias em relação ao parâmetro basal de frequência cardíaca (-2,87; 95% IC: -6,0 a 0,3) e pressão arterial (-1,75; 95% IC: -5,6 a 2,1)¹¹(A).

Recomendação

A via inalatória é preferencial para o uso de β_2 -agonistas na crise asmática^{10,11}(A).

4. NA CRIANÇA, O USO DE BRONCODILADOR, POR MEIO DE AEROSSOL DOSIMETRADO, É TÃO EFICAZ QUANTO O NEBULIZADOR DE JATO? MESMO NA CRISE GRAVE?

Em crianças com asma leve a moderada, a utilização de aerossol dosimetrado para administrar broncodilatador resulta em efeitos semelhantes ao uso do nebulizador de jato^{1(B)}^{2,3(A)}. O aerossol dosimetrado requer menor tempo para sua utilização e os efeitos colaterais também são menos frequentes (com o uso de aerossol). A revisão sistemática de estudos que compararam o uso de broncodilatadores por meio de espaçadores ou de nebulizadores, em crianças, mostrou que o risco relativo para hospitalização em crianças que usaram espaçadores, em relação às que usaram nebulizadores, foi de 0,72 (95% IC: 0,47 – 1,09). O tempo de permanência em serviço de emergência foi menor com a utilização aerossol acoplado a espaçadores, com uma diferença de menos 0,53 horas (95% IC: -0,62 a -0,44 horas). A frequência cardíaca média foi mais baixa com o uso de espaçadores, com uma diferença de menos 6,27% da frequência de base (95% IC: -8,29 a -4,25% *baseline*)^{12(A)}.

Em crianças com idade inferior a cinco anos, o uso de aerossol dosimetrado atinge resultados melhores que o uso de β_2 -adrenérgico sob nebulização a jato. O uso de aerossol dosimetrado diminuiu a taxa de hospitalização (OR: 0,42; 95% IC: 0,24-0,72; P = 0,002), sendo que esta diminuição foi mais significativa entre crianças com crises de moderada a grave (OR, 0,27; 95% IC, 0,13-0,54; P = 0,0003). A avaliação clínica também foi maior com uso de aerossol dosimetrado pela avaliação de melhora de escore clínico (diferença média de 0,44; 95% IC: 0,68 a 0,20; P = 0,0003).

Contudo, é importante considerar que, para algumas crianças, especialmente as menores de três anos, ansiosas ou com comprometimento do estado geral, existe uma dificuldade na administração eficaz da medicação. A falta de coordenação entre a inspiração e o acionamento do dispositivo é uma das razões para a utilização de espaçadores, com bocal ou máscara facial^{12,13(A)}.

Recomendações

A administração de broncodilatadores, para o tratamento da crise asmática em crianças, pode ser realizada por meio de aerossol dosimetrado ou nebulizador a jato. O aerossol dosimetrado deve ser acoplado a espaçadores com máscara facial ou bocal.

Na crise asmática grave, na qual houver menor colaboração ou capacidade da criança para utilizar a medicação, recomenda-se o nebulizador a jato^{12,13(A)}.

5. A EFICÁCIA E A SEGURANÇA DOS BRONCODILADORES DE CURTA DURAÇÃO (SALBUTAMOL X FENOTEROL X TERBUTALINA) SÃO SEMELHANTES ENTRE SI?

Salbutamol, fenoterol e terbutalina são agentes broncodilatadores de curta duração habitualmente utilizados na crise asmática. A comparação de eficácia no tratamento da asma mostra semelhança de efeito broncodilatador, com início de ação em cerca de 5 minutos e intensidade e tempo de duração semelhante para as três drogas^{14(B)}. Há evidência de maior toxicidade do fenoterol, que pode ser atribuída a doses mais altas nas apresentações comercializadas ou à maior afinidade a receptores β_1 e α . A comparação de efeitos colaterais mostrou que o aumento médio de frequência cardíaca foi de 29 bpm, 8 bpm, e 8

bpm, respectivamente, para fenoterol, salbutamol e terbutalina. Da mesma forma, a diminuição de potássio sérico foi 0,76 mmol/l, 0,46 mmol/l, e 0,52 mmol/l, respectivamente¹⁵(A).

Recomendação

Os três broncodilatadores apresentam eficácia clínica semelhante. Existe evidência que sugere maior toxicidade com o uso de fenoterol¹⁵(A).

6. NA CRISE GRAVE, A EFICÁCIA DAS VIAS SUBCUTÂNEA E ENDOVENOSA É SUPERIOR A DA VIA INALATÓRIA, PARA A ADMINISTRAÇÃO DE β_2 ADRENÉRGICOS?

A via inalatória é preferencial para a administração dos β -adrenérgicos. O uso de epinefrina e terbutalina por via subcutânea também é eficaz, com início de ação em aproximadamente 5 minutos e duração por cerca de 4 horas. Alguns ensaios clínicos em crianças mostraram semelhante eficácia entre as duas vias, porém a via subcutânea pode apresentar mais efeitos colaterais. Pode ser uma opção em pacientes incapacitados para uso inalatório, no departamento de emergência^{16,17}(B).

