

# Terapêutica Combinada Inalatória com Anticolinérgicos e Beta2-Agonistas de Curta Ação no Tratamento Inicial da Asma Aguda em Crianças

## Combined Inhaled Anticholinergics and Short-Acting Beta2-Agonists for Initial Treatment of Acute Asthma in Children

Manuel Ferreira-Magalhães<sup>1,2,3,4</sup>, Ricardo M Fernandes<sup>5,6,7</sup>, João A Fonseca<sup>2,4,8</sup>

1. Serviço de Pediatria, Hospital Pediátrico Integrado, Centro Hospitalar S. João, Porto, Portugal
2. CINTESIS – Centro de Investigação em Tecnologias e Sistemas de Informação em Saúde, Faculdade de Medicina, Universidade do Porto, Porto, Portugal
3. Departamento de Pediatria, Faculdade de Medicina, Universidade do Porto, Porto, Portugal
4. Centro Colaborador Português da Rede Cochrane Iberoamericana, Cochrane Portugal, Unidade do Porto, Porto, Portugal
5. Departamento de Pediatria, Hospital Santa Maria, Centro Hospitalar Lisboa Norte, Centro Académico de Medicina de Lisboa, Lisboa, Portugal
6. Unidade de Farmacologia Clínica, Instituto de Medicina Molecular, Faculdade de Medicina, Universidade de Lisboa, Lisboa, Portugal
7. Centro Colaborador Português da Rede Cochrane Iberoamericana, Cochrane Portugal, Lisboa, Portugal
8. Unidade de Imunoalergologia, Hospital & Instituto CUF Porto, Porto, Portugal

Acta Paediatr Port 2015;46:423-6

### Introdução

A asma é causada por inflamação das vias aéreas, com edema da mucosa, hipersecreção brônquica e broncoconstricção, originando sintomas de sibilância, dispneia e tosse.<sup>1</sup>

A inflamação pode, na maioria dos casos, ser controlada com a utilização regular de corticoesteroides inalados. As agudizações são tratadas com broncodilatadores inalados ou nebulizados. Os beta<sub>2</sub>-agonistas de curta ação, como o salbutamol, são os mais eficazes na resolução da broncoconstricção aguda, com um início de ação muito curto e um efeito broncodilatador marcado.<sup>2</sup> Os anticolinérgicos de curta ação, como o brometo de ipratrópio, apesar de terem um início de ação mais lento e um menor efeito broncodilatador, reduzem o tónus broncomotor colinérgico e têm efeito na redução do edema e da hipersecreção.<sup>3</sup>

A utilização combinada de beta<sub>2</sub>-agonistas de curta ação e anticolinérgicos pode ter efeitos sinérgicos na broncodilatação, prolongando também o seu efeito. No entanto, a pertinência da sua utilização e esquema de administração não estão inequivocamente esclarecidos.

### Objetivos

Neste “Cochrane Corner” apresentam-se e comentam-se os resultados da atualização de uma revisão sistemática da *Cochrane Database of Systematic Reviews*,<sup>4</sup> que teve como objetivo sumarizar e atualizar a evidência existente sobre o efeito da associação de anticolinérgicos aos beta<sub>2</sub>-agonistas de curta ação em crianças com agudizações de asma, em contexto de serviço de urgência (SU).

### Métodos

Foi realizada uma atualização da revisão publicada em 2000, através de uma pesquisa bibliográfica padronizada na MEDLINE, EMBASE, CINAHL, *Cochrane Airways Group Register of Trials*, assim como, através de contactos com especialistas e companhias farmacêuticas.

Foram incluídos todos os ensaios clínicos aleatorizados e controlados realizados em contexto de SU que comparassem a utilização de anticolinérgico e beta<sub>2</sub>-agonista de curta ação combinados *versus* a utilização de beta<sub>2</sub>-agonista de curta ação isolado no tratamento de uma agudização de asma em crianças com idades entre 18 meses e 18 anos.

