



Abordagem terapêutica da sibilância em idade pré-escolar

Ricardo M. Fernandes¹, Carolina Constant¹, Isabel Sampaio¹, Teresa Bandeira^{1,2}, José Costa Trindade^{1,3}

1. Serviço de Pediatria, Departamento da Criança e da Família, Hospital de Santa Maria, Centro Hospitalar Lisboa Norte, EPE
2. Unidade de Pneumologia, Departamento da Criança e da Família, Hospital de Santa Maria, Centro Hospitalar de Lisboa Norte, EPE
3. Clínica Universitária de Pediatria, Faculdade de Medicina de Lisboa

Resumo

A doença sibilante e a asma estão entre as patologias mais frequentes em idade pré-escolar. Nas últimas décadas assistiu-se a uma grande evolução do conhecimento nesta área, resultante de estudos longitudinais que permitiram distinguir fenótipos de sibilância com diferentes prognósticos e associados a diversos factores genéticos, ambientais e de desenvolvimento pulmonar e das vias aéreas. A abordagem terapêutica desta patologia permanece um desafio, com evidência escassa e limitações na aplicação individual deste conhecimento essencialmente epidemiológico. Neste artigo de revisão propõem-se condutas terapêuticas práticas numa perspectiva clínica, baseadas na revisão seleccionada da literatura com ênfase em estudos clínicos e na experiência dos autores. Apresentamos indicações para início de tratamento e avaliamos criticamente a evidência, quanto aos benefícios e riscos da implementação de medidas ambientais e terapêuticas farmacológicas. Referem-se igualmente os parâmetros e medidas utilizadas na avaliação da eficácia e segurança das intervenções.

Palavras chave: asma, sibilância, pré-escolar

Acta Paediatr Port 2010;41(6):266-73

Wheezing in preschool children: approaches to therapy

Abstract

Recurrent wheezing and asthma are amongst the most prevalent diseases in the preschool age. Results from large cohort studies have greatly improved our knowledge of these diseases during the last decades. Different wheezing phenotypes have been described, which have distinct prognosis and complex associations with genetic, environmental and lung development factors. The optimal management strategy for preschool wheezing disorders remains elusive, due to the scarce evidence and its limited applicability to the individual patient. This review paper proposes a management approach based on

review of selected literature with emphasis on clinical studies and the experience of the authors. We present criteria for starting therapy, and we critically appraise the evidence regarding the risks and benefits of non-pharmacological and drug treatments. Additionally, we present guidance on how to monitor the efficacy and safety of interventions.

Keywords: asthma, wheezing, preschool children

Acta Paediatr Port 2010;41(6):266-73

Abreviaturas:

ERS: *European Respiratory Society*

GINA: *Global Initiative for Asthma*

NNT: Número necessário tratar

PEAK: *Prevention of Early Asthma in Kids* (estudo)

Introdução

A abordagem terapêutica da sibilância recorrente na idade pré-escolar é um desafio em complexidade e incerteza.^{1,2} Até aos últimos anos prevaleceu um paradigma instituído de tratar empiricamente estas crianças como “pequenos adultos asmáticos”.³ As principais normas de orientação clínica na asma, e.g. *Global Initiative for Asthma* (GINA), só recentemente individualizaram a abordagem neste grupo etário, por vezes ainda de forma pouco clara e específica.^{4,7} Fármacos como corticosteroides e broncodilatadores foram inicialmente usados por analogia, assumindo um modelo de doença crónica e mecanismos inflamatórios semelhantes à asma. Ignoraram-se assim as diferenças fisiológicas, patológicas e farmacológicas da doença das vias aéreas nas várias faixas etárias.

As limitações na identificação, caracterização e predição prognóstica dos fenótipos de sibilância são entraves a uma abordagem terapêutica racional nesta área. Não existem ainda marcadores genéticos, funcionais e biológicos que permitam

Recebido: 26.06.2010

Aceite: 18.11.2010

Correspondência:

Ricardo M. Fernandes
Serviço de Pediatria, Departamento da Criança e da Família
Hospital de Santa Maria, CHLN, EPE
Avenida Professor Egas Moniz
1649-035 Lisboa, Portugal
ricardocunhafernandes@clix.pt

identificar com clareza alvos farmacológicos preferenciais (e.g. vias inflamatórias eosinofílicas ou neutrofílicas) ou determinantes farmacogenómicos individuais. Intervenções ambientais como a evicção de alérgenos têm um papel controverso, discutindo-se a distinção do que são determinantes da doença base *versus* desencadeantes das exacerbações.⁸ Empiricamente, a dificuldade em estabelecer um prognóstico individual pode levar a assumir como (in)sucesso terapêutico o que é afinal a evolução natural da doença.

A variabilidade nas estratégias terapêuticas adoptadas por vários centros, incluindo medidas farmacológicas e não farmacológicas, explica-se pela ausência de evidência científica com qualidade metodológica adequada.^{9,10} Os ensaios clínicos nesta área são recentes, muitas vezes de pequena dimensão e exploratórios. A aplicabilidade dos seus resultados está sujeita à heterogeneidade na definição de fenótipos, ao uso de regimes terapêuticos distintos, e à multiplicidade de medidas (*outcomes*) escolhidas. Escasseiam também os estudos comparativos sobre a eficácia e segurança de diferentes fármacos. Todos estes aspectos ajudam a explicar alguma inconsistência nos resultados e dificultam a sua aplicabilidade.

Num artigo prévio, revimos a epidemiologia da sibilância em idade pré-escolar, os fenótipos e os factores que influenciam a incidência e a prevalência ao longo da infância.¹¹ Apresentamos, neste artigo, uma abordagem terapêutica prática, numa perspectiva clínica, baseada numa revisão seleccionada da literatura com ênfase em estudos clínicos.

