

Asma de difícil controle na criança: um panorama para o pediatra

Problematic asthma in children: a pediatric overview

Andrea Mendonça Rodrigues¹, Paulo Márcio Pitrez²

RESUMO

A asma de difícil controle na criança é uma condição clínica de elevada morbimortalidade em todo o mundo, resultando em custos altos para a sociedade. Comprometendo de forma tremenda a qualidade de vida dos pacientes, permanece ainda como um grande desafio clínico. Seu manejo deve ser realizado em centros especializados. O pediatra exerce um papel central na detecção precoce desta condição clínica, devendo estar constantemente atento para o surgimento de novos casos. Assim, o objetivo do presente artigo é apresentar uma perspectiva da asma de difícil controle na criança para o pediatra, discutindo os aspectos mais relevantes do diagnóstico e encaminhamento.

Descritores: Alergia, asma grave, diagnóstico.

ABSTRACT

Problematic asthma in children is a clinical condition with a worldwide elevated morbidity and mortality. Resulting in significant impairment of the quality of life, problematic asthma remains an important clinical challenge. These patients should be managed in specialized centers. The pediatrician plays a central role in the early diagnosis of problematic asthma, and should remain attentive to new cases. Hence, the aim of the present article is to present an overview of problematic asthma in children to the pediatrician, discussing the more relevant issues of diagnosis and referral to specialized settings.

Keywords: Allergy, severe asthma, diagnosis.

A asma é uma doença crônica das vias aéreas inferiores, que acomete cerca de 300 milhões de pessoas em todo mundo (aproximadamente 60% de crianças), resultando em elevados custos para a sociedade, e mais de 250.000 óbitos por ano¹. No Brasil, onde a doença acomete cerca de 10-15% das crianças, a mortalidade atinge aproximadamente 6 pessoas/dia, com aproximadamente 350.000 hospitalizações anuais^{2,3}. Estima-se que cerca de 3 milhões de dias de trabalho são perdidos nos Estados Unidos por ano,

com jovens asmáticos apresentando maior desemprego e instabilidade, e crianças asmáticas com maior limitação em suas atividades e absenteísmo escolar^{1,4,5}. Os custos diretos (medicações, internações, atendimentos médicos, exames laboratoriais) e indiretos (absenteísmo escolar/profissional, invalidez e óbito precoce) são os maiores responsáveis pela “carga” desta doença em uma população¹.

Atualmente, um dos fatores mais impactantes da asma é o tremendo comprometimento da qualidade de vida⁶. Este

1. Médica Pneumologista Pediátrica do Hospital São Lucas da Pontifícia Universidade Católica do Rio Grande do Sul (PUCRS). Mestre em Pediatria e Saúde da Criança pela PUCRS.

2. Professor da Faculdade de Medicina da PUCRS. Médico Pneumologista Pediátrico do Hospital São Lucas da PUCRS. Diretor do Instituto de Pesquisas Biomédicas da PUCRS.

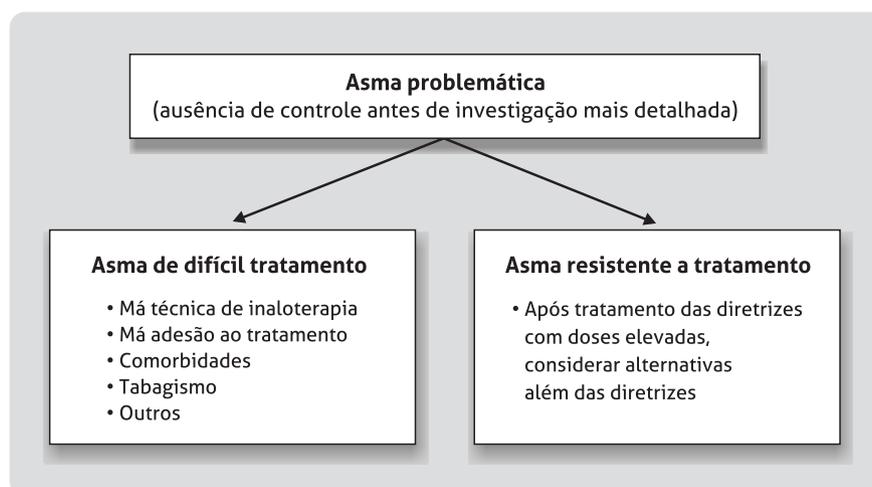
Como citar este artigo: Rodrigues AM, Pitrez PM. Asma de difícil controle na criança: um panorama para o pediatra. Bol Cient Pediatr. 2012;01(1):36-40. Artigo submetido em 16.05.12, aceito em 04.06.12.