O *outcome* principal considerado foi a proporção de crianças com necessidade de internamento. Os *outcomes* secundários considerados foram as alterações no volume expiratório forçado no primeiro segundo (FEV1), nas pontuações de escalas clínicas de gravidade e na saturação periférica de oxigénio (SpO<sub>2</sub>) (limiar usado: 95%) aos 60 e 120 minutos pós terapêutica, assim como, a necessidade de repetição de terapêutica broncodilatadora ou corticoesteroides sistémicos. Foram também avaliados os efeitos adversos (náuseas, vômitos e tremores) e a taxa de retorno ao SU por agravamento no mesmo episódio.

Avaliou-se o risco de viés dos estudos incluídos pelo *Cochrane Risk of Bias Tool*, a heterogeneidade dos resultados pela medida de inconsistência (I<sup>2</sup>) e a qualidade de evidência para o *outcome* principal através sistema GRADE. Foram utilizadas diferentes medidas de efeito, de acordo com o tipo de *outcomes*: diferença média (MD) ou diferença entre médias padronizadas (SMD) para variáveis contínuas; risco relativo (RR) e número necessário tratar para um efeito benéfico (NNTb) para variáveis dicotómicas, utilizando o modelo de efeitos

fixos. Os resultados foram apresentados com intervalos de confiança a 95% (IC95%).

Foi realizada uma análise de subgrupos de acordo com:

- 1) Dose e frequência de administração do anticolinérgico, nomeadamente “protocolo de dose única” (dose única de anticolinérgico e múltiplas doses de beta<sub>2</sub>-agonistas de curta ação), “protocolo de dose múltipla fixa” (anticolinérgico em intervalos fixos) e “protocolo de dose múltipla flexível” (anticolinérgico e beta<sub>2</sub>-agonistas de curta ação em todas as inalações, de acordo com a necessidade de cada participante);
- 2) Gravidade da agudização, avaliada pela função pulmonar e *score* clínico inicial, ou pela proporção de internamentos no grupo de controlo;
- 3) Utilização de corticoesteroides sistémicos.

## Resultados

Na Tabela 1 estão sumariados os resultados desta revisão. Foram incluídos 20 ensaios clínicos, com 24 comparações de intervenções estudadas, que incluíram 2697 crianças aleatorizadas com idades entre 18 meses e 18 anos. A maioria dos estudos incluiu participantes com agudizações moderadas ou graves. Com exceção de um estudo, todos utilizaram brometo de ipratrópio como anticolinérgico.

### Internamentos

A qualidade de evidência dos estudos incluídos que reportaram este *outcome* foi alta. A utilização de anticolinérgicos com beta<sub>2</sub>-agonistas de curta ação demonstrou uma diminuição significativa dos internamentos, quando comparados com beta<sub>2</sub>-agonistas de curta ação isolados (RR 0,73; IC95% 0,63 a 0,85), com um NNTb de 16 crianças (IC95% 12 a 18).

Não foram identificadas diferenças estatisticamente significativas para este *outcome* entre os diferentes subgrupos descritos nos métodos. No entanto, os estudos em que se utilizou um “protocolo de dose múltipla fixa” e aqueles que incluíram crianças com agudizações moderadas-graves ou graves foram os únicos em que se demonstrou uma redução significativa no risco de internamento (Tabela 1)

### Outcomes secundários

Nos estudos com terapêutica combinada verificou-se uma melhoria no *score* clínico aos 120 minutos (SMD -0,23; IC95% -0,42 a -0,04), uma melhoria na SpO<sub>2</sub> aos 60 minutos (RR 0,73; IC95% 0,55 a 0,97) e uma redução na necessidade de terapêutica broncodilatadora adicional (RR 0,87; IC95% 0,79 a 0,97), quando comparados com uso de beta<sub>2</sub>-agonistas de curta ação isolados. Registou-se igualmente melhoria significativa do FEV1 nos estudos em que se realizou espirometria.