Pretende-se elucidar quem tratar, como e quando, resumindo as recomendações com maior grau de evidência.

Estas indicações terapêuticas destinam-se ao grupo de crianças com sibilância recorrente sem patologia primária identificável, em idade pré-escolar, em particular acima dos doze meses, com agudizações tratadas em ambulatório ou meio hospitalar (excluindo-se casos com agudizações graves/muito graves que necessitem de cuidados intensivos). Não abordaremos a questão da prevenção em crianças assintomáticas, por exemplo com risco atópico, ou nos lactentes após uma primeira infecção por vírus sincicial respiratório ou outro vírus com reconhecido impacto na patologia respiratória (rinovírus, adenovírus) ou bronquiolite.

Pesquisaram-se as fontes MEDLINE, *Cochrane Library* e *Guideline.gov* utilizando como termos: “wheezing”, “asthma”, “preschool”, “infant”. Utilizaram-se igualmente referências conhecidas dos autores. Seleccionaram-se manualmente, por consenso, os artigos mais relevantes, dando preferência a normas de orientação clínica (*guidelines*), revisões sistemáticas e ensaios clínicos recentes. Os artigos obtidos foram avaliados criticamente de forma sumária. Entre as mais recentes orientações que abordam especificamente esta idade, recorreremos em particular ao documento de consenso da *European Respiratory Society* (ERS), e às normas de orientação da GINA, do *National Heart, Lung and Blood Institute* e da *British Thoracic Society*.^{4,5,7,12} Apresentamos, sempre que possível, estimativas estatísticas sumárias da magnitude do efeito terapêutico das intervenções, e.g. risco relativo ou número necessário tratar (NNT).¹³

Na sistematização da abordagem terapêutica adoptámos a classificação fenotípica sugerida pela ERS, que distingue a sibilância episódica maioritariamente induzida por vírus e a sibilância desencadeada por múltiplos estímulos.¹² Trata-se de uma classificação pragmática para a prática clínica e susceptível de distinguir crianças com diferentes prognósticos, potencialmente distintas nas respostas à terapêutica.¹¹

Quando iniciar?

O objectivo da abordagem terapêutica da sibilância recorrente é de atingir e manter o controlo da doença, prevenindo o agravamento clínico e lesões persistentes. O grau de controlo deve avaliar-se com base na clínica e na função respiratória (redução de sintomas e exacerbações, impacto nas actividades diárias, normalidade da função respiratória) e pela minimização dos efeitos adversos da terapêutica.⁴

Em idade pré-escolar não há medidas validadas para avaliar o controlo clínico.¹² A avaliação dos sintomas depende sobretudo do relato parental e da observação clínica, sujeitas a considerável variabilidade. A estratificação da gravidade das exacerbações agudas apresenta diferenças nas várias normas de orientação clínica, expondo-se no Quadro I alguns critérios consensuais quanto à clínica e uso de recursos de saúde.^{4,5,7} A relação entre sintomas correntes e risco de persistência está

Quadro I – Avaliação da gravidade das exacerbações de sibilância recorrente

Critérios	Agudização moderada	Agudização grave*
Frequência respiratória/ frequência cardíaca	Taquipneia/taquicardia ligeiras	Taquipneia/taquicardia moderadas ou graves
Sinais de dificuldade respiratória	Tiragem moderada	Tiragem global. Afecta fala/alimentação.
SpO ₂	92-95%	<92%
Comportamento	Pode ter agitação	Agitação. Pode ter confusão ou prostração
Auscultação	Sibilância variável, predomínio expiratório	Sibilância inspiratória/expiratória, pode ter diminuição do murmúrio vesicular
Abordagem e evolução das agudizações [†]	Corticoterapia sistémica possível, internamento hospitalar raro	Corticoterapia sistémica e internamento hospitalar frequentes

*sinais de compromisso ventilatório iminente: diminuição da frequência respiratória e bradicardia, menor esforço respiratório/exaustão, irregularidade dos movimentos respiratórios e gemido, silêncio na auscultação torácica, confusão/prostração, palidez/cianose; †para caracterização das crises *a posteriori*

pouco estudada e são recentes os primeiros dados sobre efeitos adversos dos fármacos. Isto dificulta a avaliação benefício-risco da terapêutica e a decisão relativa ao seu início.

O Quadro II apresenta as linhas orientadoras da abordagem terapêutica. As medidas não-farmacológicas devem ser iniciadas em todas as crianças, assim como um esquema terapêutico farmacológico simples para as exacerbações, com broncodilatadores; fármacos adicionais dependem da gravidade das agudizações. Na sibilância com sintomas persistentes e por estímulos múltiplos, existe consenso em estratificar consoante a frequência de sintomas respiratórios diurnos e nocturnos, limitação de actividades e necessidade de uso de broncodilatadores, e considerar terapêutica de manutenção se o quadro não estiver controlado, de certo modo assumindo paralelismo com a actuação na asma.⁴ Na sibilância episódica induzida por vírus, ou nos fenótipos incertos, as indicações são mais controversas, sugerindo-se considerar esquemas de manutenção quando há mais de 3 episódios por época sazonal, ou na presença de episódios menos frequentes mas moderados a graves.^{4,12}

Medidas não-farmacológicas

Fumo do Tabaco

A exposição passiva ao fumo do tabaco deve ser vivamente desaconselhada. Estudos observacionais mostram um agrava-

mento dos sintomas e da função respiratória com o tabagismo passivo familiar, embora não se conheça de forma precisa o efeito da redução desta exposição, completa ou parcial, na melhoria dos sintomas.¹⁴⁻¹⁷

