



Tratamento medicamentoso da asma em crianças

ISSN 1810-0791 Vol. 3, Nº 9
Brasília, agosto de 2006

Lenita Wannmacher*

Resumo

Inúmeras são as alternativas para tratamento medicamentoso de asma em crianças, com ênfase em agentes usados por via respiratória. Diferenciam-se as opções em tratamento de crises e de manutenção ou profilaxia de novas crises. As escolhas mais adequadas orientam-se pela gradação sintomática e evolutiva da asma (intermitente, persistente leve, moderada e grave, asma aguda). Dentre as duas principais categorias de antiasmáticos de uso corrente (broncodilatadores e antiinflamatórios), buscam-se as evidências para selecionar representantes quanto a eficácia e segurança. Este último aspecto é crucial em crianças submetidas a uso crônico de alguns desses fármacos.



Introdução

Asma em crianças caracteriza-se como tosse crônica ou recorrente acompanhada de sibilância. Asma leve pode ser intermitente ou persistente. A primeira condição é esporádica, desencadeada por vários fatores e intervalada por períodos assintomáticos. Asmas moderada e grave são persistentes, com aumentada frequência de episódios de broncoespasmo. Em qualquer condição podem ocorrer exacerbações agudas. Dentre as várias gradações de asma aguda, destaca-se a síndrome de asma aguda grave, reconhecida por presença de sibilância ou dispnéia que impedem a formulação de uma sentença em único movimento respiratório, taquicardia e taquipnéia.

A asma infantil é doença prevalente, alcançando 4% a 10% nos últimos 25 anos. São fatores predisponentes história pessoal ou familiar de atopia, presença de hiper-reatividade brônquica e frequência aumentada de episódios de sibilos. A asma é precipitada por infecção, poeiras, pólen e mofo, pêlos de animais, exposição à fumaça do tabaco e ansiedade.

Os tratamentos direcionam-se ao manejo sintomático das crises e à profilaxia, visando minimizar sintomas e evitar novas exacerbações agudas. Incluem duas categorias de fármacos: broncodilatadores e antiinflamatórios. Com eles, objetiva-se diminuir sintomas, melhorar função pulmonar, reduzir risco de crises graves, melhorarem distúrbios do sono, reduzir número de hospitalizações e dias de absenteísmo escolar. A seleção dos medicamentos depende da categorização clínica da doença e do objetivo do tratamento (sintomático ou profilático). Os diferentes agentes e a qualificação de seu benefício clínico podem ser vistos no quadro que segue.

Categorização de resultados de antiasmáticos de uso corrente em crianças¹

| Tratamento sintomático de asma leve intermitente | |
|---|---|
| Benefício definido | Agonistas beta-2 adrenérgicos de ação intermediária (salbutamol) por inalação (uso por demanda) |
| Risco sugerido | Agonistas beta-2 adrenérgicos de longa ação (salmeterol) por inalação |
| Tratamento sintomático de asma leve persistente | |
| Benefício definido | Agonistas beta-2 adrenérgicos de ação intermediária (salbutamol) por inalação (uso por demanda) Corticóides em baixas doses por inalação (beclometasona) |
| Tratamento sintomático de asma persistente moderada | |
| Benefício definido | Agonistas beta-2 adrenérgicos de ação intermediária (salbutamol) por inalação (uso por demanda ou em doses fixas) Corticóides em baixas doses por inalação (beclometasona) |
| Sugerida ineficácia/risco | Agonistas beta-2 adrenérgicos de longa ação (salmeterol) por inalação Corticóides em altas doses por inalação (beclometasona) |
| Tratamento de asma persistente grave | |
| Benefício definido | Agonistas beta-2 adrenérgicos de ação intermediária (salbutamol) por inalação Corticóides por inalação em doses crescentes ou corticóides sistêmicos (prednisona ou prednisolona) por poucos dias, seguido de corticóides por inalação |

*Lenita Wannmacher é professora de Farmacologia Clínica, aposentada da Universidade Federal do Rio Grande do Sul e atualmente da Universidade de Passo Fundo, RS. Atua como consultora do Núcleo de Assistência Farmacêutica da ENSP/FIOCRUZ para a questão de seleção e uso racional de medicamentos. É membro do Comitê de Especialistas em Seleção e Uso de Medicamentos Essenciais da OMS, Genebra, para o período 2005-2009. É autora de quatro livros de Farmacologia Clínica.

Categorização de resultados de antiasmáticos de uso corrente em crianças¹

| Tratamento de asma aguda | |
|-------------------------------|---|
| Benefício definido | Agonistas beta-2 adrenérgicos de ação intermediária (salbutamol) por nebulização contínua Corticóides inalados em altas doses, repetidas a cada 30 minutos por 90 a 120 minutos (beclometasona) Corticóides sistêmicos (prednisona, prednisolona) Brometo de ipratrópio por inalação (múltiplas doses) adicionado ao beta-2 agonista Oxigênio |
| Benefício provável | Aminofilina intravenosa |
| Eficácia desconhecida | Brometo de ipratrópio por inalação adicionado ao beta-agonista após estabilização inicial Brometo de ipratrópio por inalação em dose única |
| Profilaxia | |
| Benefício definido | Corticóides por inalação (beclometasona) |
| Benefício provável | Leucotrienos (montelucast oral em crianças acima de 2 anos de idade) Nedocromil por inalação |
| Balço entre benefício e risco | Salmeterol por inalação Teofilina oral |
| Sugerida ineficácia | Cromoglicato de sódio |

Alguns fármacos têm uso indiscutível. No entanto, outros antiasmáticos - de introdução mais recente no mercado e custo mais alto - são intensamente promovidos, precisando sua eficácia ser confrontada com a dos agentes de uso corrente. Por outro lado, deve-se comparar a segurança de agentes de mesma categoria, sobretudo em crianças.

O objetivo dessa revisão é descrever evidências que permitam escolher medicamentos mais racionais para tratamento e profilaxia de asma brônquica em crianças.

