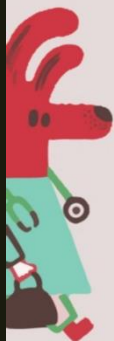


Obrigada por ver esta apresentação

Gostaríamos de recordar-lhe que esta apresentação é propriedade do autor.

É-lhe fornecida pela Sociedade Portuguesa de Pediatria no contexto do 18º Congresso Nacional de Pediatria, para seu uso pessoal, tal como submetido pelo autor

© 2017 pelo autor





**18º CONGRESSO
NACIONAL DE PEDIATRIA
25 — 27 OUT 2017**

**Centro de Congressos
Alfândega do Porto**

Sibilância no pré-escolar

Evidências



João Núncio Crispim
Serviço de Pediatria, Hospital Garcia de Orta, EPE

27 de Outubro de 2017

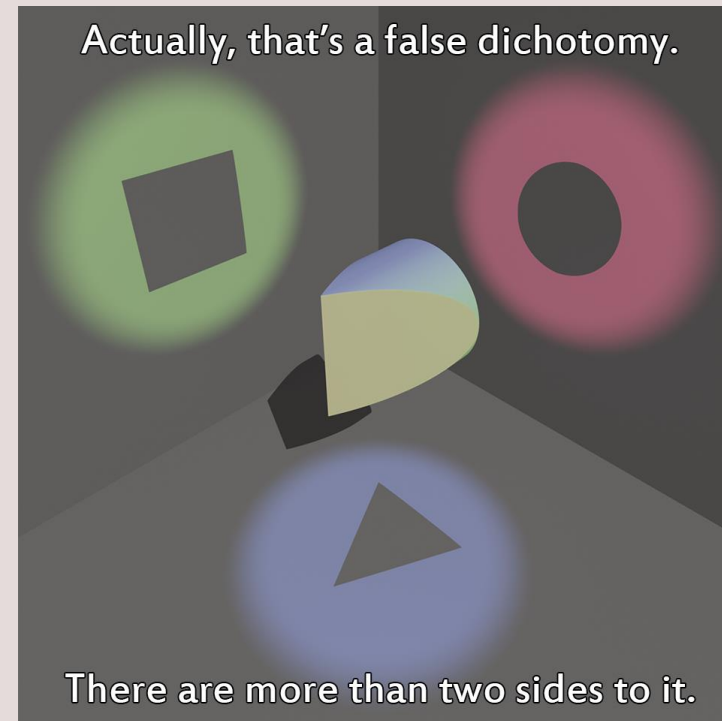
Introdução

- Frequente
 - *25-30% de todas as crianças < 3 anos ≥ 1 episódio*
- Relevante, particularmente no pré-escolar
 - *Recurso à urgência*
 - *Internamentos*
 - *Perturbação do sono*
 - *Perturbação familiar*