Alergénios

O papel exacto da atopia na manutenção dos sintomas de asma e como desencadeante de exacerbações tem sido amplamente discutido.⁸ Historicamente assumiu-se que os alergénios teriam uma acção causal directa. Hoje, reconhece-se a heterogeneidade na definição de atopia e distinguem-se diferentes padrões de sensibilização que interagem com factores genéticos, do ambiente e virais.¹⁸ A complexidade destas interações pode explicar os resultados contraditórios das intervenções de controlo ambiental e da redução de alergénios, na evolução da doença. Vários estudos epidemiológicos demonstraram que crianças previamente sensibilizadas e posteriormente expostas a altas doses de alergénios apresentavam mais exacerbações clínicas e maior deterioração da função respiratória.^{19,20} Porém, a evidência de estudos randomizados é limitada quanto ao benefício da evicção de alergénios em crianças com asma em diversas idades, e estas intervenções implicam habitualmente mudanças importantes nas rotinas diárias.^{21,22} Controvérsias semelhantes ocorrem na prevenção primária ou secundária de alergénios, em crianças de alto risco.²² A distinção entre sensibilização e alergia com sintomas é importante. Na verificação de alergia sintomática, em par-

Quadro II – Proposta de abordagem terapêutica da sibilância recorrente em ambulatório

Tipo de intervenção	Fenótipo*	
	Sibilância episódica viral	Sibilância por múltiplos estímulos
Medidas gerais	Reduzir exposição tabágica	
	Considerar minimizar alergénios ambientais (se sensibilização)	
	Educação familiar e da criança sobre sintomas e terapêutica	
Terapêutica das exacerbações	Iniciar salbutamol no domicílio, em câmara expansora [†]	
	Nas exacerbações ligeiras, manter unicamente salbutamol [†]	
	Nas exacerbações moderadas a graves, considerar corticóides sistémicos [‡] restante terapêutica reservada para internamento hospitalar	
Terapêutica de manutenção (a iniciar em consulta de especialidade)	Considerar iniciar se ≥ 3 episódios sazonais ou ≥ 1 episódio moderado a grave [§] , em particular na época sazonal infecciosa ou alérgica (se sensibilização)	Considerar iniciar se sintomas não controlados ou função respiratória alterada, em particular na época sazonal infecciosa ou alérgica (se sensibilização)
	Corticoterapia inalada em baixas doses [¥] em alternativa, antagonista dos leucotrienos	Corticoterapia inalada em baixas doses [¥] ;
	Monitorizar efeitos adversos	
	Avaliar a resposta após 3 meses:	
	- Se houver melhoria, considerar redução gradual ou suspensão, em particular após a época sazonal infecciosa ou alérgica	
	- Se agravamento, considerar associar 2º fármaco (antagonista dos leucotrienos, corticoide inalado), ou aumentar a dose de corticoterapia inalada;	
	Ponderar sempre diagnósticos diferenciais e aderência à terapêutica;	
	referenciar a consulta de especialidade	

*classificação fenotípica não é totalmente consistente: muitos doentes individuais podem não se integrar nas categorias descritas e existe, frequentemente, sobreposição entre fenótipos que podem mudar ao longo do tempo; [†]200-300mcg até 4/4 horas, por períodos de 3 a 5 dias; [‡]prednisolona ou equivalente 1-2 mg/kg/dia, durante 3-5 dias, sem necessidade de desmame; [§]em particular se motivou internamento hospitalar; [¥]equivalente de budesonido 200 a 400mcg/dia

ricular alergia alimentar, é consensual a indicação para evicção alérgica e seguimento seriado.

Intervenções Educativas

Vários estudos mostram que muitas famílias têm um conhecimento limitado e por vezes desadequado sobre como identificar e lidar com os sintomas respiratórios de crianças com sibilância recorrente e asma. Alguns ensaios clínicos efectuados na idade pré-escolar sugerem benefício em intervenções educativas dirigidas às famílias, em particular se continuadas, através de folhetos, pequenos grupos, ou apoio domiciliário.²³ A consulta clínica efectuada por médico e enfermeiro tem esta função e este tipo de intervenção demonstrou eficácia. A informação veiculada deve incluir educação geral sobre a doença, como reconhecer os sinais de agravamento e como iniciar terapêutica em crise. Realça-se a importância de uma “aliança” entre a família, a criança e o médico face às particularidades desta faixa etária.

Intervenções Farmacológicas

1. Tratamento episódico

Broncodilatadores

Os β_2 -agonistas de curta acção permanecem como fármacos de eleição no tratamento episódico, independentemente do fenótipo, com eficácia comprovada e adequado perfil de segurança nesta idade. O salbutamol é o fármaco mais usado, e não há evidência de vantagens clínicas significativas nas alternativas. A via de administração por inalador pressurizado em câmara expansora é clinicamente equivalente ou superior à nebulização e apresenta vantagens práticas, pelo que se recomenda o seu uso preferencial.^{24,25} A nebulização reserva-se para situações de maior gravidade. Existe alguma variabilidade nas recomendações de dosagens; um esquema no domicílio pode iniciar-se com 2 inalações (200 mcg), avaliando-se a resposta na hora seguinte, com atenção aos critérios de gravidade. Em ambiente hospitalar, a abordagem inicial pode incluir 2-4 inalações (200-400 mcg), se necessário repetidos cada 20 minutos durante a primeira hora.⁴

A utilização de brometo de ipratrópio não está muito estudada neste grupo etário, apesar de algum benefício descrito na crise aguda de asma em idade escolar.^{26,27} Tratando-se de um fármaco com poucos efeitos adversos, o seu uso poderá ser considerado em associação com salbutamol nas agudizações moderadas ou graves.¹²