Agonistas adrenérgicos beta-2

Questão 1: Qual o tipo mais adequado para tratamento sintomático de asma?

Agonistas adrenérgicos beta-2 administrados por inalação, constituem a primeira opção para alívio de sintomas de asma, em todos os estágios, por terem rápido início de ação (até 30 minutos). Uso por demanda, ou seja, para alívio de crise de dispnéia ou tosse, é a única terapia recomendada para casos de asma leve intermitente. Inalação propicia comodidade de administração, alcance direto e imediato do tecido suscetível e mínimos efeitos adversos sistêmicos. Os representantes mais indicados têm duração de ação intermediária e não há diferença de eficácia entre eles.

Agonistas de ação prolongada não estão indicados para manejo de asma leve, pois apresentam latência broncodilatadora prolongada. Metanálise² de 19 ensaios clínicos controlados por placebo (33.826 participantes) evidenciou que uso de agonistas adrenérgicos de ação prolongada associou-se a exacerbações que determinaram hospitalização (OR= 2,6; IC 95 %: 1,6-4,3) e a exacerbações que acarretaram risco de vida (OR= 1,8; IC 95 %: 1,1-2,9) comparativamente ao placebo. As hospitalizações aumentaram significativamente com salmeterol (OR= 1,7; IC 95%: 1,1-2,7) e formoterol (OR= 3,2; IC 95%: 1,7-6,0) e em crianças (OR= 3,9 IC 95%: 1,7-8,8). O risco de mortes associa-

das à asma aumentou (OR= 3,5; IC 95%: 1,3-9,3), com diferença de risco geral de 0,07% (IC: 0,01% - 0,1%). Embora aliviem sintomas e diminuam a frequência de crises, esses fármacos podem estimular a inflamação brônquica e a hipersensibilidade, aumentando o risco de exacerbações fatais e não-fatais. Por isso, em 18 de novembro de 2005, a *Food and Drug Administration* (FDA) notificou os fabricantes de produtos contendo salmeterol ou formoterol para atualizarem suas bulas, alertando pacientes e profissionais de que tais fármacos associam-se a risco de episódios graves de asma, potencialmente letais³.

Um estudo⁴ de 28 semanas de duração avaliou a ocorrência de mortes relacionadas a problemas respiratórios ou eventos com risco de vida em 26.355 asmáticos com idade superior a 12 anos, submetidos a salmeterol (42 µg, 2 vezes ao dia) ou placebo, em condição duplo-cega. Após análise interina dos dados, o estudo foi suspenso. A ocorrência do desfecho primário foi de 50 versus 36 (RR = 1,40; IC 95%: 0,91-2,14) para salmeterol e placebo, respectivamente. Houve pequeno, mas significativo, aumento de mortes relacionadas a problemas respiratórios (24 versus 11; RR= 2,16; IC 95%: 1,06-4,41) e de mortes relacionadas à asma (13 versus 3; RR= 4,37; IC 95%: 1,25-15,34) em indivíduos recebendo salmeterol e placebo. Houve mortes respiratórias e eventos com risco de vida predominantemente em negros (20 versus 5; RR: 4,10; IC 95%: 1,54-10,90) e o desfecho combinado de mortes associadas à asma e eventos com risco de vida foi de 19 versus 4 (RR= 4,92; IC 95%: 1,68-14,45) em participantes recebendo salmeterol e placebo.

Três pequenos ensaios clínicos mostraram excesso de crises de asma grave em pacientes que receberam formoterol sem uso concomitante de corticóide, o que sugere que agonistas beta-2 de longa ação não devem ser administrados na ausência de corticóide por inalação⁵.

Questão 2: Na asma persistente, o uso de agonistas beta-2 deve ser regular ou por demanda?

Uso contínuo de agonistas beta-2 não parece necessário em asma persistente leve.

O uso regular associa-se a tolerância aos efeitos broncodilatadores e piora no controle da doença⁶. Esse fato resulta de um mecanismo de *feedback* negativo, correspondendo a resposta adaptativa à estimulação adrenérgica continuada. Revisão sistemática Cochrane⁷ de 49 estudos concluiu não haver diferença entre uso regular ou por demanda de agonistas beta-2 de curta ação (2-6 horas) com respeito às medidas de calibre da via aérea. Houve menos demanda adicional de simpaticomiméticos (resgate) e menos dias com sintomas de asma no grupo que recebeu uso regular de corticóides inalatórios. Em função desses resultados, o uso regular fica como alternativa em asma persistente moderada. Quanto ao uso de agonistas beta-2 de longa ação (> 12 horas), a decisão de usá-los regularmente tem sido controversa. Revisão Cochrane⁸ de 31 estudos que compararam uso regular de agonistas beta-2 de ação intermediária (salbutamol e terbutalina) e longa ação (salmeterol e formoterol) em asma persistente mostraram que os de longa ação foram significativamente melhores que os de curta ação na melhora de função pulmonar e de escores de sintomas diurnos e noturnos. A necessidade de medicação de resgate foi menor com os de longa ação. O risco de exacerbação não diferiu nos dois tipos de agentes.

Corticosteróides inalatórios

Questão 1: por que são preferíveis baixas doses de corticóides inalados em monoterapia para tratar asma persistente responsiva?

A terapia antiinflamatória de manutenção é essencial em asma persistente leve, moderada ou grave, priorizando-se corticóides inalados em baixas doses⁹. A monoterapia com agonistas beta-2 mostra-se inferior ao tratamento com corticóides, pois são esses que reduzem o componente inflamatório da asma. Assim, na asma persistente usam-se broncodilatadores intermitentemente e corticóides inalados regularmente. Esses permanecem como a primeira escolha de monoterapia em asma persistente.

Em asma persistente leve e moderada recomendam-se doses baixas de corticóide (400 µg/dia em crianças)¹⁰. Observou-se que doses entre 100 e 200 µg/dia de fluticasona, são eficazes para a maioria das crianças. O mesmo pode ser dito para outros corticóides inalatórios, como beclometasona que é mais comumente usada. Aumentar as doses mostra pequeno valor adicional, pois altas doses não aceleram o controle da asma, não sendo, pois, justificadas¹¹.