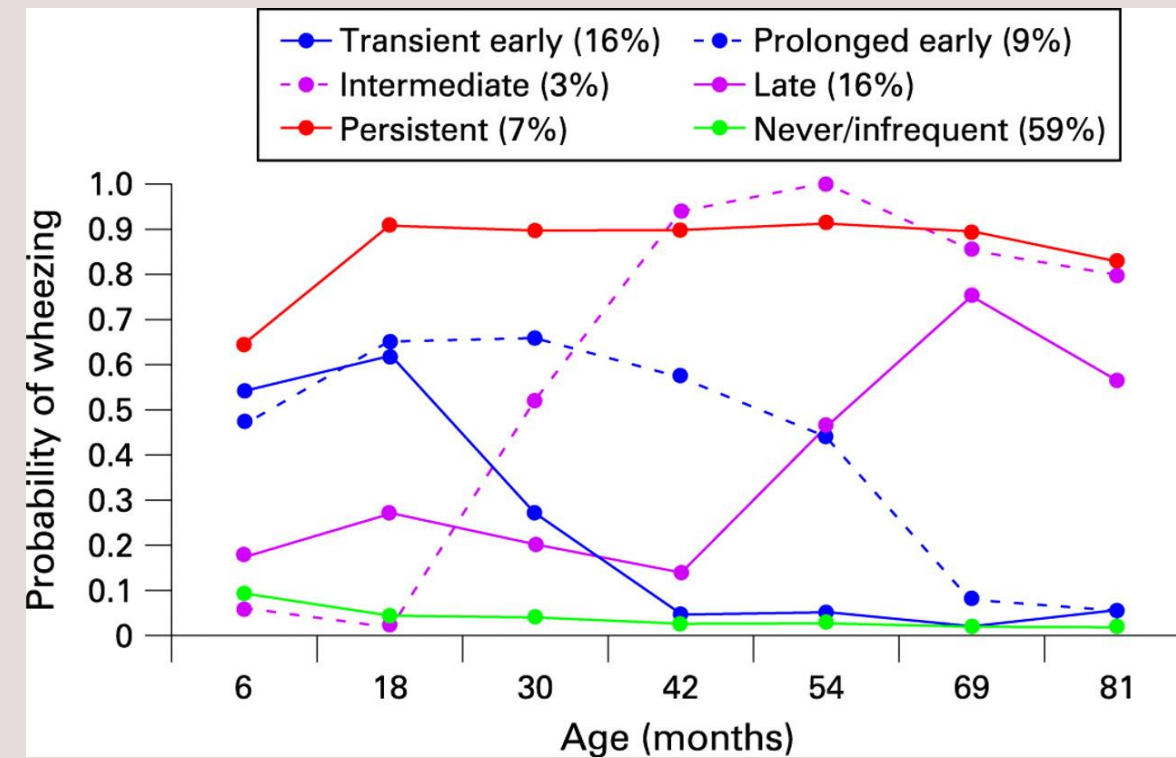
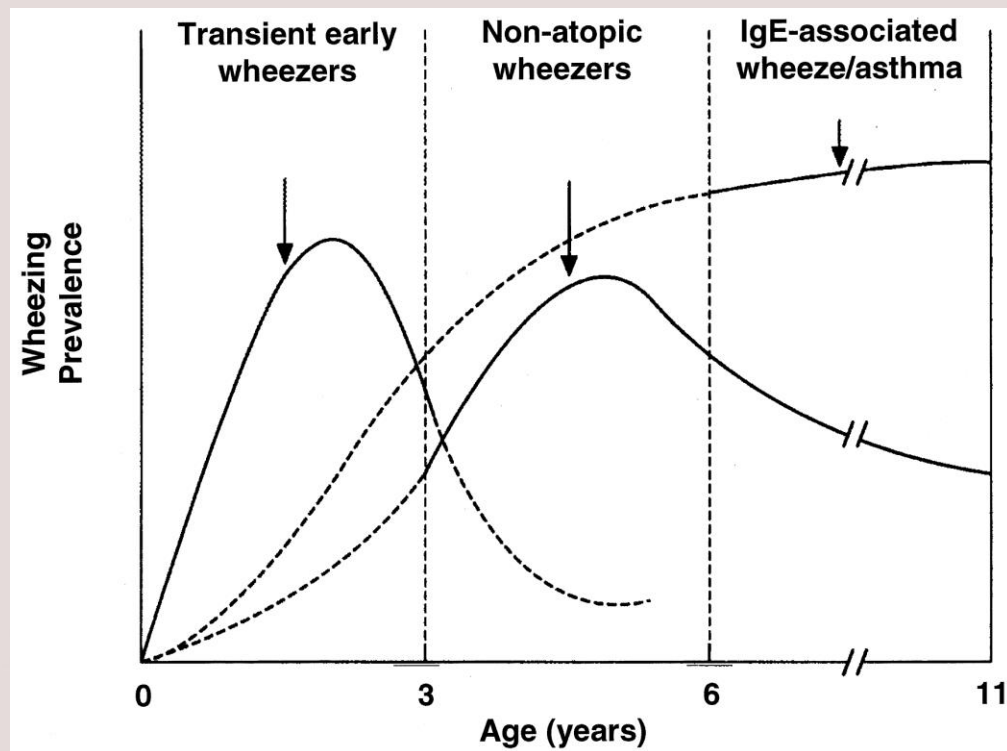
Introdução

- Terminologia
 - *Pieira/sibilância recorrente*
 - *Pré-escolar*
 - *Asma?*
- Definição heterogênea
 - *Número de episódios?*
 - *Período de tempo?*
 - *Quem reporta?*
 - *Idade?*



Diagnóstico

■ Evolução temporal



Diagnóstico

■ Desencadeantes

NWAS

Sem episódios

EVW

Fenótipo episódico viral

MTW

Fenótipo múltiplos estímulos



Diagnóstico

- Com/sem sensibilização alérgica
- Gravidade
- API – asthma prediction index

TABLE 1
A CLINICAL INDEX TO DEFINE ASTHMA RISK*

Major Criteria	Minor Criteria
1. Parental MD asthma [†]	1. MD allergic rhinitis [§]
2. MD eczema [‡]	2. Wheezing apart from colds
	3. Eosinophilia ($\geq 4\%$)

* Loose index for the prediction of asthma: Early wheezer plus at least one of two major criteria or two of three minor criteria. Stringent index for the predication of asthma: Early frequent wheezer plus at least one of two major criteria or two of three minor criteria.

[†] History of a physician diagnosis of asthma.

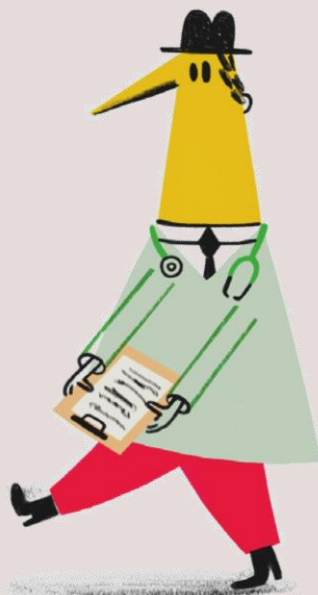
[‡] Physician diagnosis of atopic dermatitis as reported in questionnaires at ages 2 or 3.