O uso de β_2 -agonistas de longa acção nas exacerbações não está estudado, nem é aconselhado nesta faixa etária.¹²

Corticoesteroides sistémicos

O uso de corticoesteroides sistémicos nas agudizações de asma tem benefício comprovado em vários contextos (domicílio, urgência, internamento) reduzindo sintomas, hospitalizações e recorrências.²⁸⁻³¹ Alguns dos estudos incluíram crianças em idade pré-escolar, possivelmente com sibilância a múltiplos estímulos, mas este subgrupo não foi especificamente estudado. Ensaios clínicos recentes têm questionado esta eficácia na sibilância maioritariamente

induzida por vírus. Panickar *et al* relatam um ensaio clínico em que efectuaram um esquema de 5 dias de prednisolona oral (10 ou 20 mg) contra placebo em crianças entre 1 e 6 anos hospitalizadas com uma agudização ligeira a moderada em contexto de infecção respiratória viral (n=700).³² Não verificaram diferenças significativas em qualquer das medidas, incluindo a duração da hospitalização e escalas de sintomas. Uma revisão sistemática prévia, também não encontrou evidência suportando o uso de corticoesteróides orais iniciados pelos pais, nas exacerbações com sibilância.³³ A estes dados devem acrescentar-se as preocupações quanto ao impacto no crescimento e na mineralização óssea da cortico-terapia oral repetida em crianças com asma.^{34,35} Estes estudos têm aspectos controversos e precisam de ser replicados, mas os resultados aconselham precaução na utilização abusiva dos corticoesteróides nas agudizações ligeiras, em particular na sibilância induzida por vírus. Sugere-se considerar o seu uso em situações clínicas moderadas ou graves.^{1,36}

Corticoesteroides inalados

O papel dos corticoides inalados utilizados de forma episódica no tratamento agudo das exacerbações de asma, em pediatria, não está bem esclarecido, e o mesmo se aplica à sibilância com múltiplos estímulos na faixa etária pré-escolar.^{4,5,7} Os estudos são limitados e heterogéneos, e os custos elevados. Não são claras as vantagens em relação ao uso sistémico, seja iniciando terapêutica de novo ou aumentando a dose de manutenção em crianças já medicadas com corticoesteróides inalados.^{37,38} Estes últimos poderão manter a dose de base durante a agudização.^{4,5,7} Estudos em curso permitirão avaliar melhor eventuais benefícios, e ponderar a relação custo-eficácia.³⁹

Na sibilância induzida por vírus têm sido testadas várias estratégias de terapêutica episódica, com benefício sintomático parcial.⁴⁰ Dois ensaios recentes ilustram porém as limitações destes esquemas. Em 129 crianças com exacerbações moderadas, seguidas durante 2 anos, Ducharme *et al* usaram um esquema precoce com fluticasona em muito altas doses (1.500 mcg/dia) em câmara expansora, iniciada pelos pais aos primeiros sinais de qualquer infecção respiratória, com ou sem sibilância.⁴¹ Esta abordagem intensiva reduziu de forma importante a proporção de crianças submetidas a 1 ou mais tratamentos com corticoesteróides orais de 64% para 39% (NNT 4 crianças [IC 95% 3 a 13] para benefício de uma). Contrapôs-se uma redução estatisticamente significativa do ganho estatural e ponderal (diferença de médias de -0.61 cm de comprimento no grupo de intervenção), e correlacionada com a dose cumulativa. Numa abordagem semelhante, Bacharier *et al* usaram budesonido nebulizado (2 mg/dia durante 7 dias) iniciados pelos pais, com redução de sintomas nas agudizações, mas sem melhoria nas restantes medidas.⁴² Bisgaard *et al* mostraram que o tratamento das exacerbações com budesonido inalado em câmara expansora (400 mcg/dia 15 dias), durante os primeiros 3 anos, não parece reduzir o risco de sintomas persistentes, excluindo um significativo efeito modificador da evolução da doença.⁴³ Os benefícios limitados e os riscos associados limitam a utilização generalizada destes esquemas terapêuticos em qualquer dos fenótipos.

Anti-leucotrienos

O uso de antagonistas dos leucotrienos nas agudizações de asma estabelecida foi inicialmente testado em adultos, em particular para reduzir a doses de corticosteroides.^{44,45} Os estudos não sugerem um benefício significativo em pediatria, incluindo em crianças em idade pré-escolar.⁴⁶⁻⁴⁹ Na sibilância induzida por vírus, o uso isolado de montelucaste foi avaliado contra placebo por Robertson *et al*, num esquema entre 7 a 20 dias de terapêutica iniciada pelos pais para qualquer infecção respiratória.⁵⁰ Registou-se uma redução relativa de 30% nas visitas médicas não-programadas, mas sem alteração significativa de outras medidas, e sem eventos adversos significativos. De referir que este estudo incluía crianças já em idade escolar, e uma maioria com antecedentes de atopia. O ensaio de Bacharier *et al* referido previamente incluía também um grupo com montelucaste intermitente, sendo um dos poucos ensaios comparativos entre as diferentes terapêuticas nesta área.⁴² Os resultados foram semelhantes aos do grupo com corticosteroides, com benefício limitado e restrito aos sintomas durante as crises. A evidência existente é insuficiente para recomendar o uso generalizado destes fármacos em fase aguda. Estão em curso ensaios clínicos de grande dimensão que poderão esclarecer o seu papel exacto neste contexto.³⁶