fato ocorre especificamente em indivíduos com doença não controlada, que está mais associado aos casos de maior gravidade. A asma grave de difícil controle (ADC) na criança representa o maior desafio clínico para o médico pediatra e especialistas, com prevalência estimada em 0,5% da população escolar (aproximadamente 5% das crianças com asma)⁷. O presente artigo pretende abordar de forma didática e resumida a classificação de ADC em crianças, com enfoque na abordagem diagnóstica e em critérios de encaminhamento, para o público de pediatras. As alternativas de tratamento farmacológico não serão o objetivo principal deste artigo, merecendo uma descrição sem maiores detalhamentos, por fugir da esfera de atuação do pediatra geral.

Na maioria dos casos de ADC, o diagnóstico errôneo, problemas de técnica inalatória ou de adesão ao tratamento são as causas mais comumente encontradas. No entanto, um grupo de pacientes pode não responder a tratamento medicamentoso por uma resistência medicamentosa em particular. Em termos de nomenclatura, apesar do termo ADC ser muito popular no Brasil (motivo pelo qual será ainda utilizada mais genericamente neste artigo), em adultos, o termo “asma refratária” tem sido mais amplamente utilizado⁸. Mais recentemente, uma última classificação foi sugerida na faixa etária pediátrica. “Asma problemática” tem sido aplicada para o grupo de pacientes inicialmente avaliados, com uma classificação posterior de “asma de difícil tratamento” ou “asma resistente a tratamento”, que são situações distintas⁹. A Figura 1 ilustra a classificação mais atual de ADC em crianças.

Na opinião dos autores, em um primeiro momento, é papel do médico generalista sempre encaminhar para o especialista uma criança com diagnóstico presuntivo de asma, que não responde a tratamento com corticoide inalatório (CI) em doses baixas a moderadas. A detecção precoce dessa condição clínica com ágil encaminhamento ao especialista é essencial para reduzir as taxas de morbimortalidade, com melhora substancial da qualidade de vida e redução de custos da família e da sociedade. Neste estágio, a verificação da técnica inalatória correta e da adesão ao tratamento são cruciais para a boa condução dos casos. Uma empática relação médico-paciente é um importante aliado nessa situação. Após 3-6 meses de acompanhamento pelo pediatra, os casos sem controle da doença devem ser, então, sempre encaminhados e acompanhados por um especialista.

Do ponto de vista clínico, crianças com ADC costumam apresentar exacerbações frequentes, com sintomas diários, importante limitação para atividades físicas, sintomas noturnos frequentes, inúmeras visitas a salas de emergência, hospitalizações por exacerbação, e transtornos emocionais (ansiedade e depressão os mais comuns), com grande impacto na qualidade de vida. O mais importante, nesses casos, deve ser: 1) a detecção precoce da condição clínica; 2) o diagnóstico correto; e 3) o manejo farmacológico adequado (maior eficácia, com a menor dose de medicamentos e menor risco de efeitos adversos). Os pacientes que apresentarem asma resistente a terapia farmacológica, devem ser acompanhados em um centro de referência de atendimento de ADC em crianças¹⁰.



Adaptado de Hedlin G, et al.⁹.

Figura 1 - Classificação atual de asma de difícil controle em crianças

Diagnóstico

O critério mais atual para o diagnóstico de ADC em crianças escolares a ser realizado na primeira avaliação pelo especialista é o seguinte⁹:

Utilização de CI \geq 800 μ g (budesonida ou equivalente), com pelo menos 2 outras associações (LABA, anti-leucotrieno, teofilina), persistindo ainda com:

- sintomas crônicos (maioria dos dias, por mais de 3 meses), com limitação da qualidade de vida;
- exacerbações, com ou sem períodos assintomáticos (com internação hospitalar, admissão em UTIP, ou mais de 2 cursos de corticoide oral no último ano);
- obstrução persistente das vias aéreas (redução da função pulmonar não responsiva a teste terapêutico com corticoide); ou
- necessidade de uso contínuo de corticoide oral (CO).

Assim, após o diagnóstico inicial de ADC, a abordagem dos pacientes deve ser realizada em etapas sistemáticas. A exclusão de outras causas que não asma, a confirmação de uma boa técnica inalatória e de uma boa adesão ao tratamento (este último sempre um importante desafio), e o diagnóstico de comorbidades devem fazer parte da avaliação desse grupo de crianças^{10,11}.

