



ALTAS DOSES DE FLUTICASONA PARA PREVENÇÃO DE PIEIRA EM CRIANÇAS?

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 Jan 22; 360 (4): 339-53. Disponível em: <http://content.nejm.org/cgi/content/full/360/4/339> [acedido a 25/01/2009].

Introdução

As infecções das vias aéreas superiores são responsáveis por mais de 80% dos episódios de pieira em crianças. Na maioria das crianças não existe atopia e os sintomas desaparecem aos seis anos de idade.

Este estudo teve por objectivo investigar se a inalação de altas doses de propionato de fluticasona, iniciada no começo de uma infecção das vias aéreas superiores, é eficaz na diminuição da gravidade dos episódios de pieira induzida por vírus em crianças em idade pré-escolar.

Metodologia

Realizou-se um ensaio clínico aleatorizado, controlado, triplamente cego (pais, profissionais de saúde e bioestatistas), em cinco instituições do Quebec (Canadá). Os critérios de

inclusão para o estudo foram: crianças entre um e seis anos; com pelo menos três episódios de pieira na sua vida, desencadeados exclusivamente por infecções das vias aéreas superiores; assintomáticas entre os episódios de pieira; com pelo menos um tratamento de recurso com corticosteróides sistémicos – marcador de exacerbação moderada – nos últimos seis meses ou dois nos últimos doze meses; pais fluentes em língua inglesa ou francesa. Os critérios de exclusão foram: entubação por doença respiratória, alterações respiratórias neonatais, outras doenças crónicas, suspeita de rinite alérgica, alergias a alergénios aéreos documentadas por testes cutâneos positivos ou níveis de IgE específicas elevados.

Os participantes elegíveis foram aleatorizados para receberem fluticasona ou placebo, tendo sido seguidos durante 12 meses. Ao primeiro sinal de infecção das vias aéreas superiores (rinorreia, congestão nasal, odinofagia ou otalgia) os pais administravam três inalações de 250 µg de propionato de fluticasona ou placebo, duas vezes por dia, até 48 h após o desaparecimento de sintomas de tosse ou pieira. Se os sintomas de tosse, pieira ou dispneia se desenvolvessem, os pais administravam duas a quatro inalações de 100 µg de salbutamol de 4/4 h, conforme necessário. Se os sintomas durassem mais de dez dias, os pais informavam a equipa de enfermagem que agendava uma consulta médica.

O *outcome* primário foi o uso de corticosteróides sistémicos por curtos períodos. Os *outcomes* secundários incluíam o aparecimento de in-



fecção das vias aéreas superiores com tosse, pieira ou dispneia; consultas médicas de urgência e hospitalização por pieira; descontinuação do fármaco de estudo; alterações do crescimento e da densidade mineral óssea; nível de cortisol basal; duração e intensidade dos sintomas; e uso de β 2-agonistas em SOS.

Resultados

Entre Novembro de 1999 e Abril de 2005, foram observadas 2.243 crianças, das quais 1.860 (83%) não eram elegíveis para o estudo. Das elegíveis, 129 deram consentimento e foram aleatorizadas em dois grupos: 62 para o grupo da fluticasona e 67 para o grupo placebo. As características dos participantes eram semelhantes entre os dois grupos, exceptuando o facto de haver mais rapazes e as crianças serem mais velhas na altura do primeiro episódio de pieira no grupo placebo.

Outcome primário: No grupo da fluticasona, 8% das infecções respiratórias superiores levaram ao tratamento com corticosteróides sistémicos, enquanto no grupo placebo isso aconteceu em 18% das infecções respiratórias superiores (*odds ratio* 0,49; IC 95%, 0,30 a 0,83). O número necessário para tratar de modo a prevenir o uso de corticosteróides sistémicos foi de quatro crianças (IC 95%, 3 a 13), sendo necessário tratar 13 infecções das vias aéreas superiores para evitar um ciclo de utilização de corticóides sistémicos (IC 95%, 9 a 39).

Outcomes secundários: A proporção de infecções das vias aéreas superiores associadas a sintomas de dispneia, pieira ou tosse, consultas médicas de urgências e admissões

hospitalares devido a estes sintomas não divergiu significativamente entre os dois grupos. As crianças do grupo da fluticasona tiveram menos consultas médicas de urgência envolvendo dois ou mais tratamentos com salbutamol do que as do grupo placebo (26% *vs* 42%, $p=0,03$). No grupo do fluticasona houve uma menor duração dos sintomas e menos uso de β 2-agonistas durante a infecção respiratória superior, em relação ao grupo placebo. Estas observações permaneceram válidas após restrição da análise a infecções respiratórias superiores tratadas sem corticosteróides sistémicos. No fim do estudo, os médicos recomendaram o uso de salbutamol como tratamento único durante episódios subsequentes em, respectivamente, 75% das crianças no grupo da fluticasona e em 60% das crianças no grupo placebo.

