

# **Combinação beclometasona + salbutamol**

**Crise de sibilância: apenas beta-2 ou  
corticoide inalatório associado?**

**Eis a questão**

**Raul Emrich Melo**



**Raul Emrich Melo**  
**CRM 63726**

Mestre e doutor pela disciplina de  
Alergia da Universidade Federal  
de São Paulo (Unifesp)  
Pesquisador associado da Unifesp  
Autor de "História e Alergia" (Via Lettera)

## **Crise de sibilância: apenas beta-2 ou corticoide inalatório associado? Eis a questão**

Luiz Carlos dos Santos nasceu no morro do Estácio, Rio de Janeiro, em 1951. Seu pai tinha o sonho de que o único filho homem fizesse faculdade. O tempo passou. Luiz adotou a música, o sobrenome Melodia e o Brasil, apesar de perder um doutor, ganhou versos de um mestre. Na música que abre Pérola Negra, seu disco de estreia, de 1973, ele cantou: "secam e curam minha bronquite algumas gotas de hortelã...".

Não é à toa que boa parte da população, assim como o cantor do Estácio, tem recorrido a formas de terapia não comprovadas. Preço de remédios, desvalorização da consulta clínica e preconceito em relação à medicina tradicional (que não consegue curar muitas doenças) formam um amálgama que parece não ter solução. Não só no Brasil. Em estudo da Universidade do Texas, por exemplo, 81% dos pais usavam ao menos uma forma de terapia complementar ou alternativa para os filhos asmáticos<sup>1</sup>.

Seria mais simples se os próprios médicos entrassem em acordo. Fitoterápicos e drogas de pouca eficácia frequentam o receituário e parecem inofensivos como a hortelã. Por outro lado, o mesmo não pode ser dito em relação à história dos broncodilatadores. O aumento da mortalidade, notado na década de 1960, desencadeou uma maré de desconfiança, principalmente devida ao isoproterenol<sup>2</sup>. Na Nova Zelândia, a conclusão de que as mortes associadas ao fenoterol eram de origem cardíaca<sup>3</sup> pode até ser considerada um exagero, vista pela perspectiva atual, mas tremores e taquicardias alimentam, até hoje, o receio dos pacientes em relação a medicações potencialmente "viciantes". Esses fatores dificultam a prescrição de medicações mais eficazes e o aumento da dosagem, caso necessários.

O arsenal terapêutico nunca foi tão extenso, mas uma enormidade de pacientes não tem seus sintomas controlados<sup>4</sup>. Em que estamos errando?

Recentemente avalei uma criança de quase dois anos de idade com histórico de três internações por pneumonia. Desde os seis meses, quando desmamou, começou a apresentar crises frequentes de "chiado", associadas a quadros febris. A cintilografia para refluxo gastroesofágico foi positiva; dessa forma se iniciou o tratamento com a dupla domperidona/ranitidina. O corticoide inalado que usava diariamente tinha sido trocado, havia dois meses, pela associação salmeterol/fluticasona, e o leite de vaca suspenso (o irmão mais velho tivera até sangramento intestinal, antes de melhorar com um hidrolisado proteico).

Para o tratamento das crises, utilizava-se a prednisolona oral por sete dias, associada à nebulização com fenoterol/brometo de ipratrópio e, eventualmente, salbutamol em aerossol na máscara.

A descrição sugere uma abordagem irretocável, não? Diagnósticos que parecem adequados, medicação de primeira linha e a sensação de que os remédios estavam realmente sendo ministrados à criança. Mas o pedido de avaliação trazia a angústia de uma família que continuava a presenciar crises intensas de sibilância e o uso de antibióticos a cada episódio de febre. Ou seja, a eficácia da profilaxia proposta

era quase nula. Pergunto: o que precisa ser mudado? Talvez seja melhor “desconstruir” a história relatada para analisarmos se algum aspecto apresenta indício de inconsistência.