São poucos os ensaios clínicos avaliando o uso endovenoso de β -adrenérgicos, para o tratamento da asma grave. Em adultos, a comparação de salbutamol endovenoso e inalatório mostra maior eficácia e menores efeitos colaterais com o uso inalatório¹⁸(B).

Recomendação

A via inalatória é preferencialmente recomendada para o uso de β -adrenérgicos, na crise asmática. As vias subcutâneas e endovenosas estão associadas a maior ocorrência de efeitos colaterais¹⁶⁻¹⁸(B).

7. O USO DE BROMETO DE IPRATRÓPIO (BI) INALADO, ASSOCIADO AO β_2 -AGONISTA, É MAIS EFICAZ QUE O β_2 -AGONISTA SOZINHO NO TRATAMENTO DA CRISE AGUDA DE ASMA EM CRIANÇAS?

Vários estudos avaliaram a utilização do BI associados aos β_2 -agonistas, em pacientes não hospitalizados, na tentativa de reduzir o tempo de permanência em serviços de emergência e evitar internações. Em crianças atendidas em departamentos de emergência e que receberam albuterol inalatório e corticosteroide sistêmico, a adição de ipratrópio às três inalações de β_2 -agonista realizadas durante 1 hora não foi associada à redução significativa nas taxas de hospitalização (18% x 22% no grupo controle)^{3,19}(A).

Porém, em crianças e adolescentes atendidos em serviços de emergência com crises graves, o BI pode acrescentar algum benefício. Nesses pacientes, a adição de repetidas doses de BI (2 doses de 500 μ g com intervalos de 20 minutos em um período de uma hora) reduziu em 15,1% a taxa de internação, em relação ao grupo controle tratado com β_2 -agonista e corticosteroide. Calcula-se que seria necessário tratar 6,6 pacientes para se evitar uma internação. As taxas de hospitalização não diferiram entre os dois grupos para pacientes com crises moderadas^{4,20}(A).

Na associação com β_2 -agonistas, o uso de doses altas e repetidas de BI (250 a 500 μ g/dose com intervalos de 20 a 40 minutos por uma hora) mostrou-se mais efetivo que o uso de uma só dose de BI na melhora da função pulmonar. A adição de uma dose única de BI ao β_2 -agonista também não reduziu as taxas de internação¹(B)^{2,21,22}(A).

A utilização desta combinação de medicamentos (doses repetidas de BI por nebulização adicionadas ao tratamento com corticosteroides sistêmicos e administração frequente de β_2 -agonistas) em pacientes hospitalizados não apresenta benefício com relação ao tempo de hospitalização, evolução clínica ou necessidade de terapêutica adicional^{6,23(A)}.

A associação de BI aos β_2 -adrenérgicos inalatórios na infância tem-se mostrado segura. A adição do BI aos β_2 -agonistas a doses altas e repetidas de BI (250 ou 500 μg por dose, a cada 20 minutos, por duas ou três vezes), não provoca aumento dos sintomas colaterais, tais como tremores, náuseas e vômitos^{1(B)}^{22(A)}.

Recomendações

Em pacientes com crise de asma leve a moderada não há benefícios na associação de BI ao β_2 -agonista. Assim, não é recomendada esta associação rotineiramente para todas as crianças e adolescentes com crise de asma^{3,4,19,20(A)}.

A adição precoce de doses repetidas de BI pode ser benéfica, reduzindo as taxas de hospitalização de crianças que apresentem crise grave de asma^{20(A)}.

8. OS CORTICOSTEROIDES INALATÓRIOS SÃO EFICAZES PARA O TRATAMENTO DA CRISE?

Os corticosteroides inalatórios não são recomendados para o tratamento de resgate da crise de asma. São escassos os estudos avaliando o efeito de resgate dos corticosteroides inalatórios. Segundo a comparação de beclometasona contínua ou nas crises (por duas semanas), o uso contínuo foi associado a menos exacerbações (média

0,97) que o uso intermitente (média 1,69)^{24(A)}. Estudo em pacientes adultos hospitalizados mostrou semelhança de eficácia entre o uso de corticosteroides inalatórios em altas doses ou sistêmicos, porém todos os pacientes receberam inicialmente corticosteroide endovenoso por 48 horas, além de β -adrenérgico inalatório^{25(A)}.

Recomendação

Não é recomendado o uso de corticosteroide por via inalatória para resgate da crise asmática em crianças^{24(A)}.

9. A VIA ORAL É TÃO EFICAZ QUANTO A ENDOVENOSA PARA O USO DE CORTICOSTEROIDE NA CRISE? E A VIA INTRAMUSCULAR?

O uso de corticoide por via oral é tão efetivo quanto a via endovenosa ou via intramuscular, na crise aguda de asma. A via parenteral é indicada apenas nos casos graves em que a administração do medicamento por via oral é contraindicada. A comparação de dois grupos de crianças atendidas em serviço de emergência, por crise asmática de moderada a grave, e randomizadas para receber metilprednisolona (2 mg/kg) por via oral ou por via endovenosa mostrou que, após 4 horas de tratamento, não houve diferença na evolução clínica e funcional (frequência respiratória, oximetria, escore clínico e FEV1). Quarenta e oito por cento e 50% dos pacientes necessitaram de internação hospitalar, respectivamente, nos grupos oral e endovenoso (aumento de risco não significativo = 2%, IC 95% = 21%-25%, $p = 0,08$)^{26(A)}.