Revisão sistemática Cochrane¹² analisou 26 estudos com o objetivo de estabelecer a dose inicial ótima de corticóides inalados em indivíduos asmáticos ainda não em uso de corticoterapia. O método de aumento crescente de doses *versus* o uso constante de doses baixas a moderadas não diferiu significativamente quando a melhora de função pulmonar, sintomas, medicação de resgate ou controle da asma. Também não se evidenciou diferença de eficácia entre altas e baixas doses de corticóides inalados. As doses moderadas em comparação a baixas doses determinaram significativa melhora em pico expiratório máximo matinal e sintomas noturnos. Doses altas podem ser mais eficazes na redução de hiper-reatividade de via aérea. Portanto, as doses iniciais de corticóides em asma persistente devem ser baixas ou moderadas, não havendo benefício em duplicá-las ou quadruplicá-las nesse estágio da asma.

Também foram comparados corticóides isolados e em associações fixas. Combinação de agonista beta-2 de longa ação e corticóide inalado em dose fixa não se mostrou superior a corticóide isolado na redução de exacerbações de asma em crianças com asma persistente leve a moderada.

Questão 2: Há diferença de eficácia entre corticóides inalados em asma persistente?

Estudos comparativos entre diferentes corticóides não têm mostrado diferenças estatisticamente significativas, afirmando-se que todos os representantes devem ser igualmente eficazes.

A comparação de fluticasona inalada com placebo em crianças asmáticas de 1 a 4 anos de idade por 12 semanas mostrou que o corticóide determinou maior e significativa redução de sintomas de asma em 24 horas e noturna ($P \leq 0,05$). Os sintomas diurnos e a necessidade de emprego de salbutamol não diferiram estatisticamente entre fluticasona e placebo. A percentagem de dias sem sintomas foi comparável. A percentagem de pacientes com ao menos um evento adverso foi similar nos dois grupos¹³.

Em revisão sistemática Cochrane¹⁴ de 75 ensaios clínicos ($n = 14.208$), fluticasona (de 100 a 1000 µg/dia) superou o placebo em parâmetros clínicos e espirométricos e em necessidade de resgate com agonista beta-2. Quando administrada em asma persistente de leve a moderada. A eficácia de doses baixas foram discretamente inferior à de altas doses comparativamente a placebo. Observaram-se efeitos adversos orofaríngeos. Revisão sistemática Cochrane¹⁵ de 57 estudos (12.614 participantes) que compararam fluticasona a beclometasona e budesonida não evidenciou significativas diferenças entre elas em parâmetros clínicos e espirométricos. Quando fluticasona foi administrada em dose diária equivalente à metade das doses de beclometasona e budesonida, houve discreta melhora no calibre dos brônquios. Fluticasona causou maior ocorrência de faringite e rouquidão, mas não de candidíase oral ou tosse. Outra revisão Cochrane¹⁶ que incluiu apenas um estudo em crianças comparou fluticasona a beclometasona com novo propelente que propicia a dispersão de menores partículas na via aérea. Não houve diferença significativa em função pulmonar, escores de sintomas, qualidade de vida e efeitos adversos entre os corticóides inalados. Os achados da revisão são dificilmente extrapolados para crianças, pela inclusão de um só estudo pediátrico.

Questão 3: Qual é a eficácia das associações entre corticóides inalados e agonistas beta-2 de longa ação em asma persistente não controlada?

Asma persistente grave caracteriza-se por não-controle do quadro clínico com as medidas descritas para asma persistente moderada. Muitas vezes, o intenso desconforto leva ao emprego de politerapia antiasmática,

de certa forma somando todas as alternativas antiasmáticas. Em asma persistente inadequadamente controlada com corticóides inalados, duas opções são recomendadas: combinar agonistas beta-2 de longa ação aos corticóides inalados ou aumentar a dose desses últimos.

Ensaio clínico randomizado e duplo-cego¹⁷ comparou dois regimes de budesonida/formoterol a budesonida, administrados por 12 meses a 341 crianças asmáticas não-controladas, quanto à redução de exacerbações. Os participantes foram randomizados em três grupos que receberam: 1) budesonida/formoterol 80/4,5 µg, 4 vezes ao dia, mais inalações adicionais para alívio de sintomas; 2) budesonida/formoterol 80/4,5 µg, 4 vezes ao dia, em combinação de dose fixa; 3) budesonida 320 µg, 4 vezes ao dia. Terbutalina foi fornecida por demanda aos grupos 2 e 3. O primeiro regime prolongou o tempo de aparecimento da primeira exacerbação em comparação à combinação em dose fixa ($P < 0,001$) e à budesonida ($P = 0,02$). Também reduziu a taxa de exacerbações que necessitaram de atendimento médico em relação a budesonida e associação em dose fixa ($P < 0,001$ para ambas comparações). Igualmente diminuiu os dias com exacerbações leves e as noites com interrupção de sono por asma. O crescimento aumentou em 1,0 cm *versus* budesonida ($P < 0,01$). Revisão Cochrane¹⁸ de 30 estudos (3 pediátricos e 27 em adultos) avaliou o efeito da combinação de agonistas beta-2 (salmeterol e formoterol) e corticóides inalados (400 µg de beclometasona ou equivalente) *versus* o uso de altas doses de corticóides (800-1000 µg/dia de equivalente a beclometasona) em asma moderada. A combinação resultou em maior melhora em função pulmonar, dias livres de sintomas e uso de medicação de resgate comparativamente a altas doses de corticóides. Não houve significativa diferença em taxa de exacerbações que exigiram corticosteróides sistêmicos (RR= 0,88; IC95%: 0,77-1,02) e taxa de efeitos adversos (RR= 0,93; IC95%: 0,84-1,03), exceto pelo aparecimento de tremor com a combinação. Outra característica da combinação é o efeito poupador do corticóide inalado, permitindo a redução de dose deste no tratamento de manutenção de asma persistente. No entanto, a revisão sistemática Cochrane¹⁹ que analisou o assunto não incluiu estudo realizados com crianças.