Inicialmente, vamos lançar um olhar crítico sobre os diagnósticos de pneumonia. É verdade que os pais podem eventualmente colaborar mais e questionar menos uma internação do filho quando a palavra pneumonia é mencionada. Afinal, mesmo após o surgimento dos antibióticos, as infecções continuam a fazer parte de nossos medos. Ficaram para trás as fobias de bruxas, diabos e lobos famintos que atacavam os vilarejos da Idade Média. Só uma cultura residual permaneceu em exemplos como nos contos de fadas e na poesia de Luiz Melodia (“vamos passear na praça enquanto o lobo não vem...”).

Mas o medo familiar de uma nova pneumonia, além da dificuldade em precisar a extensão do evento anterior, pressiona o médico socorrista a repetir o raio X. O problema é que a radiografia de tórax frequentemente se mostrará alterada durante uma crise de asma; atelectasias, aumento da trama e borramento parcial do contorno cardíaco podem ser resultado do aumento de secreção e edema da mucosa, fato potencializado pela ação do vírus (Figuras 1 e 2). Portanto não deve ser solicitado raio X em uma crise de sibilância, a menos que exista indício de doença parenquimatosa ou ausência de melhora com a abordagem inicial<sup>5,6</sup>. Pneumotórax e pneumomediastino, complicações raras, mesmo em pacientes adultos e jovens, são benignos quando há bom estado geral<sup>7</sup>. Em crianças, os pediatras há muito já sabem que o principal sinal de tranquilidade é a sensação de bem-estar e a predisposição em retomar o ato de brincar. A mãe de nossa paciente, como tantas outras, ficou surpresa em ouvir minha interpretação de que as decisões sobre as internações seguramente tinham sido pautadas no desconforto respiratório e não no receio de uma infecção grave. Aliás, os hemogramas mostravam predomínio de linfócitos e monócitos. Por outro lado, deixei bem claro que o raciocínio é tremendamente facilitado quando analisamos o ocorrido retrospectivamente.

Mais uma surpresa: o diagnóstico de doença do refluxo gastroesofágico não correspondia ao quadro clínico. Todos os episódios de obstrução brônquica relatados foram acompanhados por febre. Melhor seria dizer que o quadro asma-like se seguiu às infecções virais. Sabe-se que a pesquisa do refluxo tem muitas limitações nos primeiros anos de vida da criança; falsos positivos são comuns e a possível relação causal não se observa em quadros de

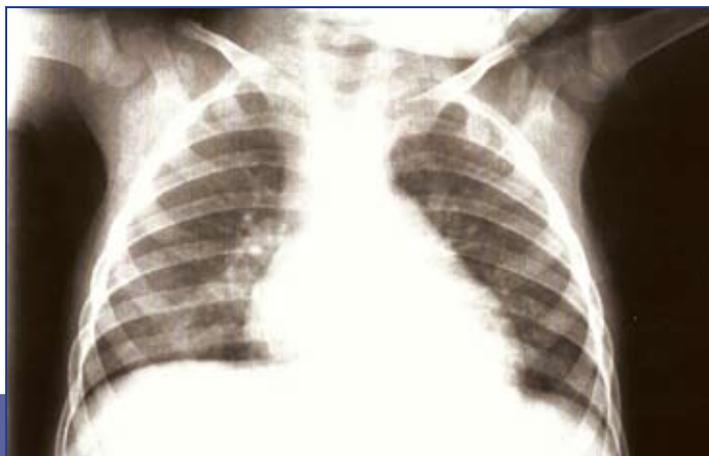
asma induzida por vírus<sup>8</sup>. Para encerrar a questão, a mãe relatava que, de fato, as crises não deram trégua nos meses em que foram ministradas as drogas antirrefluxo.

A suspensão do leite de vaca não trouxe impacto diferente. Sugestionada pela experiência marcante do filho maior, a orientação de troca do leite para a fórmula de soja foi prontamente seguida. Pode-se argumentar que o aleitamento tem um papel de prevenção no aparecimento da alergia<sup>9</sup>. No entanto, alergia ao leite de vaca não produz, como regra, sintomas exclusivamente respiratórios<sup>10</sup>. Os exames negativos para a pesquisa de IgE total e IgE específica das várias proteínas do leite (em mais de uma ocasião, com a utilização do ImmunoCap) e a frustração em relação aos resultados da exclusão alimentar não tinham sido suficientes para a mudança na conduta alimentar.