[§] Physician diagnosis of allergic rhinitis as reported in questionnaires at ages 2 or 3.

Diagnóstico diferencial

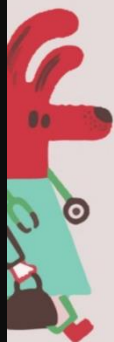
Box 6-3. Common differential diagnoses of asthma in children 5 years and younger

Condition	Typical features
Recurrent viral respiratory tract infections	Mainly cough, runny congested nose for <10 days; wheeze usually mild; no symptoms between infections
Gastroesophageal reflux	Cough when feeding; recurrent chest infections; vomits easily especially after large feeds; poor response to asthma medications
Foreign body aspiration	Episode of abrupt, severe cough and/or stridor during eating or play; recurrent chest infections and cough; focal lung signs
Tracheomalacia	Noisy breathing when crying or eating, or during upper airway infections (noisy inspiration if extrathoracic or expiration if intrathoracic); harsh cough; inspiratory or expiratory retraction; symptoms often present since birth; poor response to asthma medications
Tuberculosis	Persistent noisy respirations and cough; fever unresponsive to normal antibiotics; enlarged lymph nodes; poor response to bronchodilators or inhaled corticosteroids; contact with someone who has tuberculosis
Congenital heart disease	Cardiac murmur; cyanosis when eating; failure to thrive; tachycardia; tachypnea or hepatomegaly; poor response to asthma medications
Cystic fibrosis	Cough starting shortly after birth; recurrent chest infections; failure to thrive (malabsorption); loose greasy bulky stools
Primary ciliary dyskinesia	Cough and recurrent, mild chest infections; chronic ear infections and purulent nasal discharge; poor response to asthma medications; situs inversus occurs in about 50% of children with this condition
Vascular ring	Respirations often persistently noisy; poor response to asthma medications
Bronchopulmonary dysplasia	Infant born prematurely; very low birth weight; needed prolonged mechanical ventilation or supplemental oxygen; difficulty with breathing present from birth
Immune deficiency	Recurrent fever and infections (including non-respiratory); failure to thrive



Terapêutica

Evidências



Estratégias de profilaxia

- Corticóides inalados
 - *Uso diário*
 - *Uso intermitente*
- Antagonistas dos recetores dos leucotrienos – montelucaste
 - *Uso diário*
 - *Uso intermitente*
- Corticóides inalados + β -agonistas de longa ação
- Corticóides orais on-demand



Corticóides inalados – uso diário

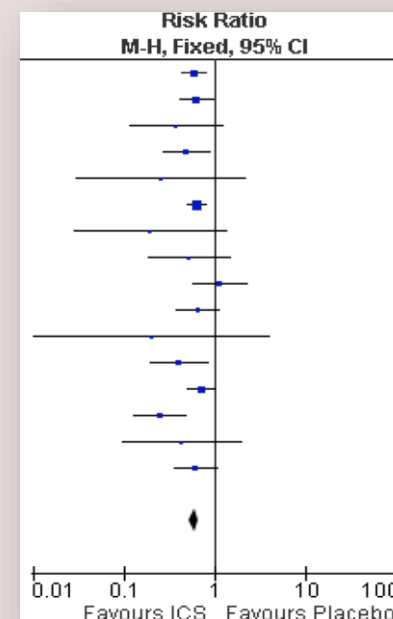
■ Meta-análise 2009

Efficacy of Inhaled Corticosteroids in Infants and Preschoolers With Recurrent Wheezing and Asthma: A Systematic Review With Meta-analysis

Jose A. Castro-Rodriguez, MD, PhD^a, Gustavo J. Rodrigo, MD^b

- 29 RCTs
- n=3592
- 1-5 anos
- ICS vs. placebo

- *Menos exacerbações (n=2805)*
 - RR 0.59 - IC 95%[0.52-0.67], p=0.0001
 - Independente de
 - *Idade*
 - *Atopia*
 - *Fármaco – budesonido/fluticasona*
 - *Método – CE/nebulização*