Outra estratégia usada em asma persistente não responsiva a tratamento convencional consiste na adição de antileucotrienos aos corticóides inalados. Metanálise Cochrane²⁰ de 16 estudos (2 pediátricos) realizado com pacientes sintomáticos não mostrou redução significativa no risco de exacerbações que exigiram corticoterapia sistêmica (RR= 0,64; IC 95%: 0,38-1,07). Houve discreta melhora de função pulmonar. A adição de antileucotrienos não teve efeito poupador de corticóide inalado, mas se associou a menos desistências relacionadas a pobre controle da asma (RR= 0,63; IC 95%: 0,42-0,95).

Questão 4: Qual é a eficácia de outros antiasmáticos em asma persistente não controlada?

Na asma, brometo de ipratrópio (um anticolinérgico) é menos potente broncodilatador do que agonistas beta-2 adrenérgicos, mas é utilizado como adjuvante de outras terapias na asma aguda. Seu papel no tratamento de manutenção da asma persistente é desconhecido. Revisão Cochrane²¹ de 8 estudos objetivou verificar a eficácia desse fármaco na asma persistente de crianças com mais de 2 anos de idade. Comparativamente a placebo (3 estudos), a metanálise demonstrou não haver benefício estatisticamente significativo com o uso do anticolinérgico em todos os desfechos medidos. Dois estudos compararam a adição de brometo de ipratrópio a agonista beta-2 *versus* o agonista beta-2 isoladamente, sem demonstrar qualquer benefício com o uso concomitante daqueles agentes. Um estudo comparou o anticolinérgico inalado ou por via oral com placebo, também não registrando qualquer diferença. Logo, não há evidência que fundamente o uso de anticolinérgico no tratamento de manutenção de crianças com asma persistente.

Em asma persistente grave, corticóides sistêmicos também estão indicados. Visando evitar efeitos adversos, planeja-se o uso de doses supressivas plenas por poucos dias, passando à manutenção com doses altas de corticóide por inalação.

Outros antiinflamatórios foram testados no tratamento de manutenção da asma, principalmente em crianças, pelo temor dos efeitos dos corticóides nesta faixa etária.

Cromoglicato de sódio vinha sendo recomendado para tratamento de manutenção de crianças asmáticas por muitos anos. Seu uso diminuiu desde 1990, quando os corticosteróides inalados tornaram-se populares. Revisão sistemática Cochrane²² de 24 estudos de pobre qualidade metodológica não identificou diferenças entre o fármaco e o placebo sobre os desfechos medidos. A comparação entre budesonida inalada e cromoglicato de sódio em 287 crianças (2 a 6 anos de idade) com asma persistente foi realizada por meio de estudo randomizado aberto, em paralelo, por 8 semanas²³. No grupo budesonida, a taxa média de exacerbação de asma foi 1,23/ano em comparação a 2,41 no grupo que recebeu cromoglicato. O corticóide também foi mais eficaz na redução de escores de sintomas, taxa de medicação de resgate e número de consultas urgentes por asma. Ambos tratamentos foram bem tolerados.

O estudo CAMP²⁴ comparou nedocromil com budesonida em 1041 crianças, de 5 a 12 anos de idade, com asma leve a moderada, demonstrando superioridade do corticóide em diversas medidas.

Antagonistas de leucotrienos (zileutono, montelukast, zafirlucast e pranlucast) têm sido bastante estudados nos últimos anos. Apesar de superarem o placebo no controle de sintomas, seus efeitos têm sido considerados modestos²⁵. Assim, são hoje usados como substitutivos de corticóides quando há impossibilidade de empregá-los²⁶.

Revisão Cochrane²⁷ comparou a eficácia e a segurança de antileucotrienos e corticóides inalados em asma persistente leve e moderada. Três dos estudos incluídos avaliaram crianças e adolescentes. Na maioria deles, a comparação se fez com beclometasona (400 µg/dia). Os pacientes tratados com antileucotrienos tiveram 65% mais exacerbações que necessitaram tratamento com corticóides sistêmicos (RR= 1,65; IC 95%: 1,36-2,00). Significantes benefícios favorecendo os corticóides foram vistos quanto a função respiratória, sintomas de asma, medicação de resgate, dias livres de sintomas e qualidade de vida. Os antileucotrienos associaram-se a 160% mais risco de suspensão do tratamento por mau controle. Os efeitos adversos não diferiram entre os grupos.

Ensaio clínico randomizado e duplo-cego (n=499)²⁸ comparou beclometasona inalada e roflumilast oral, um inibidor de fosfodiesterase 4 com atividade antiinflamatória no tratamento da asma. Roflumilast e beclometasona melhoraram significativamente o VEF1 em 12% e 14%, respectivamente, em relação aos valores basais (P < 0,0001), bem como a capacidade vital (P < 0,0001 versus linha de base). Os resultados entre eles não diferiram quanto a sintomas e medicação de resgate. As diferenças entre os fármacos não foram consideradas clinicamente relevantes.

Xantinas, tão usadas no passado como broncodilatadores, mostraram também ações antiinflamatórias. Revisão Cochrane²⁹ de 34 estudos (2734 crianças) determinou a eficácia de xantinas orais (por exemplo, teofilina) no tratamento de manutenção de asma persistente. Xantinas superaram o placebo na proporção de dias livres de sintomas e na frequência de medicação de resgate, mas não houve diferença significativa nos escores de sintomas e hospitalizações. Parâmetros espirométricos foram melhores com xantinas. Xantinas associaram-se a mais efeitos adversos. Na comparação com corticóides inalados, esses superaram as xantinas quanto a exacerbações e escores de sintomas. Não houve diferença estatisticamente significativa com respeito à função pulmonar. Na comparação com agonistas beta-2 de longa ação, xantinas não mostraram diferença significativa em sintomas, medicação de resgate e índices espirométricos. O tratamento com beta-agonista causou menos hospitalizações e cefaléia. Xantinas não diferiram de cromoglicato de sódio em sintomas, medicação de resgate e exacerbações. Cromoglicato causou menos efeitos adversos. Os autores concluem que as xantinas só devem ser usadas na terapia de manutenção de asma em crianças quando os corticóides inalados não estão disponíveis.