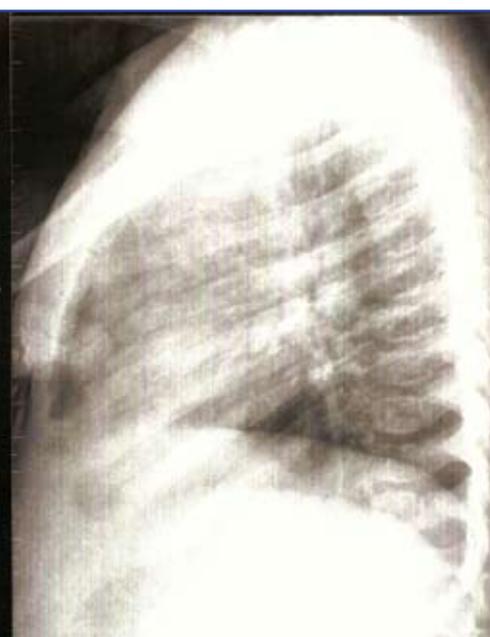
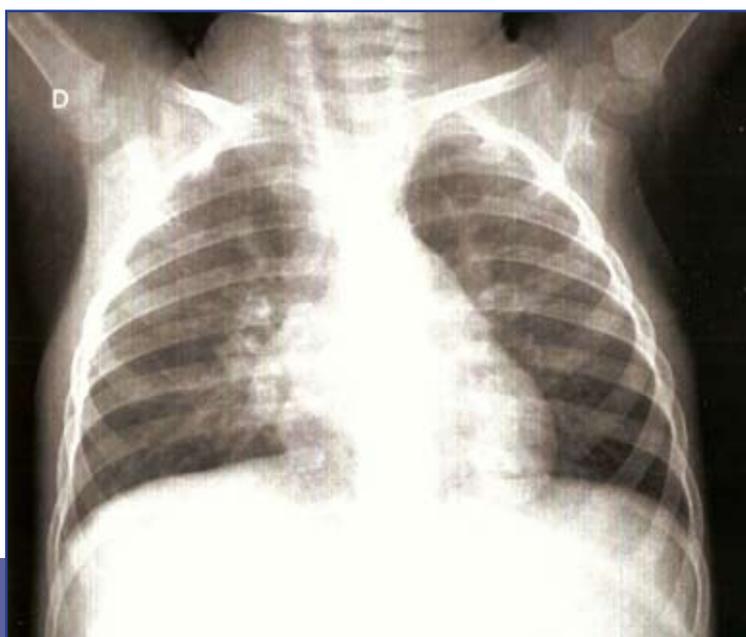
Montelucaste poderia ser uma eficaz profilaxia nesse caso, mas já havia sido tentado. Seis meses sem resultado animador foram mais do que as seis a oito semanas necessárias para avaliarmos um possível fenótipo respondedor a esse grupo terapêutico. Em aproximadamente 25% das vezes, o antagonista de leucotrienos não será útil. Quando desencadeamos 22 pacientes asmáticos em bicicleta ergométrica, na disciplina de Alergia da Universidade Federal de São Paulo (Unifesp), observamos que cinco deles apresentaram resultados semelhantes com o uso do placebo<sup>11</sup>.

Analisando a medicação inalada, podemos afirmar que não há embasamento acadêmico para a prescrição da associação salmeterol/fluticasona em crianças com menos de quatro anos de idade. Esta é uma decisão temerária para um profissional que não esgotou todas as opções terapêuticas e não está ancorado em diretrizes de amplo conhecimento. Ao menor sinal de efeito adverso, o médico poderá ser interpelado negativamente. Some-se a isso o fato de o paciente estar exposto a uma forma de tratamento que não teve a segurança plenamente estabelecida nessa faixa etária.