O uso de corticosteroide por via intramuscular (0,6 mg/kg de dexametasona em dose única) em crianças atendidas com crise de

asma também foi tão eficaz quanto o uso de corticosteroide oral (2 mg/kg/dia de prednisona por cinco dias). A variação no escore clínico, após quatro dias de tratamento, foi semelhante nos dois grupos (diferença de 0,2; 95% IC 0,4 – 0,7). A proporção de pacientes que receberam alta e que necessitaram de reinternação, em um período de seguimento de duas semanas, também foi semelhante nos dois grupos (aumento do risco absoluto de 1,8%, 95% IC: -5,4% a 9,0%)²⁷(A).

Recomendação

Na crise aguda de asma, o uso de corticoide por via oral é tão efetivo quanto por via endovenosa ou intramuscular^{26,27}(A).

10. O USO RECORRENTE DE CORTICOSTEROIDES ORAIS POR PERÍODOS CURTOS ACARRETA EFEITOS COLATERAIS?

O uso de corticosteroides orais por curto período de tempo, de forma intermitente, ao longo de vários anos, pode produzir uma redução no ganho de massa óssea, além de acarretar um maior risco de osteopenia em crianças com asma²⁸(B). Há alterações no metabolismo ósseo, também, em adultos que utilizam a terapêutica em foco²⁹(B).

Embora os para-efeitos advindos do uso de corticosteroides sistêmicos sejam, segundo as evidências, dose-dependentes, também são dose-acumulativos²⁸(B). Assim, evidências demonstram que a administração de doses maiores de corticosteroides orais, por curto período de tempo, deve ser preconizada, preferencialmente à utilização continuada, a fim de diminuir o risco de efeitos sistêmicos³⁰(B).

Recomendação

Recomenda-se, preferencialmente, o uso de corticosteroides orais por curtos períodos, para minimizar os efeitos colaterais, que são dependentes da dose e dose acumulativos^{28,30}(B).

11. A AMINOFILINA É EFICAZ NO TRATAMENTO DA CRISE GRAVE? COMO DROGA INICIAL? COMO COADJUVANTE? É SEGURA?

O uso de aminofilina tornou-se desnecessário no tratamento rotineiro das crises agudas de asma, frente à eficácia e à segurança do uso de β_2 -adrenérgicos de curta ação por aerossol, complementados com esteroides orais. A aminofilina não confere benefício clínico adicional e pode provocar efeitos colaterais pela pequena margem de segurança terapêutica. Uma revisão sistemática da literatura selecionou sete ensaios clínicos e incluiu 380 crianças com crise de asma grave, com necessidade de admissão hospitalar. Seis destes estudos avaliaram pacientes que não apresentaram resposta terapêutica ao uso de β_2 -adrenérgicos e corticosteroides. A adição de aminofilina endovenosa a este tratamento promoveu melhora da função pulmonar em 6 horas, porém não houve melhora clínica significativa. Também não houve diminuição do tempo de hospitalização e da necessidade de medicação inalatória. Não há evidência conclusiva sobre o impacto do uso de aminofilina nas taxas de admissão em terapia intensiva, na necessidade de oxigenioterapia e de ventilação mecânica. Houve mais ocorrência de vômitos nos grupos que receberam aminofilina³¹(A).

Um ensaio clínico recente mostrou diminuição do tempo de hospitalização em crianças que receberam aminofilina em

comparação ao salbutamol endovenoso, na crise asmática grave. Foram comparados dois grupos de crianças com idade entre 1 e 16 anos com crise asmática, recebendo β -adrenérgico inalatório e corticosteroide sistêmico. Apesar de não encontrar diferenças no escore clínico com 2 horas de tratamento (escore médio 6 e 6,5 para grupo salbutamol e aminofilina respectivamente, $p = 0,93$), houve tendência a maior tempo de uso de oxigênio no grupo salbutamol (17,8 horas (95% IC 8,5 – 37,5) x 7,0 horas (95% IC 3,4 – 14,2). Também foi observado um aumento significativamente maior ($p = 0,02$) no tempo de hospitalização do grupo salbutamol (85,4 (95% IC 66,1 – 110,2) horas x 57,3 horas (95% IC 45,6 – 72,0)³²(A).

A aminofilina apresenta margem de segurança terapêutica estreita e pode ocasionar intoxicação e efeitos colaterais. Na comparação com grupo placebo, entre 31 crianças de 5 a 18 anos tratadas com β_2 -adrenérgico inalatório e corticosteroide sistêmico, o grupo que recebeu aminofilina teve maior ocorrência de náuseas, vômitos, cefaleia, dores abdominais e palpitações (redução do risco absoluto de 37% - $p < 0,05$)³³(A).

Recomendação

A aminofilina não é recomendada para tratamento inicial da crise de asma. Pode ser utilizada para casos graves, com pobre resposta aos β_2 -adrenérgicos e esteroides^{31,32}(A).