Para o correto diagnóstico de asma, devemos lembrar dos diagnósticos diferenciais ou comorbidades, alguns listados a seguir^{9,12}.

Outros diagnósticos: fibrose cística, bronquectasias, displasia broncopulmonar, bronquiolite obliterante, seqüela de tuberculose, alveolite alérgica extrínseca, doenças intersticiais, traqueobroncomalacia, aspergilose broncopulmonar alérgica são algumas das causas mais comuns presentes no diagnóstico diferencial de ADC.

Comorbidades

- **Doença do refluxo gastroesofágico:** sua prevalência em crianças com asma varia de 20-65%, de acordo com uma revisão sistemática, mas a relação entre estas duas doenças ainda não é clara¹³;
- **Rinite alérgica:** a prevalência em crianças com asma é de cerca de 60-80%^{14,15};
- **Obesidade:** apesar de haver um alto grau de asma em crianças acima do peso¹⁶⁻¹⁸, estudos mostram associação entre estas doenças, mas não uma relação entre elas¹⁹⁻²¹, tendo, como possível explicação, sintomas semelhantes à asma (falta de ar) nos obesos sem a doença;

- **Alergia a alimentos:** presente em 2% das crianças com asma, ambas doenças, por serem atópicas, podem coexistir, mas asma, como única manifestação de alergia alimentar, é rara²²⁻²⁴;
- **Controle ambiental inadequado:** exposição excessiva da criança a doenças virais (frequentadoras de creches), tabagismo passivo ou ativo, poluição intra e extradomiciliar e exposição excessiva a alérgenos do ambiente podem estar associados a piora dos sintomas ou maior dificuldade de controle da doença;
- **Síndrome da apneia/hipopneia obstrutiva do sono:** uma situação comum em crianças com hipertrofia de adenoide;
- **Outros fatores agravantes:** adolescência, transtornos psiquiátricos, baixo nível socioeconômico.

Nesse contexto, vários exames complementares são necessários na avaliação de crianças com ADC. Em um primeiro momento, espirometria com teste broncodilatador, raio-x de de tórax, hemograma, imunoglobulinas séricas e anti-HIV são essenciais. Conforme a apresentação e evolução clínica, exames como pHmetria esofágica, tomografia computadorizada de tórax e de seios da face, escarro induzido, broncoscopia flexível, polissonografia, teste de sensibilidade a antígenos (teste cutâneo ou RAST), e teste de broncoprovocação com metacolina e ao exercício devem ser solicitados. Um centro de referência deve disponibilizar também atendimento multiprofissional, com fisioterapeutas, nutricionistas, psicólogos/psiquiatras, fonoaudiólogos, otorrinolaringologistas e gastroenterologistas²⁵.

Tratamento farmacológico

O tratamento farmacológico inicial de crianças com ADC orbita nas etapas 4 e 5 das diretrizes do GINA¹. Devido a característica complexa e heterogênea desta doença, o sucesso terapêutico é muito individualizado. O uso de CI em dose elevada (> 800 μ g de beclometasona/dia ou 500 μ g de fluticasona/dia ou equivalente), com outras medicações associadas (beta-2 agonista de longa ação, anti-leucotrieno, e teofilina) costumam fazer parte da prescrição desses pacientes. Alguns pacientes atingem controle da doença somente com o uso de CO contínuo (muitas vezes em dias alternados)¹¹. Em todos esses pacientes (com uso de CI em dose elevada ou CO contínuo), a monitorização de glicosúria, função adrenal, alterações de densidade mineral óssea, e surgimento de catarata deve ser

constantemente realizada. A constante avaliação da correta técnica inalatória e adesão ao tratamento farmacológico são essências em todas as consultas, particularmente nesta faixa etária²⁶.

Uma alternativa interessante, e bastante estudada nos últimos anos, é o uso de anti-IgE^{9,26}. O anti-IgE (Omalizumabe; Xolair[®], Novartis) é um anticorpo monoclonal humanizado que bloqueia um dos domínios da cadeia pesada da porção Fc da IgE livre. Esta alta afinidade a porção Fc da IgE compete com os receptores celulares (mastócitos, basófilos, etc.), inibindo a resposta inflamatória específica²⁷. Em adultos, sua eficácia tem sido claramente demonstrada e sua efetividade e segurança adequadamente estabelecidos. Em uma revisão da Cochrane de 2006, 15 ensaios clínicos foram incluídos e revisados sobre tratamento de omalizumabe, em um total de 3.143 pacientes estudados. Esta revisão demonstrou que pacientes tratados com omalizumabe reduzem a necessidade de uso de CI e têm um menor risco de apresentar exacerbações (OR 0,52; 95%IC: 0,41 to 0,65, em cinco ensaios clínicos)²⁸. Em crianças com asma moderada a grave (> 6 anos de idade), ensaios clínicos, duplo-cego, randomizados e controlados por placebo têm sido publicados, avaliando a eficácia e segurança de omalizumabe²⁹⁻³¹. O uso de omalizumabe, associado a tratamentos com CI e LABA, demonstrou reduzir significativamente o número de exacerbações, melhorando qualidade de vida e diminuindo a necessidade de CI. Além disto, mostrou ser um tratamento seguro, com efeitos colaterais semelhantes ao placebo. Esse tipo de terapia tem ficado mais restrito a centros com atendimento por especialistas.