Também pode ser questionada a eficácia do tratamento preventivo prescrito no que diz respeito à dosagem, equivalentes a 200 mcg diários de beclometasona<sup>4</sup>. É razoável que esta seja uma prescrição inicial no acompanhamento da criança que sibila intermitentemente, mas a dose terá de ser incrementada se o controle não estiver sendo atingido. Seguindo esse raciocínio, poderíamos prescrever 500 a 1.000 µg por dia para, posteriormente, diminuir a dose, conforme o espaçamento das crises. Metanálise da Fundação Cochrane considerou



**Figura 1:** Radiografia em vigência de crise de sibilância com possível imagem de atelectasia – opacificação de segmento do lobo médio. Criança com 1 ano e 4 meses de idade, já sem febre, antes de iniciar antibioticoterapia.



**Figura 2:** Radiografia com borramento do contorno cardíaco à direita. Criança com 1 ano e 5 meses de idade, em nova de crise de sibilância.

que apenas altas doses de corticoide inalado poderiam resultar em alguma prevenção dos quadros de sibilos induzidos por vírus<sup>12</sup>.

Por outro lado, pode-se argumentar que o ponto-chave, no caso em questão, recai na seguinte pergunta: há ou não há inflamação persistente? A inflamação crônica faz parte do quadro de asma, mesmo se seus sintomas são esporádicos. Paralelamente, “inflamação” nos remete à origem latina da palavra: *inflammatio*, flama, pegar fogo. Em trabalho recente que apresentamos no Congresso Brasileiro de Alergia, por exemplo, medimos a temperatura do ar exalado em adolescentes e adultos asmáticos. Quanto mais “inflamada” a via respiratória (ou seja, com mais crises), maior a temperatura medida<sup>13</sup>. No entanto, o quadro transitório de sibilância induzida por vírus (classificado como sibilante transitório pelo grupo Tucson<sup>14</sup>) pode evidenciar um fenótipo em que não há inflamação crônica alérgica e, dessa forma, não responder à profilaxia com corticoide inalado prolongado em dose baixa ou moderada<sup>15</sup>. Neste caso, como recomendam Naspitz e Cropp<sup>16</sup>, em artigo no periódico *Pediatric Pulmonology*, a melhor abordagem incluiria o uso do corticosteroide desde o início dos sintomas. No caso do corticoide oral, indicado quando os sintomas são mais intensos, retirada rápida após três a cinco dias. Em relação ao inalado, manutenção até o completo desaparecimento dos sintomas, sempre acompanhado do beta-2 agonista de ação rápida, várias vezes ao dia.

Quando o assunto é crise pulmonar obstrutiva em crianças com menos de cinco anos de idade, a discussão está longe de ter fim. Em editorial recente da revista *Primary Care Respiratory Journal*, Pedersen<sup>17</sup> nos lembra que os sintomas do asmático nesta idade não são específicos. Tosse frequente e noites mal dormidas são comuns nos primeiros anos de vida, notadamente em uma cidade poluída. Como consequência, uma legião de asmáticos não recebe tratamento adequado. Nas palavras de Pedersen, *an eight-week diagnostic trial* com corticoide inalado, em dose moderada, poderia ser um divisor de águas.

No entanto, ao utilizarmos a aerocâmara, vital na aplicação de medicação inalada em crianças pequenas, algumas considerações são necessárias. As perdas com o uso da máscara são tamanhas, principalmente em momentos de choro que, segundo Tal *et al.*<sup>18</sup>, “as doses de drogas ministradas com espaçador e máscara, em crianças menores, devem ser maiores que as utilizadas normalmente, talvez semelhantes às utilizadas

em adultos”. Lembro-me do espanto geral da plateia, quando, no Congresso Brasileiro de Alergia, em 1991, um professor americano nos incentivou a aplicar até dez jatos seguidos de broncodilatador, na aerocâmara, para tirar uma criança da crise. Na revisão recente do *global initiative for asthma* (GINA) de dezembro de 2008, a recomendação para a abordagem inicial de uma crise leve é da inalação de dois a quatro *puffs* a cada três a quatro horas, mas crises moderadas/graves podem requerer seis a dez *puffs* a cada uma ou duas horas<sup>4</sup>. Agora é possível entender por que a mãe de nossa paciente não observava melhora ao seguir a receita de um *puff* de broncodilatador a cada oito horas.