12 O SULFATO DE MAGNÉSIO ENDOVENOSO É EFICAZ NO TRATAMENTO DA CRISE GRAVE? É SEGURO?

A administração rotineira de altas doses de sulfato de magnésio endovenoso, no início

do tratamento de crises de asma moderada e grave, não se mostrou mais efetiva que os β_2 -agonistas e corticosteroides sozinhos³⁴(A).

Porém, em pacientes com mais de seis anos de idade, em crise de asma moderada e grave e que não responderam ao tratamento convencional, foi observada melhora da função pulmonar e redução da taxa de internação do grupo tratado com sulfato de magnésio endovenoso³⁵(A).

Também foi observada melhora do escore clínico e da saturação de oxigênio, com redução do tempo de permanência no hospital no grupo tratado com sulfato de magnésio endovenoso³⁶(A).

Nas doses utilizadas (25 a 75 mg/kg em dose única, em infusão lenta de 20 a 30 minutos), a adição de sulfato de magnésio ao tratamento convencional da crise aguda da asma não provocou aumento dos sintomas colaterais, mostrando-se segura^{36,37}(A).

Recomendação

A adição rotineira de sulfato de magnésio endovenoso, no início do tratamento da crise de asma, é ineficaz³⁴(A).

A adição de sulfato de magnésio endovenoso ao tratamento convencional de crianças e adolescentes em crise de asma, que não responderam ao tratamento convencional (β_2 -agonistas inalados e corticosteroides sistêmicos) é recomendada, pois melhora a função pulmonar, a oxigenação, o escore clínico e reduz a taxa de internação hospitalar³⁵⁻³⁷(A).

Há necessidade de mais pesquisas envolvendo todos os graus de gravidade da crise de asma e em crianças de mais baixa idade.

13. OS ANTILEUCOTRIENOS PODEM SER UTILIZADOS NO TRATAMENTO DA CRISE ASMÁTICA?

Não há evidência que justifique o uso de antileucotrienos como tratamento da crise asmática. O papel dos antileucotrienos é bem conhecido como terapêutica profilática³⁸(A). Foram realizados poucos estudos para avaliar a eficácia do montelucaste no tratamento domiciliar de crises asmáticas, em crianças com asma intermitente. Comparado ao placebo, o uso de montelucaste por sete dias após episódio agudo mostrou efeito modesto na profilaxia da asma. Não houve diferença na utilização de serviços de saúde por asma (OR = 0,65; 95% IC: 0,47-0,89), como também não ocorreu diminuição na necessidade de hospitalização e duração dos episódios de crise subsequentes ou de utilização de β_2 -agonista e corticosteroide. Houve alguma redução dos sintomas e do despertar noturno (RRA de 14% e 8,6%, $p = 0,043$, respectivamente), assim como houve diminuição de absenteísmo escolar e dos pais ao trabalho (37% e 33%, $p < 0,0001$ para ambos)³⁹(A).

Recomendação

Os antileucotrienos podem ser utilizados no tratamento da asma persistente, porém não há evidência que justifique seu uso como tratamento da crise asmática^{38,39}(A).

TRATAMENTO MEDICAMENTOSO DE MANUTENÇÃO

14. OS CORTICOSTEROIDES INALATÓRIOS SÃO EFICAZES E SEGUROS PARA A PREVENÇÃO DE CRISES NA CRIANÇA?

Os corticosteroides inalatórios são a primeira escolha para o tratamento de prevenção e controle da asma persistente na infância. Na asma persistente leve, o tratamento com baixas doses de corticosteroide inalatório (budesonida – 200 $\mu\text{g/d}$) reduziu em 14% a necessidade de tratamento adicional para asma no primeiro ano de tratamento, comparado a placebo. O uso de budesonida também foi associado ao aumento maior do VEF1 pré e pós-broncodilatador, comparado ao grupo placebo (2,24% e 1,48% dos parâmetros basais em cada grupo, respectivamente – $p < 0,001$)⁴⁰(A).

O tratamento contínuo com corticosteroide está associado à diminuição dos índices de hospitalização. Em coorte histórica incluindo 30.569 asmáticos, o uso regular de corticosteroide foi associado à redução de 31% na taxa de hospitalização por asma (95 IC: 17-43) e 39% nas readmissões (95 IC: 25-50). O uso regular de corticosteroide pode prevenir cerca de cinco admissões e 27 readmissões por asma em 1.000 pacientes por ano⁴¹(A).

O tratamento profilático com corticosteroides inalatórios é benéfico também na asma induzida por exercício⁴⁰(A).

O uso contínuo de corticosteroides inalatórios pode acarretar pequena redução na velocidade de crescimento, especialmente no primeiro ano de uso. Comparada ao placebo, a budesonida foi associada à redução de 0,43 cm/ano ($p=0,001$). A fluticasona inalatória foi associada a uma pequena diferença no percentil

de estatura, comparada ao placebo, após dois anos (fluticasona: 51,5% x placebo 56,4%, $p = 0,001$). Ao final do período de tratamento, crianças que usaram corticosteroides inalatórios ou placebo apresentaram taxas semelhantes de crescimento⁴²(A).