Questão 5: Quais são os riscos dos corticóides inalados em crianças?

Os corticóides em uso prolongado sempre foram vistos com restrições em crianças, pela ocorrência de efeitos adversos, sobretudo a interferência com desenvolvimento estaturponderal. A maioria dos efeitos adversos é atribuída à supressão do eixo hipotálamo-hipófise-adrenal, principalmente conseqüente ao uso sistêmico de corticóides.

Uma revisão³⁰ avaliou a função daquele eixo sob exposição com corticóides inalados (fluticasona, budesonida, beclometasona, mometasona e ciclesonida). Níveis basais de cortisol urinário e sérico foram considerados marcadores sensíveis da biodisponibilidade dos corticóides, mas maus preditores clínicos da disfunção adrenal. Os efeitos adversos dos corticóides foram influenciados por propriedades farmacocinéticas e farmacodinâmicas, dispositivos de liberação, doses empregadas e duração de tratamento.

Outra revisão³¹ mostrou que problemas oculares, efeitos sobre densidade mineral óssea e função adrenal são mínimos sob exposição com corticóides inalados em doses recomendadas. Houve diminuição da velocidade de crescimento em crianças em um ano, mas budesonida e beclometasona não afetaram a altura final adulta, sugerindo que seus efeitos são transitórios. Os benefícios da corticoterapia claramente superam os riscos de asma não-controlada, e deve ser prescrita rotineiramente para crianças com asma persistente.

Os efeitos de montelukast, beclometasona e placebo foram comparados por um ano em relação a crescimento linear de 360 crianças asmáticas pré-púberes. As taxas de crescimento foram similares entre montelukast e placebo. A taxa média de crescimento foi significativamente menor com beclometasona do que com placebo (-0,78 cm) ou montelukast (0,81 cm) (P < 0,001 para ambos). A percentagem média de dias com uso de beta-agonista foi maior com placebo (14,58%) do que com montelukast (10,55%) ou beclometasona (6,65%) (P < 0,05 para todas as comparações). Mais pacientes usaram corticosteróide oral com placebo (34,7%) do que com montelukast (25,0%) ou beclometasona (23,5%)³².

As reações adversas notificadas para um centro de farmacovigilância holandês ocorreram em 89 crianças (idade média de 6 anos), predominantemente meninos (54%). Os corticóides imputados foram fluticasona (52%), budesonida (24%) e beclometasona (24%). Retardo de crescimento foi referido em 6 crianças (7%; ROR = 47,8, NS 3.0). A manifestação mais comumente relatada foi alteração de comportamento³³.

Tratamento de asma aguda

Questão 1: que medidas têm benefício definido em asma aguda em crianças?

Pacientes com asma aguda são freqüentemente tratados em serviços de emergência com beta2-agonistas inalados, administrados intermitentemente por nebulização. Esse uso pode oferecer benefícios adicionais em asma aguda. Revisão Cochrane³⁴ de 8 estudos (n= 461) comparou uso intermitente versus uso contínuo desses fármacos na emergência. O uso contínuo reduziu hospitalização comparativamente ao uso intermitente (RR: 0,68; IC 95%: 0,5-0,9); pacientes com severa obstrução beneficiaram-se mais com nebulização contínua (RR: 0,64; IC 95%: 0,5-0,9), bem como tiveram melhora pequena, mas estatisticamente significativa, da função pulmonar em 2 a 3 horas. Tratamentos contínuo e intermitente não diferiram entre si em relação a efeitos adversos. A evidência contemporânea fundamenta o uso contínuo de beta-agonistas em pacientes com asma aguda severa que se apresentam à emergência.

Corticóides inalados em altas doses são preconizados em sala de emergência para tratamento de asma aguda. Revisão³⁵ de 17 estudos (470 adultos e 663 crianças e adolescentes) mostrou que o uso de múltiplas doses (a intervalos iguais ou inferiores a 30 minutos) de corticóides inalados nas primeiras 2 horas de atendimento reduziu a taxa de hospitalização comparativamente a placebo (OR= 0,30; IC95%: 0,16-0,55). Em comparação a placebo e corticosteróides sistêmicos, os agentes inalados induziram mais rápida melhora de sintomas e aumentaram a probabilidade de alta mais precoce da emergência (OR= 4,70; IC95%: 2,97-7,42; P = 0,0001). Já em 60 minutos houve melhora de medidas espirométricas e clínicas. Estes benefícios foram obtidos somente quando os pacientes receberam múltiplas doses de corticóides inalados em conjunto com beta-agonistas inalados.

Outra possibilidade é iniciar prontamente com corticóides sistêmicos, especialmente frente a sinais de deterioração espirométrica ou clínica. Podem ser administrados por vias oral e intravenosa.

Metilprednisolona injetável é usualmente preferida em crises de asma aguda grave, mas hidrocortisona também pode ser usada. Dentre os agentes orais são comumente usados os de ação intermediária prednisona e prednisolona, a última em suspensão oral para crianças pequenas que não conseguem ingerir formas farmacêuticas sólidas. Discutem-se as doses e as vias de administração preferenciais. Revisão sistemática Cochrane³⁶ de 7 ensaios clínicos (n= 426) propôs-se a definir o benefício de corticóides sistêmicos (orais, intravenosos ou intramusculares) em comparação a placebo e corticóides inalados em asma aguda na criança. Todos os esteróides sistêmicos determinaram alta precoce (menos de 4 horas após a admissão) e menor ocorrência de recidivas, e seus efeitos sobre função pulmonar não diferiram entre os grupos. Pequeno e único estudo que comparou budesonida inalada e prednisona oral não mostrou diferença entre elas. Esteróides orais e intravenosos parecem ser igualmente eficazes na melhoria da função pulmonar durante as crises.