Outras terapias têm sido utilizadas, apesar de não haver um consenso para suas indicações. Os macrolídeos, em casos de asma neutrofílica, devido a seu demonstrado efeito anti-inflamatório, podem ser uma alternativa efetiva em casos selecionados. Uma melhora clínica mais substancial pode ser observada em casos com infecção por *Chlamydia pneumonia* ou *Mycoplasma pneumonia*. O uso de outros fármacos citotóxicos ou imunomoduladores encontram-se em um nível de evidência de casuísticas isoladas com estudos não controlados. Seu uso deve ser discutido amplamente com a família do paciente e uma monitorização rigorosa deve ser implementada. Dentre esses medicamentos, destacam-se ciclosporina, metotrexate, azatioprina, sais de ouro, imunoglobulinas e anti-fúngicos orais²⁶.

Concluindo, a asma é entendida hoje como uma doença extremamente complexa, com forte interação entre fatores genéticos e de meio-ambiente. Um melhor entendimento

dos mecanismos da doença, com métodos de avaliação de inflamação das vias aéreas mais avançados, permitirão que crianças com ADC sejam melhor controladas em um cenário ideal de tratamento mais individualizado. Por enquanto, a ADC na criança tem sido um grande desafio clínico, muitas vezes com pouca resposta aos tratamentos propostos, para uma doença que acomete milhões de crianças no mundo. Neste cenário, os médicos generalistas devem estar atentos para detectar esta condição clínica o mais precocemente possível, permitindo que níveis de qualidade de vida aceitáveis sejam oferecidos para esse importante contingente de crianças. Por fim, o problema da ADC em crianças deve ser divulgado em todas as esferas da sociedade, com serviços públicos de saúde capacitando continuamente profissionais para avaliar esses pacientes, criando centros de referência para atendimento, incluindo políticas de disponibilização de medicamentos gratuitos ou de baixo custo em sistemas de saúde públicos.

Referências

1. Global Initiative for Asthma - Global strategy for asthma management and prevention. Updated 2009 (disponível em: <http://www.ginasthma.org>).
2. Worldwide variation in prevalence of symptoms of asthma, allergic rhinoconjunctivitis, and atopic eczema: ISAAC. The International Study of Asthma and Allergies in Childhood (ISAAC) Steering Committee. *Lancet*. 1998;351:1225-32.
3. Brasil. Ministério da Saúde. DATASUS, 2010. <http://tabnet.datasus.gov.br>
4. Weiss KB, Gergen PJ, Hodgson TA. An economic evaluation of asthma in the United States. *N Engl J Med*. 1992;326:862-6.
5. Sibbald B, Anderson HR, McGuigan S. Asthma and employment in young adults. *Thorax*. 1992;47:19-24.
6. Sullivan SD, Rasouliyan L, Russo PA, Kamath T, Chipps BE, for the TENOR Study Group. Extent, patterns, and burden of uncontrolled disease in severe or difficult-to-treat asthma. *Allergy*. 2007;62:126-33.
7. Lang A, Carlsen KH, Haaland G, Devulapalli CS, Munthe-Kaas M, Mowinckel P, et al. Severe asthma in childhood: assessed in 10 year olds in a birth cohort study. *Allergy*. 2008;63:1054-60.
8. Official American Thoracic Society Workshop report. Proceedings of the ATS Workshop on Refractory Asthma - Current understanding, recommendations, and unanswered questions. *Am J Respir Crit Care Med*. 2000;162:2341-51.
9. Hedlin G, Bush A, Lødrup Carlsen K, Wennergren G, de Benedictis FM, Meléne E, et al. On behalf of the Problematic Severe Asthma in Childhood Initiative group. Problematic severe asthma in children, not one problem but many: a GA2LEN initiative. *Eur Respir J*. 2010;36:196-201.
10. McDonald VM, Vertigan AE, Gibson PG. How to set up a severe asthma service. *Respirology*. 2011;16:900-11.
11. Bush A, Saglani S. Management of severe asthma in children. *Lancet*. 2010;376(9743):814-25.
12. de Groot EP, Duiverman EJ, Brand PL. Comorbidities of asthma during childhood: possibly important, yet poorly studied. *Eur Respir J*. 2010;36(3):671-8.