Recomendação

O uso de corticosteroide por via inalatória é recomendado como primeira opção terapêutica de manutenção na criança com asma persistente^{40,41}(A). Esta terapêutica pode se associar a pequeno retardo de velocidade de crescimento durante o tratamento, porém a velocidade é normalizada após o término do mesmo⁴²(A).

15. Os β -AGONISTAS DE LONGA DURAÇÃO (BALD) SÃO SEGUROS PARA A CRIANÇA?

Os BALD podem ser benéficos como coadjuvantes no tratamento da asma persistente moderada a grave ou não responsiva a corticosteroides, pois podem facilitar o controle de asma de forma efetiva e com nível satisfatório de segurança^{40,43}(A).

Em crianças maiores e adolescentes, estes medicamentos não devem ser utilizados como droga única, pois alguns estudos levantam a suspeita de que possam estar associados a eventos graves e morte associada à asma. Uma revisão sistemática recente da literatura salienta que o uso dos BALD como monoterapia reduz as exacerbações que necessitam tratamento com CE, porém com aumento significativo da mortalidade associada à asma (RR: 3,84; 95% IC: 1,21-12,14). A análise por subgrupos sugere que, em crianças, o uso de salmeterol e duração de tratamento acima de 12 meses são associados ao risco maior de efeitos adversos

sérios. A combinação de BALD e corticosteroide inalatório reduz o risco de exacerbações da asma (RR = 0,73; 95% IC, 0,67-0,79) e de hospitalizações (RR=0,58, 95% IC, 0,45-0,74), as crianças e o uso de salmeterol também estão associados a aumento de eventos graves comparados a adultos e ao uso de formoterol.

Recomendação

Os BALD podem ser benéficos como coadjuvantes no tratamento da asma persistente moderada ou não responsiva a corticosteroides. Se forem utilizados, devem ser associados ao corticosteroide inalatório, durante o menor tempo possível, pois o risco de ocorrência de eventos adversos graves está associado à monoterapia, à faixa etária pediátrica e ao tempo de uso superior a 12 meses^{40,43}(A).

16. OS ANTILEUCOTRIENOS SÃO SUPERIORES AOS CORTICOSTEROIDES INALATÓRIOS NA PROFILAXIA DA ASMA?

Não. Estudos diversos têm mostrado a eficácia dos antileucotrienos no tratamento da asma persistente, além de seu efeito benéfico na diminuição da hiperreatividade brônquica em crianças asmáticas^{38,44,45}(A). No entanto, os corticosteroides inalatórios são mais eficazes no tratamento profilático da asma. Em adolescentes com idade acima de 15 anos, o tratamento com antileucotrieno teve eficácia inferior ao corticosteroide inalatório (beclometasona 200 μg - 2x/dia). A associação das duas drogas, em adolescentes com asma não controlada com corticosteroide inalatório, foi benéfica e proporcionou melhora clínica e da função pulmonar (VEF1). Também em adultos com asma leve a moderada, o tratamento com corticosteroide inalatório (beclometasona - 200

$\mu\text{g} - 2\times/\text{dia}$) tem eficácia superior ao tratamento com antileucotrienos. Há necessidade de mais estudos em crianças^{46,47}(A).

Recomendação

Os antileucotrienos são eficazes no controle da asma persistente, porém são menos eficazes que os corticosteroides inalatórios, que são a droga de escolha nesta situação clínica⁴⁷(A).

17. O ANTICORPO MONOCLONAL RECOMBINANTE HUMANIZADO ESPECÍFICO (ANTI-IGE OMALIZUMABE) É EFICAZ PARA A PREVENÇÃO DE TODOS OS TIPOS DE ASMA NA CRIANÇA? PODE SER USADO EM QUALQUER FAIXA ETÁRIA?

O omalizumabe é recomendado para pacientes com asma grave não controlada pelas medicações habituais e mediada por IgE. Esses pacientes podem ser caracterizados por apresentarem altos níveis de IgE (entre 30 mg/dl) e resposta cutânea e/ou IgE específica positiva a algum aeroalérgeno comum. Em revisão sistemática, o uso de omalizumabe em adultos e crianças com asma atópica (IgE entre 30 e 700 mg/dl) grave permitiu a diminuição ou retirada total do tratamento com corticosteroide inalatório. O número de pacientes que reduziram em até 50% o uso de corticosteroide inalatório foi maior no grupo que recebeu omalizumabe que no grupo placebo (OR = 2,50 95%IC 2,02-3,10) assim como foi maior o número dos que suspenderam totalmente o uso de corticosteroide inalatório (OR = 2,50, IC 95% 2,00-3,13)⁴⁸(A).

Até o momento, o omalizumabe não foi licenciado para pacientes menores de 12 anos. São necessários mais estudos para avaliar a

eficácia e a segurança em crianças menores. Existem ensaios promissores nesta faixa etária. Um ensaio clínico aleatorizado incluiu 334 crianças de 6 a 12 anos com asma atópica moderada a grave que necessitavam de corticosteroides inalatórios. A proporção de crianças que puderam ter a corticoterapia suspensa foi maior no grupo omalizumabe que no controle (55% x 39% - $P=0,004$). Também foi maior a proporção de crianças que receberam omalizumabe e puderam reduzir a dose de corticosteroides ($P=0,002$) e esta redução foi maior no grupo tratado⁴⁹(A).