As crianças respondem bem a corticóides orais. Ensaio clínico randomizado e duplo cego³⁷, realizado em 66 crianças de 2 a 18 anos de idade, hospitalizadas por asma aguda, comparou prednisona oral (2 mg/kg/dose, duas vezes ao dia) com metilprednisolona intravenosa (1 mg/kg/dose, quatro vezes ao dia) e placebo. A alta hospitalar ocorreu em 70 e 78 horas, nos pacientes em uso de prednisona e metilprednisolona, respectivamente (P = 0,52). O tempo necessário para iniciar o tratamento de manutenção com agonistas beta-2 foi de 59 horas versus 68 horas (P = 0,47), respectivamente sob prednisona e metilprednisolona. Pacientes tratados com prednisona necessitaram oxigênio por 30 horas, em contraste com 52 horas nos que receberam metilprednisolona (P = 0,04). Não houve diferenças significativas entre os fármacos, indicando que o tratamento oral, mais operacional e de menos custo, tem a mesma eficácia de metilprednisolona intravenosa. Em ensaio clínico³⁸ com 32 crianças, dose única de acetato de dexametasona intramuscular (1,7 mg/kg) e curso de 5 dias de prednisona oral (2 mg/kg/dia) apresentaram igual eficácia no tratamento de exacerbações de asma.

Em asma aguda, **brometo de ipratrópio** por inalação (múltiplas doses) tem sido adicionado ao beta-2 agonista. Revisão Cochrane³⁹ demonstrou que, em crianças, adição de dose única de anticolinérgico a beta-2 agonistas não reduziu taxa de hospitalização, apesar de melhorar significativamente a função pulmonar dos 60 aos 120 minutos. Já a adição de múltiplas doses de anticolinérgicos aos simpaticomiméticos reduziu em 25% o risco de admissão hospitalar de crianças com asma grave, necessitando-se tratar 12 delas (IC 95%: 8-32) para evitar uma admissão, ou apenas 7 (IC 95%: 5-20) nos casos mais graves.

Oxigênio não produz riscos de retenção de CO₂ e depressão respiratória no paciente com asma isolada. Atenção deve ser dada a casos de bronquite crônica grave, com sibilância. Todos os pacientes com SaO₂ < 95% devem receber oxigênio⁴⁰.

Questão 2: Qual é o papel das xantinas em asma aguda em crianças?

Desde o advento de broncodilatadores inalados e corticóides no tratamento de asma aguda em crianças, o papel das xantinas tornou-se menos claro. Aminofilina tem sido considerada como adjuvante em crises muito graves, cujos pacientes estão em uso de terapia máxima (oxigênio, broncodilatadores inalados e corticóides). Revisão Cochrane⁴¹ de 7 ensaios - realizados em 380 crianças com asma aguda grave, muitas delas não responsivas a nebulização com beta-agonista de curta ação e a corticoide sistêmico - mostrou que a adição de aminofilina intravenosa melhorou a função respiratória em 6-8 horas em comparação a placebo. No entanto, não houve diferença significativa com respeito a duração de hospitalização, sintomas e frequência de nebulizações e de taxas de ventilação mecânica. O risco de vômito aumentou em 3 vezes com aminofilina. Se as concentrações séricas recomendadas são excedidas, podem ocorrer arritmias cardíacas e convulsões. O benefício espirométrico não equilibra a falta de eficácia em desfechos clínicos e o aumento de efeitos adversos.

Conclusões

- Inalação de agonistas beta-2 com duração de ação intermediária constitui o tratamento de escolha no manejo de crises em casos de asma leve intermitente.
- Monoterapia com agonistas beta-2 de longa ação reduzem a frequência de episódios de asma, mas podem aumentar a gravidade de novas crises, com letalidade potencial.
- Corticóides inalados sobrepujam todas as alternativas na prevenção de crises em asma leve persistente.
- Uso crônico de corticóides inalados diminui a velocidade de crescimento de crianças, sem alterar a altura final adulta estimada.
- Adição de doses fixas de agonistas beta-2 inalados aumenta o grau de controle de asma persistente moderada em pacientes que utilizam doses baixas de corticóides.
- Cromoglicato de sódio, nedocromil e agonistas beta-2 de longa ação inalados e antileucotrienos e xantinas orais são menos eficazes que corticóides inalados em asma persistente.
- Corticóides sistêmicos administrados por poucos dias constituem o tratamento básico da asma persistente grave. A associação de antiasmáticos pode reduzir a necessidade de corticóides sistêmicos, com destaque para agonistas beta-2 inalados fixos.
- A adição de antileucotrienos orais e teofilina oral não acrescenta benefício no manejo de asma persistente.
- Oxigênio, corticoide por via oral e alta dose de agonista beta-2 em nebulização contínua permanecem como tratamento básico da asma aguda grave.
- Adição de múltiplas doses de brometo de ipratrópio aos agonistas beta-2 reduz o risco de admissão hospitalar em crianças com asma aguda.
- Aminofilina intravenosa não deve ser usada em asma aguda, pois não modifica desfechos clínicos, exceto por melhorar a função pulmonar, e pode causar arritmias, vômito e convulsões.

Referências Bibliográficas

1. Keeley D, McKean M. Asthma and other wheezing disorders in children. In: *BMJ Clinical Evidence*. Issue 16. London: BMJ Publishing Group Limited; 2007. Disponível em: <http://www.clinicalevidence.com> Acesso em: 27/02/07
2. Salpeter SR, Buckley NS, Ormiston TM, Salpeter EE. Meta-analysis: effect of long-acting beta-agonists on severe asthma exacerbations and asthma-related deaths. *Annals of Internal Medicine* 2006; 144 (12): 904-912.
3. US Food and Drug Administration. Center for Drug Evaluation and Research. Advair Diskus, Advair HFA, Brovana, Foradil, Serevent Diskus, and Symbicort Information (Long Acting Beta Agonists). Disponível em: <http://www.fda.gov/cder/drug/infopage/LABA/default.htm>
4. Nelson HS, Weiss ST, Bleecker ER, Yancey SW, Dorinsky PM; SMART Study Group. The Salmeterol Multicenter Asthma Research Trial: a comparison of usual pharmacotherapy for asthma or usual pharmacotherapy plus salmeterol. *Chest* 2006; 129(1):15-26.
5. Article en une. Asthme : pas de bêta-2 stimulant d'action prolongée sans association à un corticoïde inhalé. *Rev Prescrire* 2007; 27 (279) : 23-24.
6. Salpeter SR, Ormiston TM, Salpeter EE. Meta-analysis: respiratory tolerance to regular beta2-agonist use in patients with asthma. *Ann Intern Med* 2004;140: 802-813.