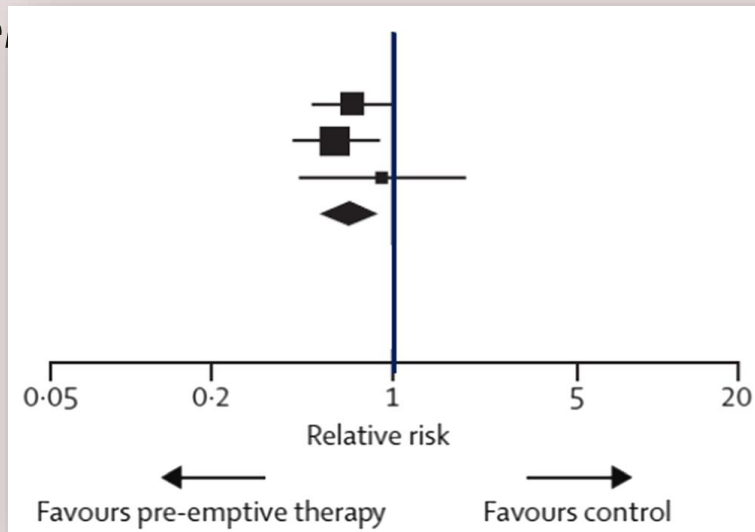
Corticóides inalados – uso intermitente

■ Meta-análise 2014

Diagnosis, management, and prognosis of preschool wheeze

Francine M Ducharme, Sze M Tse, Bhupendrasinh Chauhan

- *Diminuição do uso de corticóides sistêmicos*
 - RR 0.68 - IC 95%[0.53-0.86]
- *Severidade dos sintomas*



- 3 RCTs
- n=1024
- Sibilância episódica viral moderada a grave
- 1-5 anos
- ICS altas doses vs. placebo

Fluticasona 1500 mcg/dia

Budesonida 1600-2000 mcg/dia

Corticóides inalados – uso intermitente

■ RCT 2014

Effectiveness of Nebulized Beclomethasone in Preventing Viral Wheezing: An RCT

AUTHORS: Antonio Clavenna, MD, PhD, Marco Sequi, StatSc, Massimo Cartabia, StatSc, Filomena Fortinguerra, PharmD, Marta Borghi, PharmD, and Maurizio Bonati, MD, on Behalf of the ENBe Study Group

- *Sem diferença na % de sibilância durante infecções virais*
- *Sem diferença no recurso a urgência ou uso de fármacos de resgate*

- n=525
- Sibilância episódica viral ligeira
- 1-5 anos
- Beclometasona neb 400µg bid vs. placebo



Corticóides inalados – intermitente vs. diário

■ Meta-análises 2013

Daily vs. intermittent inhaled corticosteroids for recurrent wheezing and mild persistent asthma: A systematic review with meta-analysis

Gustavo J. Rodrigo ^{a,*}, José A. Castro-Rodríguez ^{b,c}

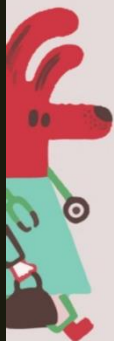
Intermittent versus daily inhaled corticosteroids for persistent asthma in children and adults

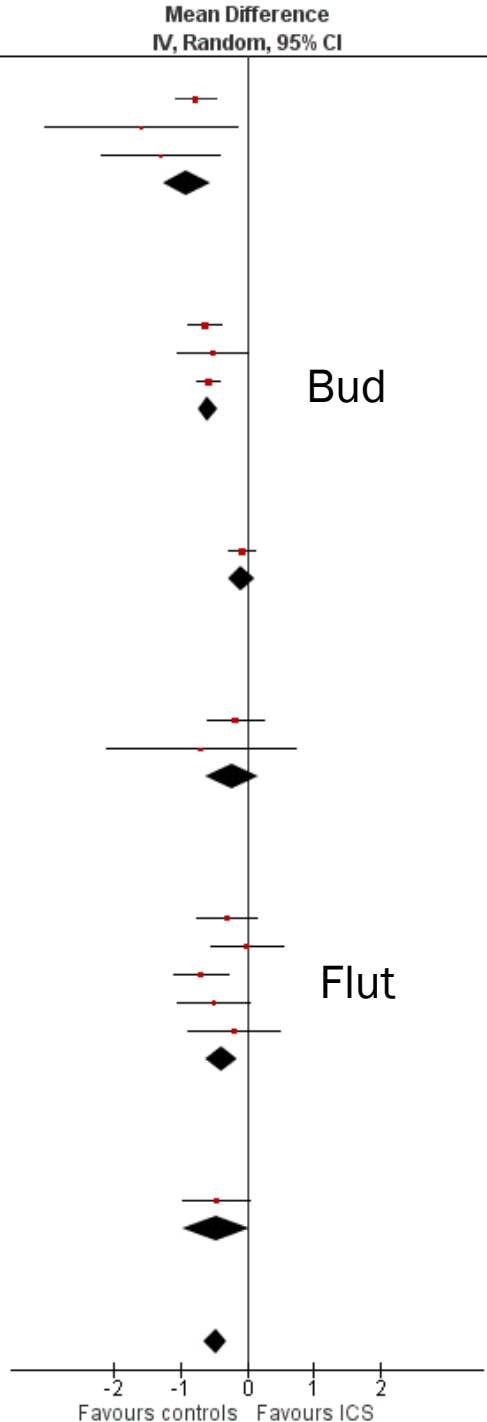
Bhupendrasinh F Chauhan¹, Caroline Chartrand², Francine M Ducharme^{3,4}