Recomendação

O omalizumabe é recomendado para pacientes com asma grave não controlada pelas medicações habituais e mediada por IgE. Pode ser utilizado em crianças maiores de 12 anos⁴⁸(A).

18. O BAMBUTEROL É EFICAZ E SEGURO PARA O TRATAMENTO DE TODOS OS TIPOS DE ASMA NA CRIANÇA?

O bambuterol é um β -adrenérgico de ação prolongada, broncodilatador, um pró-fármaco que é lentamente metabolizado em terbutalina. É disponível na forma líquida, sob apresentação para uso por via oral, em dose única diária.

Não há evidência na literatura que justifique o uso de bambuterol como droga de escolha no tratamento da asma na infância, uma vez que a via de escolha para broncodilatadores é a via inalatória e não existem estudos comparativos em crianças. Um ensaio clínico em crianças de 2 a 12 anos comparou o uso diário de bambuterol com a terbutalina via oral e mostrou que ambos se mostraram equivalentes e seguros, no entanto, a via preferencial para a

administração de β -adrenérgicos (terbutalina) é a via inalatória⁵⁰(B).

Recomendação

O bambuterol, um broncodilador líquido utilizado por via oral, não é recomendado como droga de escolha no tratamento da asma⁵⁰(B).

19. AS CROMONAS SÃO TÃO EFICAZES QUANTO OS CORTICOSTEROIDES NO TRATAMENTO DE MANUTENÇÃO DA ASMA NA CRIANÇA?

Não. Estudos comparativos mostram que os corticosteroides inalatórios são mais eficazes no controle da asma persistente. Em pré-escolares, a taxa média de exacerbações por ano foi 27% maior em crianças tratadas com cromoglicato dissódico que em tratadas com budesonida ($p < 0,001$)⁵¹(A). Em escolares, o uso de cromoglicato não foi associado à melhora no FEV1, após quatro meses de tratamento, enquanto no grupo que recebeu budesonida e fluticasona, o aumento

do VEF1 em relação aos valores de base foi de 8,2% e 5,4%, respectivamente ($p = 0,01$ para ambos)⁵²(B). Também, crianças mais jovens com idade menor que 36 meses, tratadas com budesonida apresentaram menores taxas de exacerbação comparadas ao cromoglicato (5,4% x 31,7%; $p = 0,003$), maior proporção de dias sem tosse (80% x 65%, $p = 0,014$), e noites sem tosse (89% x 78%, $p = 0,016$), durante o tratamento⁵³(A).

Recomendação

Os corticosteroides inalatórios são mais eficazes que as cromonas, no controle da asma persistente^{51,53}(A)⁵²(B).

CONFLITO DE INTERESSE

Sarinho E: Recebeu honorários por ministrar conferências e por participar de pesquisas clínicas patrocinadas pelas empresas Merck Sharp e Dome, Glaxo, AstraZeneca e Novartis.

REFERÊNCIAS

1. Solé D, Wandalsen GF, Camelo-Nunes IC, Naspitz CK; ISAAC - Brazilian Group. Prevalence of symptoms of asthma, rhinitis, and atopic eczema among Brazilian children and adolescents identified by the International Study of Asthma and Allergies in Childhood (ISAAC). Phase 3. *J Pediatr (Rio J)* 2006;82:341-6.
2. Koh MS, Irving LB. Evidence-based pharmacologic treatment for mild asthma. *Int J Clin Pract*, 2007;61:1375-9.
3. Gorelick M, Scribano PV, Stevens MW, Schults T, Shults J. Predicting Need for Hospitalization in Acute Pediatric Asthma. *Pediatr Emerg Care* 2008;24:735-44.
4. Mayefsky JH, el-Shinaway Y. The usefulness of pulse oximetry in evaluating acutely ill asthmatics. *Pediatr Emerg Care* 1992;8:262-4.
5. Luaces Cubells C, García García JJ, Garrón Torrico P, Sánchez Mora ML, Camacho Díaz E. The usefulness of a clinical scoring system and pulse oximetry (SaO₂) in assessing the severity of asthmatic crises. *An Esp Pediatr* 1996;44:429-32.
6. Fonseca AC, Fonseca MT, Rodrigues ME, Lasmar LM, Camargo PA. Peak expiratory flow monitoring in asthmatic children. *J Pediatr (Rio J)* 2006;82:465-9.
7. Piovesan DM, Menegotto DM, Kang S, Ranciscatto E, Millan T, Hoffmann C, et al. Early prognosis of acute asthma in the emergency room. *J Bras Pneumol* 2006;32:1-9.
8. Braman SS, Kaemmerlen JT. Intensive care of status asthmaticus. A 10-year experience. *JAMA* 1990;264:366-8.
9. Rodrigo GJ, Plaza V, Forns SB, Tordera MP, Salas J. Factors associated with mortality in patients hospitalized in Spain and Latin America for acute severe asthma in 1994, 1999, and 2004. *J Bras Pneumol* 2008;34:546-51.
10. Webb J, Rees J, Clark TJ. A comparison of the effects of different methods of administration of β -2-sympathomimetics in patients with asthma. *Br J Dis Chest* 1982;76:351-7.
11. Camargo CA, Spooner C, Rowe BH. Continuous versus intermittent β -agonists for acute asthma. *Cochrane Database Syst Rev* 2003;(4):CD001115.
12. Cates CJ, Crilly JA, Rowe BH. Holding chambers (spacers) versus nebulisers for β -agonist treatment of acute asthma. *Cochrane Database Syst Rev* 2006;(2):CD000052.
13. Castro-Rodriguez JA, Rodrigo GJ. Beta-agonists through metered-dose inhaler with valved holding chamber versus nebulizer for acute exacerbation of wheezing or asthma in children under 5 years of age: a systematic review with meta-analysis. *J Pediatr* 2004;145:172-7.
14. Scalabrin DM, Solé D, Naspitz CK. Efficacy and side effects of beta 2-agonists