2. Tratamento de manutenção

Corticoesteroides inalados

Os esquemas de manutenção com corticoesteroides inalados têm benefício comprovado na sibilância recorrente desencadeada por múltiplos estímulos, tanto na redução dos sintomas e das agudizações, como na melhoria da função respiratória.⁵¹ Todos os fármacos actualmente existentes no mercado parecem ter eficácia sobreponível.⁴⁶ O efeito parece ser inferior na idade pré-escolar quando comparado com a resposta na asma em crianças mais velhas, embora exista inconsistência entre estudos e variabilidade individual. A evidência não permite identificar de forma clara a dose com melhor relação benefício-risco, não parecendo existir vantagem em doses elevadas.¹²

A literatura é escassa quanto ao uso de esquemas contínuos na sibilância induzida por vírus. Uma revisão sistemática identificou dois pequenos estudos de qualidade limitada que não mostraram benefício significativo.⁴⁰ Num posterior ensaio de referência PEAK (*Prevention of Early Asthma in Kids*), usou-se uma dose intermédia de 180 mcg/dia de fluticasona contínua, durante 2 anos, em crianças com factores de risco de evolução para asma, com alguma sobreposição de fenótipos mas predomínio de sibilância a vírus. Registou-se uma redução ligeira da proporção de dias sem agudização (93% vs 88%), e no recurso aos corticoesteróides orais nas agudizações (0.6 vs 0.9 tomas por cada ano-criança), com melhoria da função respiratória.⁵² Esta melhoria clínica ligeira não se manteve porém após interromper a terapêutica. A intervenção não pareceu mudar a história natural da doença confirmando resultados de um estudo anterior.⁵³

Os dados do perfil de segurança dos corticoesteroides inalados nesta faixa etária são ainda incompletos e heterogêneos.

Os efeitos adversos mais preocupantes incluem as alterações no crescimento, no metabolismo ósseo e no eixo hipotálamo-hipófise-supra-renal. No ensaio PEAK registou-se uma redução significativa no crescimento estatural no grupo com corticoides inalados (diferença de médias de -1.1 cm), com recuperação parcial após a interrupção da terapêutica.⁵² Os restantes dados provêm de estudos em idades superiores. Doses equivalentes de corticoterapia inalada não parecem alterar a estatura-alvo, e o impacto na mineralização óssea é controverso, sem aparente risco significativo de osteopénia ou fracturas.^{54,55} A supressão sintomática da supra-renal só tem sido observada para doses superiores a 400 mcg/dia de beclometasona ou equivalente.^{12,56} Efeitos adversos locais (e.g. candidíase, rouquidão, cataratas) são raros nesta idade.¹²

Estes resultados obrigam assim à ponderação adequada da utilização a longo-prazo de corticoides inalados. Na sibilância induzida por vírus, a terapêutica reduz os sintomas, particularmente em crianças com factores de risco para asma, mas não parece afectar a evolução da doença. Na sibilância a múltiplos estímulos é importante identificar a dose mínima adequada para controlo da doença, assim como vigiar e actuar perante efeitos adversos a longo prazo.

Anti-leucotrienos

Na asma em idade escolar, a utilização dos antagonistas de leucotrienos é sugerida, em monoterapia ou em associação como alternativas aos esquemas de primeira linha com corticoesteroides inalados.^{4,5,7} O seu papel na sibilância a múltiplos estímulos não está totalmente estabelecido. O uso de montelucaste como monoterapia cujos resultados foram avaliados no ensaio controlado de aprovação para esta indicação e faixa etária (689 crianças) evidenciou uma redução absoluta da proporção de exacerbações tratadas com corticoterapia de 28% para 19% (NNT onze crianças para benefício de uma).⁵⁷ Escasseiam ensaios comparativos que esclareçam o seu papel como monoterapia, ou em associação, nesta faixa etária. A informação, a partir de estudos observacionais, aponta para um bom perfil de segurança, sem efeitos adversos significativos.⁵⁸

Na sibilância induzida por vírus, o ensaio de Bisgaard *et al* seguiu 549 crianças tratadas com montelucaste ou placebo durante 48 semanas, observando-se uma redução relativa de 32% na incidência de agudizações, e absoluta de 20% na proporção de crianças com agudização.⁵⁹ Note-se que parte das crianças incluídas tinham sintomas persistentes. A utilização de montelucaste contínuo, em associação com terapêutica de base durante o período outonal mostrou eficácia apenas no subgrupo de rapazes.⁶⁰ Estes resultados promissores sugerem os anti-leucotrienos como opção válida na sibilância induzida por vírus, mas precisam de ser explorados e replicados.

Broncodilatadores de longa acção

A eficácia e segurança dos β_2 -agonistas de longa acção está pouco estudada na idade pré-pubertária e o seu uso tem sido extrapolado a partir de estudos efectuados em adolescentes e adultos. São consensualmente recomendados em associação com corticoterapia na asma moderada a grave em crianças na idade escolar, apesar de resultados incertos e preocupações de

segurança.^{4,5,7,61,62} Os dados são quase inexistentes em idades inferiores, e as recomendações contraditórias. Admite-se o seu uso em situações graves, em contexto de consulta de especialidade.^{4,5,46}

Outras intervenções

Estudos antigos mostraram benefício parcial do uso de cetotifeno na redução de sintomas de asma, incluindo em crianças na idade pré-escolar e particularmente atópicos.⁶³ Não existe porém evidência da eficácia de outros anti-histamínicos, cromonas ou corticoides nasais na melhoria da sibilância recorrente isolada, e aguardam-se resultados consistentes sobre o uso de imunoterapia.¹² O uso de antibióticos com ação imunomoduladora nas agudizações começa a ser explorado.⁶⁴ Na presença de refluxo gastro-esofágico comprovado, não é claro se o seu tratamento específico tem benefícios nos sintomas de sibilância.¹²

Como administrar?