- *Sem diferença no número de agudizações*
- *Sem diferença na utilização de corticóides sistêmicos*
- *Uso diário com maior número de dias sem sintomas*

- 2 RCTs
- n=498
- Pré-escolares
- Intermitente altas doses vs. diário





icóides inalados – segurança

a-análise 2014

**corticosteroids in children with persistent asthma:
effects on growth (Review)**

Zhang L, Prietsch SOM, Ducharme FM



*Redução da velocidade de crescimento durante
1 ano de tratamento (n=3743)*

■ MD -0,48 cm/ano - IC 95%[-0.83 ; -0.38]

Sem diferença na VC no 2º ano de tratamento

Poucos estudos incluíam pré-escolares

- 25 RCTs
- n=8471
- < 18 anos
- Asma ligeira a moderada

Corticóides inalados – segurança

■ Meta-análise 2014

Inhaled corticosteroids in children with persistent asthma: dose-response effects on growth (Review)

Pruteanu AI, Chauhan BF, Zhang L, Prietsch SOM, Ducharme FM

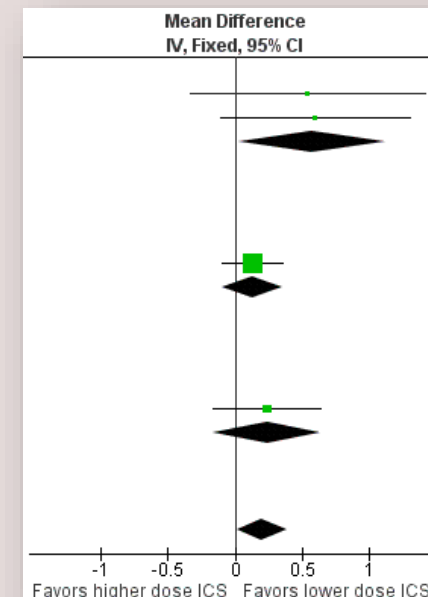


- 10 RCTs
- n=3394
- < 18 anos
- Asma ligeira a moderada
- ICS alta dose vs. baixa dose

- *Redução da velocidade de crescimento durante 1 ano de tratamento mais acentuada com dose “alta” vs. baixa*
 - MD 0,20 cm/ano - IC 95%[0.02;0.39]
 - Efeito independente da molécula utilizada

Fluticasona

- Baixa 100 mcg/dia
- Alta 200 mcg/dia



Corticóides inalados – segurança

■ RCT 2000

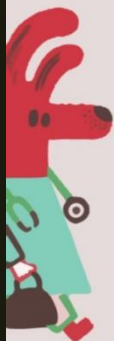
LONG-TERM EFFECTS OF BUDESONIDE OR NEDOCROMIL IN CHILDREN WITH ASTHMA

THE CHILDHOOD ASTHMA MANAGEMENT PROGRAM RESEARCH GROUP*

- *Redução na VC no primeiro ano de terapêutica apenas*
- *Mas... persiste na idade adulta*
 - Estatura menor em
1.2cm - IC 95% [0.5;1.9]

- n=1041
- 5-12 anos
- 200µg budesonida vs. nedocromil vs. placebo
- Medicados durante 4-6 anos

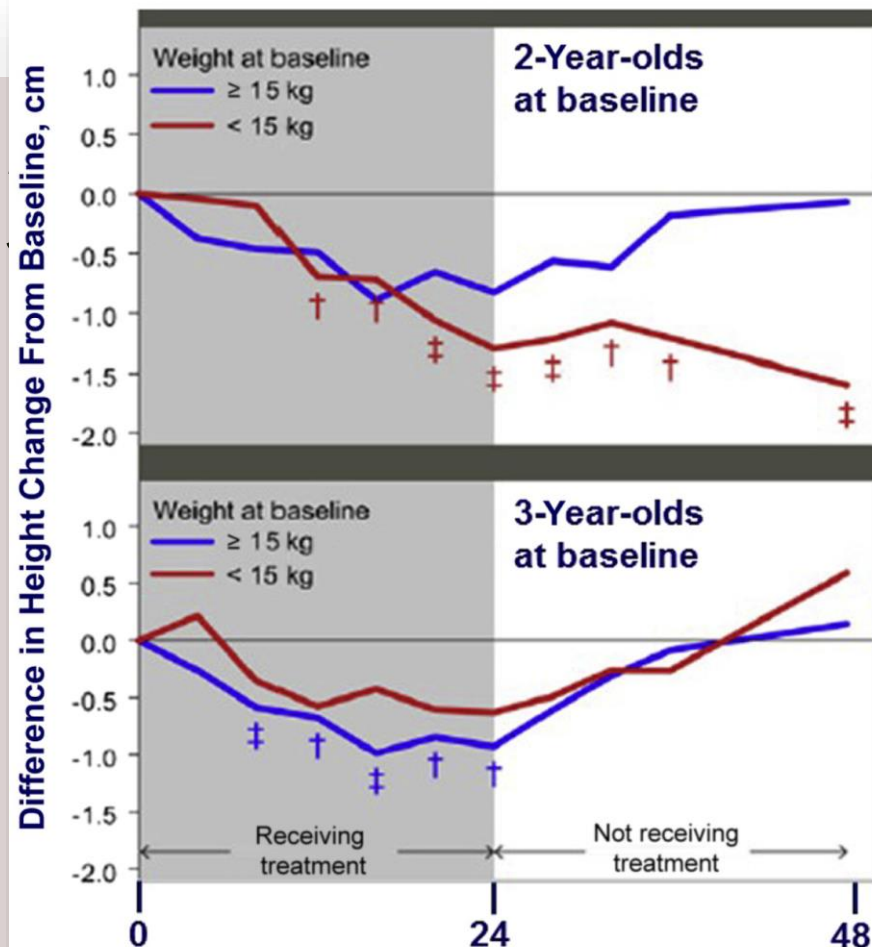
Effect of Inhaled Glucocorticoids
in Childhood on Adult Height