13. Tolia V, Vandenplas Y. Systematic review: the extra-oesophageal symptoms of gastro-oesophageal reflux disease in children. *Aliment Pharmacol Ther.* 2009;29:258-72.
14. Hamouda S, Karila C, Connault T, Scheinmann P, de Blic J. Allergic rhinitis in children with asthma: a questionnaire-based study. *Clin Exp Allergy.* 2008;38:761-6.
15. Masuda S, Fujisawa T, Katsumata H, Atsuta J, Iguchi K. High prevalence and young onset of allergic rhinitis in children with bronchial asthma. *Pediatr Allergy Immunol* 2008;19:517-22.
16. Schaub B, von Mutius E. Obesity and asthma, what are the links? *Curr Opin Allergy Clin Immunol.* 2005;5:185-93.
17. Castro-Rodriguez JA, Holberg CJ, Morgan WJ, Wright AL, Martinez FD. Increased incidence of asthmalike symptoms in girls who become overweight or obese during the school years. *Am J Respir Crit Care Med.* 2001;163:1344-9.
18. Scholtens S, Wijga AH, Seidell JC, Brunekreef B, de Jongste JC, Gehring U, et al. Overweight and changes in weight status during childhood in relation to asthma symptoms at 8 years of age. *J Allergy Clin Immunol.* 2009 Jun;123:1312-8 e2.
19. Schachter LM, Peat JK, Salome CM. Asthma and atopy in overweight children. *Thorax.* 2003;58:1031-5.
20. Brenner JS, Kelly CS, Wenger AD, Brich SM, Morrow AL. Asthma and obesity in adolescents: is there an association? *J Asthma.* 2001;38:509-15.
21. Story RE. Asthma and obesity in children. *Curr Opin Pediatr.* 2007;19:680-4.
22. James JM. Respiratory manifestations of food allergy. *Pediatrics.* 2003;111(6 Pt 3):1625-30.
23. Ozol D, Mete E. Asthma and food allergy. *Curr Opin Pulm Med.* 2008;14(1):9-12.
24. Beausoleil JL, Fiedler J, Spergel JM. Food Intolerance and childhood asthma: what is the link? *Paediatr Drugs.* 2007;9:157-63.
25. Lødrup Carlsen KC, Hedlin G, Bush A, Wennergren G, de Benedictis FM, De Jongste JC, et al. On behalf of the PSACI (Problematic Severe Asthma in Childhood Initiative) group. Assessment of problematic severe asthma in children. *Eur Respir J.* 2011;37:432-40.
26. Bush A, Pedersen S, Hedlin G, Baraldi E, Barbato A, de Benedictis FM, et al. On behalf of the PSACI (Problematic Severe Asthma in Childhood Initiative) group. Pharmacological treatment of severe, therapy-resistant asthma in children: what can we learn from where? *Eur Respir J.* 2011;38:947-58.
27. Fried AJ, Oettgen HC. Anti-IgE in the treatment of allergic disorders in pediatrics. *Curr Opin Pediatr.* 2010;22:758-64.
28. Walker S, Monteil M, Phelan K, Lasserson TJ, Walters EH. Anti-IgE for chronic asthma in adults and children. *Cochrane Database Syst Rev* 2006:CD003559.
29. Milgrom H, Berger W, Nayak A, Gupta N, Pollard S, McAlary M, et al. Treatment of childhood asthma with anti-immunoglobulin E antibody (omalizumab). *Pediatrics.* 2001;108:E36.
30. Lanier B, Bridges T, Kulus M, Taylor AF, Berhane I, Vidaurre CF. Omalizumab for the treatment of exacerbations in children with inadequately controlled allergic (IgE-mediated) asthma. *J Allergy Clin Immunol.* 2009;124:1210-6.
31. Busse WW, Morgan WJ, Gergen PJ, Mitchell ME, Gern JE, Liu AH, et al. Randomized trial of omalizumab (anti-IgE) for asthma in inner-city children. *N Engl J Med.* 2011;364:1005-15.

Correspondência:
Paulo Márcio Pitrez
E-mail: pmpitrez@pucrs.br