7. Walters EH, Walters J, Gibson P, Jones PW. Inhaled short acting beta2-agonist use in chronic asthma: regular versus as needed treatment (Cochrane Review). In: *The Cochrane Library*, Issue 1, 2006. Oxford: Update Software.
8. Walters EH, Walters JAE, Gibson PW. Regular treatment with long acting beta agonists versus daily regular treatment with short acting beta agonists in adults and children with stable asthma (Cochrane Review). In: *The Cochrane Library*, Issue 1, 2006. Oxford: Update Software.
9. Naureckas ET, Solway J. Mild asthma. *N Engl J Med* 2001; 345 (17): 1257-1262.
10. Cates C. Chronic asthma. *BMJ* 2001; 323: 976-979.
11. Marchac V, Foussier V, Devillier P, Le Bourgeois M, Polak M. Fluticasone propionate in children and infants with asthma. *Arch Pediatr* 2007 Feb 6; [Epub ahead of print].
12. Powell H, Gibson PG. High dose versus low dose inhaled corticosteroid as initial starting dose for asthma in adults and children (Cochrane Review). In: *The Cochrane Library*, Issue 1, 2006. Oxford: Update Software.
13. Qaqandah PY, Sugerman RW, Ceruti E, Maspero JF, Kleha JF, Scott CA, Wu W, Mehta R, Crim C. Efficacy and safety of fluticasone propionate hydrofluoroalkane inhalation aerosol in pre-school-age children with asthma: a randomized, double-blind, placebo-controlled study. *J Pediatr* 2006; 149 (5):663-670.
14. Adams NP, Bestall JC, Lasserson TJ, Jones PW, Cates C. Fluticasone versus placebo for chronic asthma in adults and children (Cochrane Review). In: *The Cochrane Library*, Issue 1, 2006. Oxford: Update Software.
15. Adams N, Bestall JM, Lasserson TJ, Jones PW. Fluticasone versus beclomethasone or budesonide for chronic asthma in adults and children (Cochrane Review). In: *The Cochrane Library*, Issue 1, 2006. Oxford: Update Software.
16. Lasserson TJ, Cates CJ, Jones A-B, Steele EH, White J. Fluticasone versus HFA-beclomethasone dipropionate for chronic asthma in adults and children (Cochrane Review). In: *The Cochrane Library*, Issue 1, 2006. Oxford: Update Software.
17. Bisgaard H, Le Roux P, Bjamer D, Dymek A, Vermeulen JH, Hultquist C. Budesonide/formoterol maintenance plus reliever therapy: a new strategy in pediatric asthma. *Chest* 2006; 130 (6):1733-1743.
18. Greenstone IR, Ni Chroinin MN, Masse V, Danish A, Magdalinis H, Zhang X, Ducharme FM. Combination of inhaled long-acting beta2-agonists and inhaled steroids versus higher dose of inhaled steroids in children and adults with persistent asthma (Cochrane Review). In: *The Cochrane Library*, Issue 1, 2006. Oxford: Update Software.
19. Gibson PG, Powell H, Ducharme F. Long-acting beta2-agonists as an inhaled corticosteroid-sparing agent for chronic asthma in adults and children (Cochrane Review). In: *The Cochrane Library*, Issue 1, 2006. Oxford: Update Software.
20. Ducharme F, Schwartz Z, Kakuma R. Addition of anti-leukotriene agents to inhaled corticosteroids for chronic asthma (Cochrane Review). In: *The Cochrane Library*, Issue 1, 2006. Oxford: Update Software.
21. McDonald NJ, Bara AI, McKean M. Anticholinergic therapy for chronic asthma in children over two years of age (Cochrane Review). In: *The Cochrane Library*, Issue 1, 2006. Oxford: Update Software.
22. van der Wouden JC, Tasche MJA, Bernsen RMD, Uijen JHJM, de Jongste JC, Ducharme FM. Sodium cromoglycate for asthma in children (Cochrane Review). In: *The Cochrane Library*, Issue 1, 2006. Oxford: Update Software.
23. Leflein JG, Szeffler SJ, Murphy KR, Fitzpatrick S, Cruz-Rivera M, Miller CJ, Smith JA. Nebulized budesonide inhalation suspension compared with cromolyn sodium nebulizer solution for asthma in young children: results of a randomized outcomes trial. *Pediatrics* 2002; 109 (5): 866-872.
24. The Childhood Asthma Management Program Research Group. Long-term effects of budesonide or nedocromil in children with asthma. *N Engl J Med* 2000; 343: 1054-1063.
25. Bisgaard H, Nielsen KG. Bronchoprotection from leukotriene receptor antagonist in asthmatic pre-school children. *Am J Respir Crit Care Med* 2000; 162: 187-190.
26. Bisgaard H. Leukotriene modifiers in pediatric asthma management. *Pediatrics* 2001; 107: 381-390.
27. Ducharme FM, DiSalvo F. Anti-leukotriene agents compared to inhaled corticosteroids in the management of recurrent and/or chronic asthma in adults and children (Cochrane Review). In: *The Cochrane Library*, Issue 1, 2006. Oxford: Update Software.
28. Bousquet J, Aubier M, Sastre J, Izquierdo JL, Adler LM, Hofbauer P, et al. Comparison of roflumilast, an oral anti-inflammatory, with beclomethasone dipropionate in the treatment of persistent asthma. *Allergy* 2006; 61(1):72-78.
29. Seddon P, Bara A, Ducharme FM, Lasserson TJ. Oral xanthines as maintenance treatment for asthma in children (Cochrane Review). In: *The Cochrane Library*, Issue 1, 2006. Oxford: Update Software.
30. Bernstein DI, Allen DB. Evaluation of tests of hypothalamic-pituitary-adrenal axis function used to measure effects of inhaled corticosteroids. *Ann Allergy Asthma Immunol* 2007; 98 (2):118-127.
31. Peters SP. Safety of inhaled corticosteroids in the treatment of persistent asthma. *J Natl Med Assoc* 2006; 98(6): 851-861.
32. Becker AB, Kuznetsova O, Vermeulen J, Soto-Quiros ME, Young B, Reiss TF, et al.; Pediatric Montelukast Linear Growth Study Group. Linear growth in prepubertal asthmatic children treated with montelukast, beclomethasone, or placebo: a 56-week randomized double-blind study. *Ann Allergy Asthma Immunol*. 2006; 96(6):800-807.
33. de Langen-Wouterse JJ, van Puijenbroek E, Duiverman EJ, de Jong-Van den Berg LT. Reported adverse drug reactions during the use of inhaled steroids in children with asthma in the Netherlands. *Eur J Clin Pharmacol* 2006; 62(5):343-346.
34. Camargo CA Jr, Spooner CH, Rowe BH. Continuous versus intermittent beta-agonists for acute asthma (Cochrane Review). In: *The Cochrane Library*, Issue 1, 2006. Oxford: Update Software.
35. Rodrigo GJ. Rapid effects of inhaled corticosteroids in acute asthma: an evidence-based evaluation. *Chest* 2006; 130 (5):1301-1311.
36. Smith M, Iqbal S, Elliott TM, Rowe BH. Corticosteroids for hospitalised children with acute asthma (Cochrane Review). In: *The Cochrane Library*, Issue 1, 2006. Oxford: Update Software.
37. Becker JM, Arora A, Scarfone RJ, et al. Oral versus intravenous corticosteroids in children hospitalized with asthma. *J Allergy Clin Immunol* 1999; 103: 586-590.
38. Gries DM, Moffitt DR, Pulos E, Carter ER. A single dose of intramuscularly administered dexamethasone acetate is as effective as oral prednisone to treat asthma exacerbations in young children. *J Pediatr* 2000; 136: 298-303.
39. Plotnick LH, Ducharme FM. Combined inhaled anticholinergics and beta2-agonists for initial treatment of acute asthma in children (Cochrane Review). In: *The Cochrane Library*, Issue 1, 2006. Oxford: Update Software.
40. Gluckman TJ, Corbridge T. Management of respiratory failure in patients with asthma. *Curr Opin Pulm Med* 2000; 6: 79-85.
41. 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 Review). In: *The Cochrane Library*, Issue 1, 2006. Oxford: Update Software.