Perfil de segurança: O aumento de peso e altura foi significativamente menor no grupo da fluticasona do que nas crianças onde foi utilizado o placebo. No entanto, estas diferenças deixaram de ser estatisticamente significativas quando foi feita uma análise «por protocolo» ou quando foi feito ajustamento para factores de confundimento. Numa análise *a posteriori*, encontrou-se uma correlação significativa entre a dose cumulativa de fluticasona e a variação de altura, mas não do peso. Não houve diferenças significativas entre os grupos na alteração da densidade mineral óssea, do conteúdo mineral ósseo e da idade óssea.

Eventos adversos: Houve a ocorrência de 13 efeitos adversos graves em 13 crianças durante o período do estudo (quatro no grupo da flutica-

sona e nove no grupo placebo), nomeadamente, pneumonia (três *vs* dois), convulsão (um evento em cada grupo), admissão em unidade de cuidados intensivos (dois no grupo placebo), queimadura (um no grupo placebo), infecção por vírus sincicial respiratório (um no grupo placebo), atelectasia (um no grupo placebo) e doença de Kawasaki (um no grupo placebo). Nenhum dos eventos adversos graves foi atribuído ao fármaco em estudo. A distribuição de eventos adversos não graves foi semelhante entre os grupos.

Discussão

Neste estudo, a administração de altas doses de fluticasona no início das infecções das vias aéreas superiores reduziu a frequência do tratamento com corticosteróides orais em 10 pontos percentuais, uma redução relativa de 50%. Quando comparados com as crianças do grupo placebo, as do grupo da fluticasona tiveram sintomas de gravidade e duração inferiores, exigiram menos dias de tratamento com salbutamol e a sua doença teve um menor efeito negativo na qualidade de vida dos pais. Não houve diferenças significativas no uso do salbutamol durante as infecções das vias aéreas superiores, consultas médicas de urgência ou hospitalizações por pieira ou descontinuação prematura do fármaco em estudo.

É motivo de preocupação o menor aumento de peso e altura em crianças tratadas profilaticamente com fluticasona, em relação às crianças do grupo placebo. Apesar das análises após ajuste para factores de confundimento e «por protocolo» não terem sido estatística-



mente significativas, não é de excluir um efeito significativo, particularmente devido à correlação existente entre a dose cumulativa de fluticasona e a diferença na estatura. A perda de peso não tinha sido relatada anteriormente em pacientes tratados com corticosteróides inalados; de facto, era de esperar o oposto devido aos seus efeitos sistémicos.

O poder do estudo poderá ter sido insuficiente para detectar uma diferença clinicamente importante na densidade mineral óssea. Além disso, os níveis de cortisol basal são uma medida relativamente insensível de disfunção supra-renal; as medições de cortisol no início e no fim do estudo não foram o melhor método para identificar uma supressão supra-renal transitória durante ou imediatamente após um tratamento de prevenção com fluticasona. Não ficou esclarecido se o maior número de infecções respiratórias e gastrointestinais no grupo da fluticasona está associado ao tratamento ou se é justificado por pequenas diferenças entre os grupos em termos de exposição ao fumo do tabaco e estado de vacinação.

O estudo teve algumas limitações que condicionam a interpretação dos resultados. Apesar de se ter tentado incluir apenas crianças com pieira induzida por vírus, acabaram por ser aleatorizadas nove crianças que viriam a revelar sintomas persistentes de asma. Não foi possível identificar características dos doentes que afectassem a relação benefício-risco do tratamento preventivo. Outra limitação foi a utilização da percepção parental para a presença de uma infecção das vias aéreas superiores de modo a iniciar o trata-

mento preventivo com a fluticasona, em detrimento de um método mais objectivo de detecção de infecção respiratória. Depois, a subjectividade na prescrição médica de corticosteróides sistémicos provavelmente subestima uma associação verdadeira, reforçando, contudo, o significado dos achados do estudo. A última limitação identificada pelos autores do estudo tem a ver com a dose diária de fluticasona utilizada (1.500 µg); a dose mínima e a duração do tratamento necessários para atingir resultados semelhantes permanecem por esclarecer.

Como conclusão, os autores esclarecem que o tratamento preventivo da pieira induzida por vírus com altas doses de fluticasona foi associado a um número menor de episódios de pieira tratados com corticoterapia sistémica, contudo o menor aumento de peso e altura e os potenciais efeitos adversos desconhecidos são causa de preocupação, fazendo com que esta estratégia terapêutica não deva ser recomendada para a prática clínica.

Comentário

São muito controversas as diferentes estratégias de profilaxia da pieira induzida por infecções respiratórias altas virais, principalmente devido a dúvidas em relação ao nível de segurança dos fármacos usados e da sua eficácia.

Os dados encontrados neste estudo, onde foram administradas doses altas de fluticasona, são aplicáveis apenas a um pequeno grupo de crianças em idade pré-escolar com episódios frequentes de pieira por infecções respiratórias superiores virais. Para além disso, a terapêuti-

ca estudada como profilaxia não deverá ser aplicada na nossa prática clínica uma vez que não ficaram bem esclarecidos os efeitos adversos a longo prazo.

Filipa Nóbrega

USF AlphaMouro

CS Dr. Joaquim Paulino, Rio de Mouro