Nas terapêuticas inaladas, em idade pré-escolar, a preferência vai para os inaladores pressurizados efectuados em câmara expansora, com máscara ou bucal, consoante a idade e a criança. Deve dar-se a devida atenção ao ensino sobre manuseamento e cuidados associados.

Com que esquema?

Não existe evidência clara nesta área, pelo que as recomendações sugerem habitualmente a prática empírica de iniciar uma prova terapêutica de 3 meses, caso se opte por terapêutica corticóide tópica de manutenção. Esse período pode ser iniciado na época sazonal de maior risco, alérgico ou infeccioso, consoante a história individual. Não existe consenso quanto à atitude posterior, em particular após iniciar corticoides inalados. Caso se verifique melhoria clínica, é importante recordar que pode não dever-se exclusivamente à intervenção, mas também à evolução natural da doença. A ERS sugere assim que, nestes casos, se reduza a terapêutica progressivamente.¹² Na ausência de resposta às primeiras intervenções, deve limitar-se a escalada terapêutica, em particular de corticoterapia, e ponderar investigação adicional. Sugere-se então que a criança seja referenciada a um centro com experiência em sibilância recorrente em idade pré-escolar.

Como monitorizar?

Na ausência de instrumentos validados para avaliação de sintomas e de medidas objectivas de uso generalizado, a evolução e a aderência à terapêutica devem ser monitorizadas primariamente pela clínica. A avaliação em consulta deve ter periodicidade regular, tendo em conta a tendência de exacerbação sazonal, e permitindo avaliar a evolução com e sem terapêutica. Os efeitos adversos devem ser cuidadosamente monitorizados, em particular o efeito no crescimento, e permanentemente avaliados o custo-benefício e a aderência da utilização farmacológica. Os estudos da função respiratória desempenham um papel de crescente importância, em contexto de consultas de especialidade.⁶⁵ Outros exames complementares, como marcadores de inflamação, podem ter um papel exploratório na monitorização dos resultados de terapêuticas.⁶⁶

Conclusões

A abordagem terapêutica da sibilância na idade pré-escolar é um desafio clínico de extraordinária complexidade. A diferenciação em diferentes fenótipos sugerem diferentes evoluções e resposta à terapêutica, mas a sua identificação clínica permanece difícil e mutável com a evolução. As vertentes de intervenção são semelhantes às que habitualmente se usam em outras doenças obstrutivas das vias aéreas, mas impõe-se uma adaptação às especificidades clínicas, farmacológicas e prognósticas da idade pré-escolar. As medidas ambientais têm importância reconhecida e os broncodilatadores permanecem basilares na crise aguda. Os riscos e benefícios da corticoterapia, na fase de agudização ou em manutenção, devem ser devidamente ponderados consoante o quadro sintomático, tendo como alternativa para algumas situações os antagonistas dos leucotrienos. Espera-se uma evolução importante da investigação nos próximos anos, que deverá permitir a individualização terapêutica baseada na identificação de marcadores bio-fisiológicos mais específicos.

Referências

1. Bush A. Practice imperfect-treatment for wheezing in preschoolers. *N Engl J Med* 2009;360:409-10.
2. Frey U, von Mutius E. The challenge of managing wheezing in infants. *N Engl J Med* 2009;360:2130-3.
3. Martinez FD. Present and future treatment of asthma in infants and young children. *J Allergy Clin Immunol* 1999;104:169-74.
4. Global Initiative for Asthma. Global Strategy for Asthma Management and Prevention [actualizada: 2010; citada: October 2010]. Acessível em www.ginasthma.org.
5. British Guideline on the Management of Asthma. *Thorax* 2008;63 Suppl 4:iv1-121.
6. Bacharier LB, Boner A, Carlsen KH, Eigenmann PA, Frischer T, Götz M, et al. Diagnosis and treatment of asthma in childhood: a PRACTALL consensus report. *Allergy* 2008;63:5-34.
7. National Heart, Lung and Blood Institute, National Asthma Education and Prevention Program. Expert Panel Report 3: Guidelines for the Diagnosis and Management of Asthma. Bethesda, National Heart, Lung and Blood Institute, 2007.
8. Custovic A, Simpson A, Bardin PG, Le SP. Allergy is an important factor in asthma exacerbation: a pro/con debate. *Respirology* 2010;15:1021-7.
9. Chauillac ES, Silverman M, Zwahlen M, Strippoli MP, Brooke AM, Kuehni AC. The therapy of pre-school wheeze: appropriate and fair? *Pediatr Pulmonol* 2006;41:829-38.
10. Castro-Rodriguez JA, Escribano MA, Garde GJ, Morell Bernabe JJ, Pellegrini BJ, Garcia-Marcos L. How pediatricians in Spain manage the first acute wheezing episode in an atopic infant. Results from the TRAP study. *Allergol Immunopathol (Madr)* 2005;33:317-25.
11. Sampaio I, Constant C, Fernandes RM, Bandeira T, Trindade JC. Fenótipos de sibilância em idade pré-escolar: factores de risco para persistência, orientações para o diagnóstico e utilidade clínica. *Acta Pediatr Port* 2010;41(5):222-9.
12. Brand PL, Baraldi E, Bisgaard H, Boner AL, Castro-Rodriguez JA, Custovic A, et al. Definition, assessment and treatment of wheezing disorders in preschool children: an evidence-based approach. *Eur Respir J* 2008;32:1096-110.