Tabela 1. Anticolinérgicos e beta<sub>2</sub>-agonistas de curta ação versus beta<sub>2</sub>-agonistas de curta ação isolados: seleção de *outcomes*, subgrupos e efeitos adversos<sup>a</sup> (adaptado)

Outcome	Participantes (estudos)	Risco relativo (IC95%)
<b>Internamento</b>	2497 (19)	0,73 (0,63 a 0,85)*
Subgrupo: esquema terapêutico		
Dose única	419 (3)	0,84 (0,56 a 1,26)
Dose múltipla fixa	1998 (15)	0,72 (0,61 a 0,84)*
Dose múltipla flexível	80 (1)	†
Subgrupo: gravidade da agudização		
Grave	1188 (8)	0,73 (0,61 a 0,87)*
Moderada-grave	371 (4)	0,60 (0,41 a 0,89)*
Moderada	463 (3)	0,77 (0,49 a 1,22)
Ligeira-moderada	358 (2)	0,87 (0,52 a 1,47)
Ligeira	117 (1)	1,47 (0,42 a 4,79)
<b>Necessidade de repetição de broncodilatador após protocolo</b>	1074 (9)	0,87 (0,79 a 0,97)*
<b>SpO<sub>2</sub> &lt; 95% aos 60 minutos</b>	416 (2)	0,73 (0,55 a 0,97)*
<b>Efeitos adversos</b>		
Tremores	524 (9)	0,69 (0,51 a 0,93)*
Náuseas	757 (7)	0,60 (0,38 a 0,95)*
<b>Retorno ao SU</b>	1389 (10)	1,07 (0,68 a 1,68)

IC95% - intervalo de confiança a 95%; SpO<sub>2</sub>-saturação periférica de oxigénio; SU - serviço de urgência.

\*Favorece a terapêutica combinada.

†Sem internamentos em ambos os grupos.

Os eventos adversos reportados incluíram tremores, náuseas e vômitos, tendo havido uma redução significativa dos primeiros dois com a utilização da associação com anticolinérgico; não houve diferenças estatisticamente significativas nas taxas de retorno ao SU (Tabela 1).

## Conclusões

Em crianças com agudizações de asma observadas em SU, a terapêutica inalada combinada com beta<sub>2</sub>-agonistas de curta ação e anticolinérgico demonstrou uma eficácia consistente na redução do número de internamentos, na melhoria do *score* clínico, no aumento da SpO<sub>2</sub> e na redução de terapêutica broncodilatadora adicional, quando comparada com uso de beta<sub>2</sub>-agonistas de curta ação isolados. Foi também demonstrada uma redução nos efeitos adversos, como tremores e náuseas.

## Comentários

A presente revisão<sup>4</sup> suporta os benefícios da utilização da terapêutica inalada com anticolinérgico associado a beta<sub>2</sub>-agonista de curta ação na agudização de asma em crianças, num determinado contexto de gravidade e tipo/duração de esquema terapêutico. As recentes recomendações da *Global Initiative for Asthma* (GINA)<sup>1</sup> e da *British Thoracic Society*<sup>5</sup> advogam a utilização de beta<sub>2</sub>-agonistas de curta ação e brometo de ipratrópio em crianças com agudizações moderadas-graves que se apresentam num serviço de atendimento urgente, durante a primeira e segunda horas de tratamento, com inalações a cada 20 minutos, não recomendando a sua utilização posterior. Estas linhas orientadoras estão também referidas no documento nacional “Manual para a abordagem de sibilância e asma em idade pediátrica”.<sup>6</sup> Apesar da inexistência de estudos de custo-efetividade, os benefícios clínicos demonstrados, aliados ao baixo custo do brometo de ipratrópio em Portugal (principalmente da solução pressurizada para inalação), reforçam a vantagem deste tipo de utilização.