Vol. 3, Nº 10 - DHDA: correto diagnóstico para real indicação de psicoestimulantes

© Organização Pan-Americana da Saúde/ Organização Mundial da Saúde - Brasil, 2006. Todos os direitos reservados.

É permitida a reprodução total ou parcial desta obra, desde que seja citada a fonte e não seja para venda ou qualquer fim comercial.

As opiniões expressas no documento por autores denominados são de sua inteira responsabilidade.

Endereço: OPAS/OMS, SEN lote 19
Brasília – DF, CEP 70800-400
Site: <http://www.opas.org.br/medicamentos>
E-mail: webmaster.hse@bra-ops-oms.org

Uso Racional de Medicamentos: Temas Selecionados é uma publicação da Unidade Técnica de Medicamentos e Tecnologias da Organização Pan-Americana da Saúde/ Organização Mundial da Saúde – Representação do Brasil e do Departamento de Assistência Farmacêutica e Insumos Estratégicos da Secretaria de Ciência, Tecnologia e Insumos Estratégicos do Ministério da Saúde.

Representantes institucionais:
James Fitzgerald: Coordenador da Unidade Técnica de Medicamentos e Tecnologia. OPAS/OMS.
Manoel Roberto da Cruz Santos: Diretor do Departamento de Assistência Farmacêutica e Insumos Estratégicos. Ministério da Saúde.

Coordenação da publicação:
Orenzio Soler (OPAS/OMS). Texto e pesquisa:
Lenita Wannmacher (UPF-RS/Membro Efetivo do Comitê de Seleção e Uso de Medicamentos Essenciais da OMS). Revisão de Texto: Adriana Maria Parreiras Marques (OPAS/OMS). Consultor de Comunicação: Carlos Wilson de Andrade Filho (OPAS/OMS). Normalização: Centro de Documentação – CEDOC (OPAS/OMS). Conselho Editorial: Adriana Mitsue Ivama (ANVISA); Cláudia Garcia Serpa Osório de Castro (NAF/ENSP/FIOCRUZ); Fabíola Sulpino Vieira (DAF/SCTIE/MS); Rogério Hoefler (CEBRIM). Layout e Diagramação: Grifo Design Ltda.

Este Boletim é direcionado aos profissionais de saúde, com linguagem simplificada, de fácil compreensão. Representa a opinião de quem capta a informação em sólidas e éticas pesquisas disponíveis, analisa e interpreta criticamente seus resultados e determina sua aplicabilidade e relevância clínica no contexto nacional. Tal opinião se guia pela hierarquia da evidência, internacionalmente estabelecida e aceita. Assim, revisões sistemáticas, metanálises e ensaios clínicos de muito bom padrão metodológico são mais considerados que estudos quase-experimentais, estes, mais do que estudos observacionais (coortes, estudos de casos e controles, estudos transversais), e ainda estes, mais do que a opinião de especialistas (consensos, diretrizes, séries e relatos de casos). É pela validade metodológica das publicações que se fazem diferentes graus de recomendação de condutas.



Organização Pan-Americana da Saúde
Facilidade Regional para as Américas da Organização Mundial da Saúde

Ministério da Saúde ISSN 1810-0791