- by inhaled route in acute asthma in children: comparison of salbutamol, terbutaline, and fenoterol. *J Asthma* 1996;33:407-15.
15. Wong CS, Pavord ID, Williams J, Britton JR, Tattersfield AE. Bronchodilator, cardiovascular, and hypokalaemic effects of fenoterol, salbutamol, and terbutaline in asthma. *Lancet* 1990;336(8728):1396-9.
 16. Naspitz CK, Solé D, Wandalsen N. Treatment of acute attacks of bronchial asthma. A comparative study of epinephrine (subcutaneous) and fenoterol (inhalation). *Ann Allergy* 1987;59:21-4.
 17. Sharma A, Madan A. Subcutaneous epinephrine vs nebulized salbutamol in asthma. *Indian J Pediatr* 2001;68:1127-30.
 18. Bloomfield P, Carmichael J, Petrie GR, Jewell NP, Crompton GK. Comparison of salbutamol given intravenously and by intermittent positive-pressure breathing in life-threatening asthma. *BMJ* 1979;1:848-50.
 19. Zorc JJ, Pusic MV, Ogborn CJ, Lebet R, Duggan AK. Ipratropium bromide added to asthma treatment in the pediatric emergency department. *Pediatrics* 1999;103(4 Pt 1):748-52.
 20. Qureshi F, Pestian J, Davis P, Zaritsky A. Effect of nebulized ipratropium on the hospitalization rates of children with asthma. *N Engl J Med* 1998;339:1030-5.
 21. Qureshi F, Zaritsky A, Lakkis H. Efficacy of nebulized ipratropium in severely asthmatic children. *Ann Emerg Med* 1997;29:205-11.
 22. Schuh S, Johnson DW, Callahan S, Canny G, Levison H. Efficacy of frequent nebulized ipratropium bromide added to frequent high-dose albuterol therapy in severe childhood asthma. *J Pediatr* 1995;126:639-45.
 23. Craven D, Kerckmar CM, Myers TR, O'riordan MA, Golonka G, Moore S. Ipratropium bromide plus nebulized albuterol for the treatment of hospitalized children with acute asthma. *J Pediatr* 2001;138:51-8.
 24. Turpeinen M, Nikander K, Pelkonen AS, Syvänen P, Sorva R, Raitio H, et al. Daily versus as-needed inhaled corticosteroid for mild persistent asthma (The Helsinki early intervention childhood asthma study). *Arch Dis Child* 2008;93:654-9.
 25. Lee-Wong M, Dayrit FM, Kohli AR, Acquah S, Mayo PH. Comparison of high-dose inhaled flunisolide to systemic corticosteroids in severe adult asthma. *Chest* 2002;122:1208-13.
 26. Barnett PL, Caputo GL, Baskin M, Kuppermann N. Intravenous versus oral corticosteroids in the management of acute asthma in children. *Ann Emerg Med* 1997;29:212-7.
 27. Gordon S, Tompkins T, Dayan PS. Randomized trial of single-dose