No entanto, devido às limitações metodológicas dos estudos primários, não foi possível concluir inequivocamente sobre a real diferença de magnitude de efeito com os vários esquemas e doses de anticolinérgico. Os dados existentes até à data não permitem recomendar a utilização mais prolongada de anticolinérgico, nomeadamente no domicílio e/ou internamento.<sup>7</sup> Também a escolha do método de administração mais adequado para o anticolinérgico carece de evidência definitiva; no entanto, conforme descrito para os beta<sub>2</sub>-agonistas

de curta ação,<sup>8</sup> a utilização de câmara expansora pode ser vantajosa na maioria dos casos para agudizações ligeiras a moderadas. Adicionalmente, não há dados que apontem para o benefício desta associação de broncodilatadores em tipos de apresentação ou fenótipos específicos de asma aguda (por exemplo, a tosse espasmodica), tendo a sua utilização sido testada para todas as apresentações e de acordo com o acima descrito. De salientar que a utilização isolada de anticolinérgicos não está recomendada em crianças com agudizações de asma.<sup>9</sup> Por fim, a redução de tremores e náuseas após a terapêutica inalada com beta<sub>2</sub>-agonistas de curta ação deve-se, possivelmente, a uma interação benéfica com o anticolinérgico, pois a dose do primeiro foi sempre igual nos grupos de controlo e de intervenção em todos os estudos incluídos na presente revisão.

**Palavras-chave:** Agonistas Beta-Adrenérgicos/uso diagnóstico; Antagonistas Colinérgicos/uso diagnóstico; Asma/terapia; Doença Aguda; Revisão Sistemática

**Keywords:** Acute Disease; Adrenergic Beta-Agonists/therapeutic use; Asthma/drug therapy; Cholinergic Antagonists/therapeutic use; Systematic Review

### Conflitos de Interesse

Os autores declaram a inexistência de conflitos de interesse na realização do presente trabalho.

### Fontes de Financiamento

Não existiram fontes externas de financiamento para a realização deste artigo.

### Proteção de Pessoas e Animais

Os autores declaram que os procedimentos seguidos estavam de acordo com os regulamentos estabelecidos pelos responsáveis da Comissão de Investigação Clínica e Ética e de acordo com a Declaração de Helsínquia da Associação Médica Mundial.

### Confidencialidade dos Dados

Os autores declaram ter seguido os protocolos do seu centro de trabalho acerca da publicação dos dados de doentes.

### Correspondência

Manuel Ferreira de Magalhães  
ferreirademagalhaes@gmail.com

**Recebido:** 11/07/2015

**Aceite:** 20/07/2015

## Referências

1. Global Initiative for Asthma. Global strategy for asthma management and prevention 2015 [consultado em 10 de junho de 2015]. Disponível em <http://www.ginasthma.org>.
2. Johnson M. Beta<sub>2</sub>-adrenoceptors: Mechanisms of action of beta<sub>2</sub>-agonists. *Paediatr Respir Rev* 2001;2:57-62.
3. Jones CA, Madison JM, Tom-Moy M, Brown JK. Muscarinic cholinergic inhibition of adenylate cyclase in airway smooth muscle. *Am J Physiol* 1987;253:C97-104.
4. Griffiths B, Ducharme FM. Combined inhaled anticholinergics and short-acting beta<sub>2</sub>-agonists for initial treatment of acute asthma in children. *Cochrane Database Syst Rev* 2013;8:CD000060.
5. British Thoracic Society, Scottish Intercollegiate Guidelines Network. British guideline on the management of asthma. A national clinical guideline [consultado em 10 de julho de 2015]. Disponível em <http://sign.ac.uk>
6. Pinto JR, Silva IC. Manual para a abordagem de sibilância e asma em idade pediátrica. Lisboa: Direção Geral da Saúde; 2014.
7. Vézina K, Chauhan BF, Ducharme FM. Inhaled anticholinergics and short-acting beta<sub>2</sub>-agonists versus short-acting beta<sub>2</sub>-agonists alone for children with acute asthma in hospital. *Cochrane Database Syst Rev* 2014;7: CD010283.
8. Cates CJ, Welsh EJ, Rowe BH. Holding chambers (spacers) versus nebulisers for beta-agonist treatment of acute asthma. *Cochrane Database Syst Rev* 2013;9:CD000052.
9. Teoh L, Cates CJ, Hurwitz M, Acworth JP, van Asperen P, Chang AB. Anticholinergic therapy for acute asthma in children. *Cochrane Database Syst Rev* 2012;4:CD003797.