Corticóides inalados – segurança

■ RCT 2006

Long-Term Inhaled Corticosteroids in Preschool Children



0.001)
tica

- n=285
- 2-3 anos, API positivo
- Fluticasona vs. placebo durante 2 anos
- Follow-up 2 anos

Guilbert TW. N Engl J Med. 2006;354(19):1985-97
Guilbert TW. J Allergy Clin Immunol. 2011 Nov

Montelukaste

■ Meta-análise 2015

Leukotriene receptor antagonists as maintenance and intermittent therapy for episodic viral wheeze in children (Review)



Brodlie M, Gupta A, Rodriguez-Martinez CE, Castro-Rodriguez JA, Ducharme FM, McKean MC

- *Sem diferença no uso de corticóides sistêmicos*
 - Uso diário vs. placebo (n=341)
 - Uso intermitente vs. placebo (n=343)
- *Uso intermitente vs. placebo (n=963)*
 - Menor recurso a urgência
 - RR 0.83 - IC 95%[0.71-0.98]

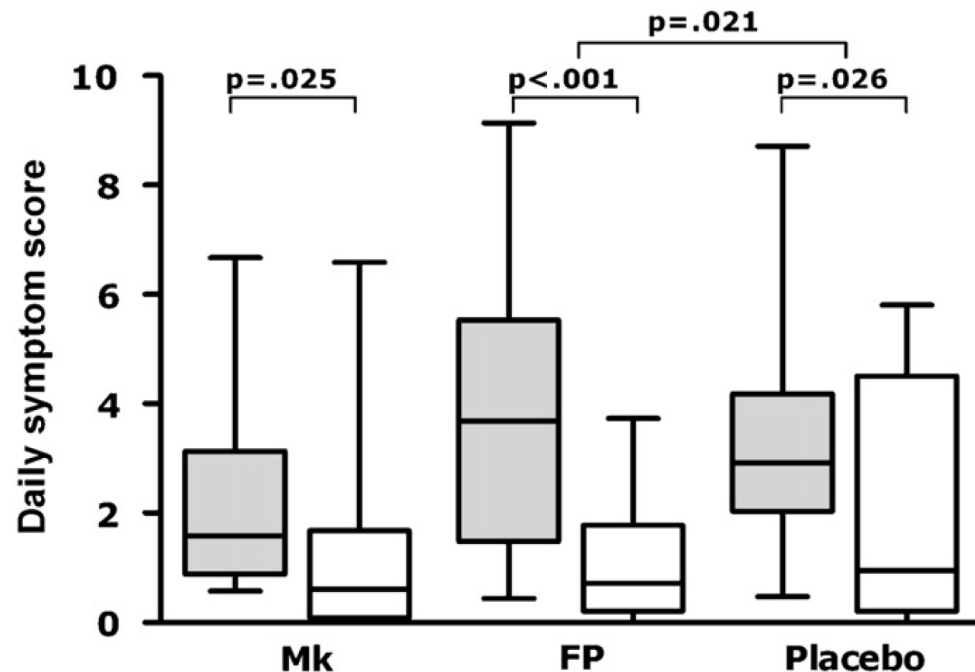
- 5 RCTs
- n=3741
- Sibilância episódica viral

Corticóide inalado vs. Montelukaste

■ RCT 2008

Fluticasone or montelukast for preschool children with asthma-like symptoms: Randomized controlled trial

Elisabeth M.W. Kooi^{a,*}, Siebrig Schokker^b, H. Marike Boezen^c, Tjalling W. de Vries^d, Anja A.P.H. Vaessen-Verberne^e, Thys van der Molen^b, Eric J. Duiverman^a