13. Barratt A, Wyer PC, Hatala R, McGinn T, Dans AL, Keitz S *et al*. Tips for learners of evidence-based medicine: 1. Relative risk reduction, absolute risk reduction and number needed to treat. *CMAJ* 2004;171:353-8.
14. Strachan DP, Cook DG. Health effects of passive smoking. 1. Parental smoking and lower respiratory illness in infancy and early childhood. *Thorax* 1997;52:905-14.
15. Strachan DP, Cook DG. Parental smoking and childhood asthma: longitudinal and case-control studies. *Thorax* 1998;53:204-12.
16. Hofhuis W, de Jongste JC, Merkus PJFM. Adverse health effects of prenatal and postnatal tobacco smoke exposure on children. *Arch Dis Child* 2003;88:1086-90.
17. Constant C, Sampaio I, Negreiro F, Aguiar P, Silva A, Salgueiro M, *et al*. Environmental tobacco smoke (ETS) exposure and respiratory morbidity in school age children. *Rev Port Pneumol*. 2011;17:20-6
18. Murray CS, Simpson A, Custovic A. Allergens, viruses, and asthma exacerbations. *Proc Am Thorac Soc* 2004;1:99-104.
19. Lowe LA, Woodcock A, Murray CS, Morris J, Simpson A, Custovic A. Lung function at age 3 years: effect of pet ownership and exposure to indoor allergens. *Arch Pediatr Adolesc Med* 2004;158:996-1001.
20. Rosenstreich DL, Eggleston P, Kattan M, Baker D, Slavin RG, Gergen P *et al*. The role of cockroach allergy and exposure to cockroach allergen in causing morbidity among inner-city children with asthma. *N Engl J Med* 1997;336:1356-63.
21. Gotzsche PC, Johansen HK. House dust mite control measures for asthma. *Cochrane Database Syst Rev* 2008;CD001187.
22. Marinho S, Simpson A, Custovic A. Allergen avoidance in the secondary and tertiary prevention of allergic diseases: does it work? *Prim Care Respir J* 2006;15:152-8.
23. Bravata DM, Gienger AL, Holty JE, Sundaram V, Khazeni N, Wise PH, *et al*. Quality improvement strategies for children with asthma: a systematic review. *Arch Pediatr Adolesc Med* 2009;163:572-81.
24. 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.
25. Cates CJ, Crilly JA, Rowe BH. Holding chambers (spacers) versus nebulisers for beta-agonist treatment of acute asthma. *Cochrane Database Syst Rev* 2006;CD000052.
26. Everard ML, Bara A, Kurian M, Elliott TM, Ducharme F, Mayowe V. Anticholinergic drugs for wheeze in children under the age of two years. *Cochrane Database Syst Rev* 2005;CD001279.
27. Plotnick LH, Ducharme FM. Combined inhaled anticholinergics and beta2-agonists for initial treatment of acute asthma in children. *Cochrane Database Syst Rev* 2000;CD000060.
28. Rowe BH, Spooner CH, Ducharme FM, Bretzlaff JA, Bota GW. Corticosteroids for preventing relapse following acute exacerbations of asthma. *Cochrane Database Syst Rev* 2007;CD000195.
29. Rowe BH, Spooner C, Ducharme FM, Bretzlaff JA, Bota GW. Early emergency department treatment of acute asthma with systemic corticosteroids. *Cochrane Database Syst Rev* 2001;CD002178.
30. Smith M, Iqbal S, Elliott TM, Everard M, Rowe BH. Corticosteroids for hospitalised children with acute asthma. *Cochrane Database Syst Rev* 2003;CD002886.
31. Vuillermin PJ, Robertson CF, Carlin JB, Brennan SL, Biscan MI, South M. Parent initiated prednisolone for acute asthma in children of school age: randomised controlled crossover trial. *BMJ* 2010;340:c843.
32. Panickar J, Lakhanpaul M, Lambert PC, Kenia P, Stephenson T, Smyth A, *et al*. Oral prednisolone for preschool children with acute virus-induced wheezing. *N Engl J Med* 2009;360:329-38.
33. Vuillermin P, South M, Robertson C. Parent-initiated oral corticosteroid therapy for intermittent wheezing illnesses in children. *Cochrane Database Syst Rev* 2006;3:CD005311.
34. Kelly HW, Van Natta ML, Covar RA, Tonascia J, Green RP, Strunk RC, for the CAMP Research Group. 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-e61.
35. Holm IA. Do short courses of oral corticosteroids and use of inhaled corticosteroids affect bone health in children? *Nat Clin Pract End Met* 2009;5:132-3.
36. Grigg J. Role of systemic steroids in acute preschool wheeze. *Arch Dis Child* 2010;95:491-2.
37. Edmonds ML, Camargo CA, Saunders LD, Brenner BE, Rowe BH. Inhaled steroids in acute asthma following emergency department discharge. *Cochrane Database Syst Rev* 2000;CD002316.
38. Edmonds ML, Camargo CA, Jr., Pollack CV, Jr., Rowe BH. Early use of inhaled corticosteroids in the emergency department treatment of acute asthma. *Cochrane Database Syst Rev* 2003;CD002308.
39. Martinez FD. Managing Childhood Asthma: Challenge of Preventing Exacerbations. *Pediatrics* 2009;123:S146-S150.
40. McKean M, Ducharme F. Inhaled steroids for episodic viral wheeze of childhood. *Cochrane Database Syst Rev* 2000;CD001107.
41. Ducharme FM, Lemire C, Noya FJ, Davis GM, Alos N, Leblond H, *et al*. Preemptive use of high-dose fluticasone for virus-induced wheezing in young children. *N Engl J Med* 2009;360:339-53.
42. Bacharier LB, Phillips BR, Zeiger RS, Szefer SJ, Martinez FD, Lemanske RF Jr, *et al*. Episodic use of an inhaled corticosteroid or leukotriene receptor antagonist in preschool children with moderate-to-severe intermittent wheezing. *J Allergy Clin Immunol* 2008;122:1127-35.
43. Bisgaard H, Hermansen MN, Loland L, Halkjaer LB, Buchvald F. Intermittent inhaled corticosteroids in infants with episodic wheezing. *N Engl J Med* 2006;354:1998-2005.
44. Camargo CA, Jr., Gurner DM, Smithline HA, Chapela R, Fabbri LM, Green SA, *et al*. A randomized placebo-controlled study of intravenous montelukast for the treatment of acute asthma. *J Allergy Clin Immunol* 2010;125:374-80.
45. Camargo CA, Jr., Smithline HA, Malice MP, Green SA, Reiss TF. A randomized controlled trial of intravenous montelukast in acute asthma. *Am J Respir Crit Care Med* 2003;167:528-33.
46. Kovesi T, Schuh S, Spier S, Berube D, Carr S, Watson W, *et al*. Achieving control of asthma in preschoolers. *CMAJ* 2010;182:E172-E183.
47. Harmanci K, Bakirtas A, Turktas I, Degim T. Oral montelukast treatment of preschool-aged children with acute asthma. *Ann Allergy Asthma Immunol* 2006;96:731-5.
48. Morris CR, Becker AB, Pinheiro A, Massaad R, Green SA, Smugar SS, *et al*. A randomized, placebo-controlled study of intravenous montelukast in children with acute asthma. *Ann Allergy Asthma Immunol* 2010;104:161-71.
49. Schuh S, Willan AR, Stephens D, Dick PT, Coates A. Can montelukast shorten prednisolone therapy in children with mild to moderate acute asthma? A randomized controlled trial. *J Pediatr* 2009;155:795-800.
50. Robertson CF, Price D, Henry R, Mellis C, Glasgow N, Fitzgerald D, *et al*. Short-course montelukast for intermittent asthma in children: a randomized controlled trial. *Am J Respir Crit Care Med* 2007;175:323-9.
51. Castro-Rodriguez JA, Rodrigo GJ. Efficacy of inhaled corticosteroids in infants and preschoolers with recurrent wheezing and asthma: a systematic review with meta-analysis. *Pediatrics* 2009;123:e519-e525.