- intramuscular dexamethasone compared with prednisolone for children with acute asthma. *Pediatr Emerg Care* 2007;23: 521-7.
28. Kelly HW, Van Natta ML, Covar RA, Tonascia J, Green RP, Strunk RC, et al. Effect of long-term corticosteroid use on bone mineral density in children: a prospective longitudinal assessment in the childhood Asthma Management Program (CAMP) study. *Pediatrics* 2008;122:e53-61.
29. Mori H, Tanaka H, Ohno Y, Ito F, Funaguchi N, Endo J, et al. Effect of intermittent systemic corticosteroid on bone metabolism in bronchial asthma patients. *J Asthma* 2009;46:142-6.
30. Frediani B, Falsetti P, Bisogno S, Baldi F, Acciai C, Filippou G, et al. Effects of high dose methylprednisolone pulse therapy on bone mass and biochemical markers of bone metabolism in patients with active rheumatoid arthritis: a 12-month randomized prospective controlled study. *J Rheumatol* 2004;31:1083-7.
31. Mitra A, Bassler D, Goodman K, Lasserson TJ, Ducharme FM. Intravenous aminophylline for acute severe asthma in children over two years receiving inhaled bronchodilators. *Cochrane Database Syst Rev* 2005;(2):CD001276.
32. Roberts G, Newsom D, Gomez K, Raffles A, Saglani S, Begent J, et al. Intravenous salbutamol bolus compared with an aminophylline infusion in children with severe asthma: a randomised controlled trial. *Thorax* 2003;58:306-10.
33. Strauss RE, Wertheim DL, Bonagura VR, Valacer DJ. Aminophylline therapy does not improve outcome and increases adverse effects in children hospitalized with acute asthmatic exacerbations. *Pediatrics* 1994;93:205-10.
34. Scarfone RJ, Loiselle JM, Joffe MD, Mull CC, Stiller S, Thompson K, et al. A randomized trial of magnesium in the emergency department treatment of children with asthma. *Ann Emerg Med* 2000;36:572-8.
35. Ciarallo L, Sauer AH, Shannon MW. Intravenous magnesium therapy for moderate to severe pediatric asthma: results of a randomized, placebo-controlled trial. *J Pediatr* 1996;129:809-14.
36. Devi PR, Kumar L, Singhi SC, Prasad R, Singh M. Intravenous magnesium sulfate in acute severe asthma not responding to conventional therapy. *Indian Pediatr* 1997;34:389-97.
37. Ciarallo L, Brousseau D, Reinert S. Higher-dose intravenous magnesium therapy for children with moderate to severe acute asthma. *Arch Pediatr Adolesc Med* 2000;154:979-83.
38. Bisgaard H, Zielen S, Garcia-Garcia ML, Johnston SL, Gilles L, Menten J, et al. Montelukast reduces asthma exacerbations in 2- to 5-year-old children with intermittent asthma. *Am J Respir Crit Care Med* 2005;171:315-22.
39. Robertson CF, Price D, Henry R, Mellis C, Glasgow N, Fitzgerald D, et al. Short-

- course montelukast for intermittent asthma in children. *Am J Respir Crit Care Med* 2007;175:323-9.
40. Koh MS, Tee A, Lasserson TJ, Irving LB. Inhaled corticosteroids compared to placebo for prevention of exercise induced bronchoconstriction. *Cochrane Database Syst Rev* 2007;(3):CD002739.
41. Suissa S, Ernst P, Kezouh A. Regular use of inhaled corticosteroids and the long term prevention of hospitalisation for asthma. *Thorax* 2002;57:880-4.
42. Rachelefsky G. Inhaled corticosteroids and asthma control in children: assessing impairment and risk. *Pediatrics* 2009;123:353-66.
43. Rodrigo GJ, Moral VP, Marcos LG, Castro-Rodriguez JA. Safety of regular use of long-acting beta agonists as monotherapy or added to inhaled corticosteroids in asthma. A systematic review. *Pulm Pharmacol Ther* 2009; 22:9-19.
44. Knorr B, Franchi LM, Bisgaard H, Vermeulen JH, LeSouef P, Santanello N, et al. Montelukast, a leukotriene receptor antagonist, for the treatment of persistent asthma in children aged 2 to 5 years. *Pediatrics* 2001;108:E48.
45. Hakim F, Vilozni D, Adler A, Livnat G, Tal A, Bentur L. The effect of montelukast on bronchial hyperreactivity in preschool children. *Chest* 2007;131:180-6.
46. Laviolette M, Malmstrom, Lu S, Chervinsky P, Pujet JC, Peszek I, et al. Montelukast added to inhaled beclomethasone in treatment of asthma. *Am J Respir Crit Care Med* 1999;160:1862-8.
47. Ducharme FM. Inhaled glucocorticoids versus leukotriene receptor antagonists as single agent asthma treatment: systematic review of current evidence. *BMJ* 2003; 326:621.
48. Walker S, Monteil M, Phelan K, Lasserson TJ, Walters EH. Anti-IgE for chronic asthma in adults and children. *Cochrane Database Syst Rev* 2006;(2): CD003559.
49. Milgrom H, Berger W, Nayak A, Gupta N, Pollard S, McAlary M, et al. Treatment of childhood asthma with anti-immunoglobulin E antibody (omalizumab). *Pediatrics* 2001;108:E36.
50. Zarkovic JP, Marenk M, Valovirta E, Kuusela AL, Sandahl G, Persson B, et al. One-year safety study with bambuterol once daily and terbutaline three times daily in 2-12-year-old children with asthma. The Bambuterol Multicentre Study Group. *Pediatr Pulmonol* 2000;29:424-9.
51. Leflein JG, Szeffler SJ, Murphy KR, Fitzpatrick S, Cruz-Rivera M, Miller CJ, et al. Nebulized budesonide inhalation suspension compared with cromolyn sodium nebulizer solution for asthma in young children: results of a randomized outcomes trial. *Pediatrics* 2002; 109:866-72.
52. Kannisto S, Voutilainen R, Remes K,

Korppi M. Efficacy and safety of inhaled steroid and cromone treatment in school-age children: a randomized pragmatic pilot study. *Pediatr Allergy Immunol* 2002;13:24-30.

53. Zielen S, Rose MA, Bez C, Jarisch A, Reichenbach J, Hofmann D. Effectiveness of budesonide nebulising suspension compared to disodium cromoglycate in early childhood asthma. *Curr Med Res Opin* 2006;22:367-73.