A ausência do brometo de ipratrópio, nesse caso, não será sentida. O GINA é bastante claro: “anticolinérgicos, beta-2 agonista oral, e teofilina podem ser considerados, mas têm início de ação lento e grande risco de efeitos colaterais”<sup>4</sup>. A revisão de 32 estudos randomizados em que o anticolinérgico foi usado só evidenciou diferença estatisticamente significativa quando as crises eram graves, em ambiente hospitalar<sup>19</sup>.

Neste momento cabe uma pergunta: por que não associar o corticosteroide inalado ao beta-2 de curta ação, no intuito de impedir a evolução da crise de sibilância?

Em um estudo de seis meses, duplo-cego controlado, envolvendo 455 asmáticos, observou-se que a associação beclometasona/salbutamol, em livre demanda nas crises, proporcionou a mesma eficiência que o uso contínuo de 500  $\mu\text{g}/\text{dia}$  de beclometasona. E mais: no grupo da associação das duas drogas foi menor a dose cumulativa de corticosteroide<sup>20</sup>. Diferentemente do que se imaginava antigamente, seu efeito é exercido rapidamente<sup>21</sup>, até mesmo como poupador de corticoide sistêmico em ambiente hospitalar<sup>22</sup>.

Agora, acrescento um argumento novo: o que acontece com o paciente que, por qualquer motivo, se afasta do acompanhamento médico? Ao recorrer a um medicamento na próxima crise, terá consciência de que o corticoide inalado é necessário para controlar a inflamação brônquica ou recorrerá apenas ao broncodilatador, fato notório em um país onde as medicações são adquiridas sem receita médica? A associação traz um benefício que não está nos consensos médicos: ao querer aliviar os sintomas de uma crise de asma por conta própria, o paciente, sem saber, trata a inflamação subjacente, aproveitando a janela terapêutica.

Assim, nosso paciente não precisará mais recorrer a outros tratamentos. Mesmo porque inócuos, ou pouco eficientes, não são necessariamente isentos de efeitos colaterais<sup>23</sup>. A ninfa grega Mentha, amante de Hades

(o deus do mundo inferior), transformada na erva aromática popularmente conhecida como hortelã, não se importaria em ser utilizada para outros fins. Deixemos as crises de sibilância por conta de nossa medicina tradicional.