52. Guilbert TW, Morgan WJ, Zeiger RS, Mauger DT, Boehmer SJ, Szeffler SJ, et al. Long-term inhaled corticosteroids in preschool children at high risk for asthma. *N Engl J Med* 2006;354:1985-97.
53. Murray CS, Woodcock A, Langley SJ, Morris J, Custovic A. Secondary prevention of asthma by the use of Inhaled Fluticasone propionate in Wheezy Infants (IFWIN): double-blind, randomised, controlled study. *Lancet* 2006;368:754-62.
54. Kelly HW, Van Natta ML, Covar RA, Tonascia J, Green RP, Strunk RC. 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-e61.
55. Pedersen S. Clinical safety of inhaled corticosteroids for asthma in children: an update of long-term trials. *Drug Saf* 2006;29:599-612.
56. Zollner EW. Hypothalamic-pituitary-adrenal axis suppression in asthmatic children on inhaled corticosteroids (Part 2)—the risk as determined by gold standard adrenal function tests: a systematic review. *Pediatr Allergy Immunol* 2007;18:469-74.
57. 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.
58. Bisgaard H, Skoner D, Boza ML et al. Safety and tolerability of montelukast in placebo-controlled pediatric studies and their open-label extensions. *Pediatr Pulmonol* 2009;44:568-79.
59. Bisgaard H, Zielen S, Garcia-Garcia ML, Tozzi CA, Newcomb K, Reiss TF, 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.
60. Johnston NW, Mandhane PJ, Dai J, Duncan JM, Greene JM, et al. Attenuation of the September Epidemic of Asthma Exacerbations in Children: A Randomized, Controlled Trial of Montelukast Added to Usual Therapy. *Pediatrics* 2007;120:e702-e712.
61. Ducharme FM, Ni CM, Greenstone I, Lasserson TJ. Addition of long-acting beta2-agonists to inhaled steroids versus higher dose inhaled steroids in adults and children with persistent asthma. *Cochrane Database Syst Rev* 2010;4:CD005533.
62. Ducharme FM, Ni CM, Greenstone I, Lasserson TJ. Addition of long-acting beta2-agonists to inhaled corticosteroids versus same dose inhaled corticosteroids for chronic asthma in adults and children. *Cochrane Database Syst Rev* 2010;5:CD005535.
63. Schwarzer G, Bassler D, Mitra A, Ducharme FM, Forster J. Ketotifen alone or as additional medication for long-term control of asthma and wheeze in children. *Cochrane Database Syst Rev* 2004;CD001384.
64. Fonseca-Aten M, Okada PJ, Bowlware KL, Chavez-Bueno S, Mejias A, Rios AM, et al. Effect of clarithromycin on cytokines and chemokines in children with an acute exacerbation of recurrent wheezing: a double-blind, randomized, placebo-controlled trial. *Ann Allergy Asthma Immunol* 2006;97:457-63.
65. Sonnappa S, Bastardo CM, Wade A, Saglani S, McKenzie SA, Bush A, et al. Symptom-pattern phenotype and pulmonary function in preschool wheezers. *J Allergy Clin Immunol* 2010;126:519-26.
66. Saglani S, Bush A. Asthma in preschool children: the next challenge. *Curr Opin Allergy Clin Immunol* 2009;9:141-5.