- n=63
- Sibilância recorrente
- 2-6 anos
- Montelukaste 4mg od vs. Fluticasona 100µg bid vs. placebo

Corticóide inalado vs. Montelukaste

■ RCT 2015

Fluticasone or Montelukast in Preschool Wheeze: A Randomized Controlled Trial

Marta Krawiec, MD¹, Agnieszka Strzelak, MD¹, Katarzyna Krenke, PhD, MD¹, Izabela Modelska-Wozniak, MD¹, Joanna Jaworska, MD¹, and Marek Kulus, Prof, MD¹

– *Sem diferenças no número de agudizações*

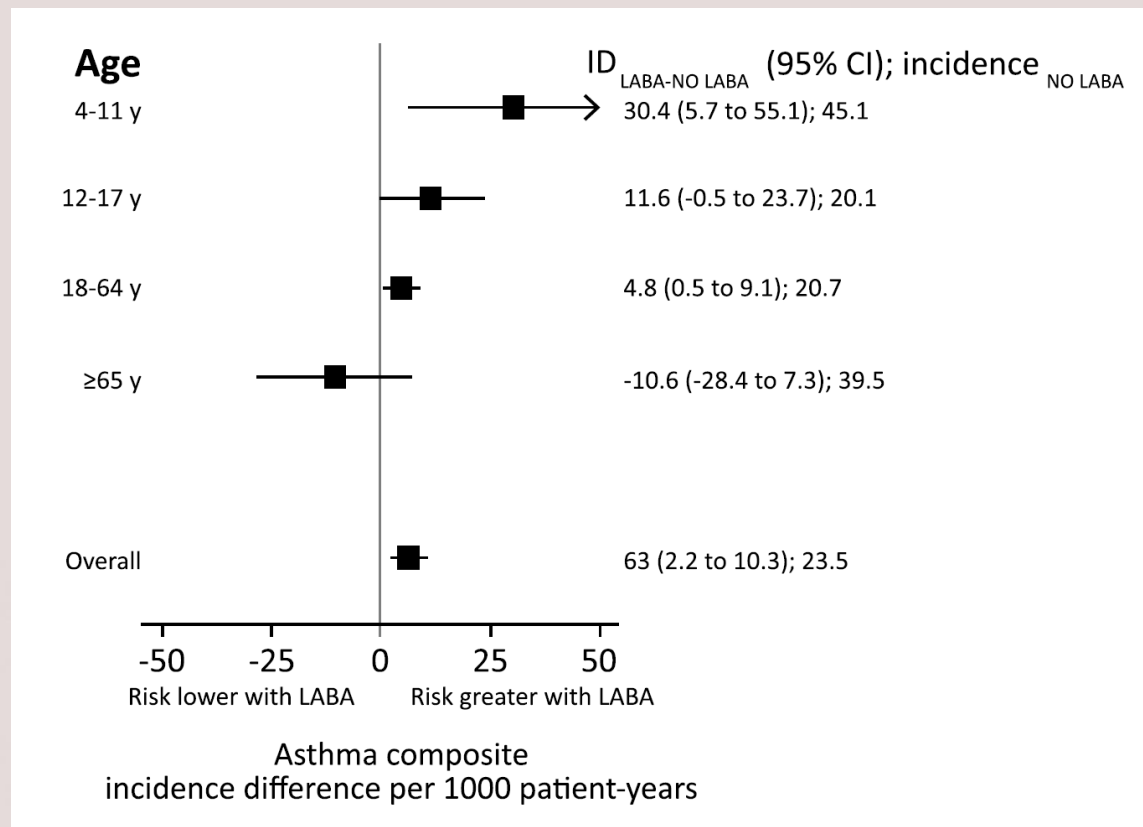
- n=70
- Sibilância recorrente
- 6-36 meses
- Fluticasona 50/100µg bid vs. Montelukaste 4mg od vs. placebo
- Durante 12 meses



β -agonistas de longa ação

■ Monoterapia

- *Meta-análise FDA 2011, n=60.954*
- *Risco aumentado composto de morte/intubação/hospitalização*



Age and Risks of FDA-Approved Long-Acting β_2 -Adrenergic Receptor Agonists

AUTHORS: Ann W. McMahon, MD, MS,^a Mark S. Levenson, PhD,^b Bradley W. McEvoy, DrPH,^b Andrew D. Mosholder, MD, MPH,^c and Dianne Murphy, MD^a

β -agonistas de longa ação

- Adjuvante dos corticoides inalados
 - *Meta-análise 2012*

Safety of regular formoterol or salmeterol in children with asthma: an overview of Cochrane reviews

Christopher J Cates¹, Marta Oleszczuk², Elizabeth Stovold¹, and L. Susan Wieland³

- “Terapêutica combinada tem provavelmente menos riscos que a monoterapia (...), mas não podemos afirmar que é isenta de risco.”