## Referências

1. Mazur LJ, De Ybarrondo L, Miller J, Colasurdo G. Use of alternative and complementary therapies for pediatric asthma. *Tex Med*. 2001;97(6):64-8.
2. Jalba MS. Three generations of ongoing controversies concerning the use of short acting beta-agonist therapy in asthma: a review. *J Asthma*. 2008;45(1):9-18.
3. Garrett J, Kolbe J, Richards G, Whitlock T, Rea H. Major reduction in asthma morbidity and continued reduction in asthma mortality in New Zealand: what lessons have been learned? *Thorax*. 1995;50(3):303-11.
4. Global Initiative for Asthma – global strategy for asthma management and prevention. Disponível em: [www.ginasthma.org](http://www.ginasthma.org).
5. Findley LJ, Sahn SA. The value of chest roentgenograms in acute asthma in adults. *Chest*. 1981;80(5):535-6.
6. Nowak RM, Tomlanovich MC, Sarkar DD, Kvale PA, Anderson JA. Arterial blood gases and pulmonary function testing in acute bronchial asthma. Predicting patient outcomes. *JAMA*. 1983;249(15):2043-6.
7. Marin JT, del Castilho OD, Hurtado AJE, Calderón OE. Spontaneous pneumomediastinum as a complication of asthmatic crisis. *Rev Clin Esp*. 1999;199(2):78-80.
8. Rudolph CD, Mazur LJ, Liptak GS, Baker RD, Boyle JT, Colletti RB, et al.; North American Society for Pediatric Gastroenterology and Nutrition. Guidelines for evaluation and treatment of gastroesophageal reflux in infants and children: recommendations of the North American Society for Pediatric Gastroenterology and Nutrition. *J Pediatr Gastroenterol Nutr*. 2001;32 (Suppl 2):S1-31.
9. Friedman NJ, Zeiger RS. The role of breast-feeding in the development of allergies and asthma. *J Allergy Clin Immunology*. 2005;115(6):1238-48.
10. Kulig M, Bergmann R, Klettke U. Natural course of sensitizations to food and inhalant allergens during the first 6 years of life. *J Allergy Clin Immunol*. 1999;103(6):1173-9.
11. Melo RE, Solé D, Naspitz CK. Exercise-induced bronchoconstriction in children: montelukast attenuates the immediate-phase and late-phase responses. *J Allergy Clin Immunol*. 2003;111(2):301-7.
12. McKean M, Ducharme F. Inhaled steroids for episodic viral wheeze of childhood. *Cochrane Database Syst Rev*. 2000;(2):CD001107.
13. Melo RE, Popov TA, Solé D. Temperatura do ar exalado em adolescentes e adultos após uso de budesonida/formoterol como manutenção e resgate na asma. *Rev Bras Alerg Immunopatol*. 2008;31(5):183.
14. Stein RT, Martinez FD. Asthma phenotypes in childhood: lessons from an epidemiological approach. *Paediatr Respir Rev*. 2004;5:155-161.
15. Doull IJ, Lampe FC, Smith S, Schreiber J, Freezer NJ, Holgate ST. Effect of inhaled corticosteroids on episodes of wheezing associated with viral infection in school age children: randomised double blind placebo controlled trial. *BMJ*. 1997;315(7112):858-62.
16. Naspitz CK, Cropp GJ. Recommendations for treatment of intermittent mild persistent asthma in children and adolescents. *Pediatr Pulmonol*. In press. Published online in Wiley InterScience. Disponível em: [www.interscience.wiley.com](http://www.interscience.wiley.com).
17. Pedersen S. Preschool asthma – not so easy to diagnose. *P Care Resp J*. 2007;16(1):4-6.
18. Tal A, Golan H, Grauer N, Aviram M, Albin D, Quastel MR. Deposition pattern of radiolabeled salbutamol inhaled from a metered-dose inhaler by means of a spacer with mask in young children with airway obstruction. *J Pediatr*. 1996;128(4):479-84.
19. Rodrigo GJ, Castro-Rodríguez JA. Anticholinergics in the treatment of children and adults with acute asthma: a systematic review with meta-analysis. *Thorax*. 2005;60:740-6.
20. Papi A, Canonica GW, Maestrelli P, Paggiaro P, Olivieri D, Pozzi E, et al.; BEST Study Group. Rescue use of beclomethasone and albuterol in a single inhaler for mild asthma. *N Engl J Med*. 2007;356(20):2040-52.
21. Gibson PG, Saltos N, Fakes K. Acute anti-inflammatory effects of inhaled budesonide in asthma: a randomized controlled trial. *Am J Respir Crit Care Med*. 2001;163(1):32-6.
22. Sano F, Cortez GK, Solé D, Naspitz CK. Inhaled budesonide for the treatment of acute wheezing and dyspnea in children up to 24 months old receiving intravenous hydrocortisone. *J Allergy Clin Immunol*. 2000;105(4):699-703.
23. Bielory L. Complementary and alternative interventions in asthma, allergy, and immunology. *Ann Allergy Asthma Immunol*. 2004 (2 Suppl 1):S45-54.

---

O conteúdo desta obra é de inteira responsabilidade de seu(s) autor(es).

Produzido por Segmento Farma Editores Ltda., sob encomenda de Glenmark em abril de 2009.

Material de distribuição exclusiva à classe médica.

---