- 21 RCTs
- n=7474
- 4-17 anos



β -agonistas de longa ação

- Terapêutica combinada no pré-escolar: RCTs Ø
- Estudo retrospectivo
 - *Abstract, dados não publicados*
 - *n=795*
 - *Crianças <5 anos medicadas com fluticasona/salmeterol*
 - *Previamente sem profilaxia (73%), montelukaste (1%), corticóide inalado (17%), corticóide + montelukaste (2%)*
 - *Frequência de agudizações, internamentos, sintomas com o exercício, sintomas noturnos – todos reduziram com $p<0,01$*
 - *Sem efeitos adversos importantes reportados*



Corticóides orais on-demand

■ RCT 1995

Independent Parental Administration of Prednisone in Acute Asthma: A Double-Blind, Placebo-Controlled, Crossover Study

Cameron C. Grant, FRACP; Anne K. Duggan, ScD; and Catherine DeAngelis, MD, MPH

- n=86
- 2-4 anos
- Prednisolona 2mg/Kg vs. placebo

■ RCT 2003

Efficacy of a short course of parent-initiated oral prednisolone for viral wheeze in children aged 1–5 years: randomised controlled trial

Abraham Oommen, Paul C Lambert, Jonathan Grigg

- *Sem diferenças na taxa ou duração de internamento*

- n=217
- 1-5 anos
- Prednisolona 20mg od 5 dias vs. placebo



Estratégias de profilaxia

- Corticóides inalados
 - *Uso diário* ✓
 - *Uso intermitente* ✗
- Antagonistas dos recetores dos leucotrienos (montelucaste)
 - *Uso diário* ?
 - *Uso intermitente* ?
- Corticóides inalados + β -agonistas de longa ação ✗
- Corticóides orais on-demand ✗



Corticóide oral na crise

■ Meta-análise 2016

Efficacy of oral corticosteroids in the treatment of acute wheezing episodes in asthmatic preschoolers: systematic review with meta-analysis

Jose A. Castro-Rodriguez, MD, PhD¹, Andrea A. Beckhaus, MD¹, and Erick Forno, MD²

- *Menor taxa de internamento quando administrados no SU*
 - RR 0.58 - IC 95%[0.37-0.92], p=0.02
- *Sem diferenças na duração de internamento*
- *Sem diferenças no recurso à urgência no mês seguinte*

- 11 RCTs
- n=1733, sibilância recorrente
- Corticóide oral vs. placebo



Bits and pieces



Questões em aberto

- Que doentes tratar?
- Subgrupos?
 - *Genotipos*
 - *Fenotipos*
 - *Endotipos*
- Que fármacos?
 - *Eficácia*
 - *Segurança*





Classification and pharmacological treatment of preschool wheezing: changes since 2008

Paul L.P. Brand^{1,2}, Daan Caudri³, Ernst Eber⁴, Erol A. Gaillard⁵, Luis Garcia-Marcos⁶, Gunilla Hedlin⁷, John Henderson⁸, Claudia E. Kuehni⁹, Peter J.F.M. Merkus¹⁰, Søren Pedersen¹¹, Arunas Valiulis¹², Göran Wennergren¹³ and Andrew Bush¹⁴

REVIEW

Open Access



Treatment of asthma in young children: evidence-based recommendations

Jose A. Castro-Rodriguez^{1*}, Adnan Custovic² and Francine M. Ducharme^{3,4}

Review Article

Recurrent wheezing in children

Laura Tenero, Michele Piazza, Giorgio Piacentini



BMJ 2014;348:g15 doi: 10.1136/bmj.g15 (Published 4 February 2014)

CLINICAL

Managing wheeze in preschool

Andrew Bush *professor of paediatrics and head of respiratory² consultant paediatric chest physician³ and environmental medicine⁴*. Sejal Saqlani *respiratory physician⁵*



Guidelines/opiniões/tendências

- Modelo terapêutico baseado nos desencadeantes EWV vs. MTW
 - *Provavelmente a abandonar*
- Frequência e gravidade dos sintomas são melhores preditores da evolução
 - *Deverão guiar a estratégia terapêutica*
 - Sintomas frequentes entre crises
 - Crises frequentes e graves
- Corticóides inalados parecem ser superiores a montelucaste
 - *Efeitos no crescimento por estabelecer*
 - Tratar só quando é necessário
 - Iniciar com baixas doses
 - *Possivelmente melhor aumentar dose de corticóides que associar montelucaste*



Guidelines/opiniões/tendências

- Qualquer profilaxia deve ser encarada como “trial”
 - *Iniciar durante 2-3 meses*
 - *Suspender em seguida*
 - *Reiniciar se necessário*
- Opiniões diversas quanto ao uso de corticóides na crise
 - *Maioria dos peritos sugere utilização apenas nas situações de maior gravidade e em internamento*
 - *Meta-análise 2016...*



Obrigado!

