

Asma grave em lactente: seguimento clínico e funcional

Infant severe asthma: clinical and functional follow-up

Gustavo F. Wandalsen¹, Fernanda C. Lanza², Ana Caroline Dela Bianca²,
Carolina L. Cruz³, Dirceu Solé⁴

Resumo

Objetivo: Descrever um caso de asma grave em lactente seguido clinicamente e com avaliações de função pulmonar.

Descrição: Lactente do sexo masculino que aos 10 meses de vida apresentava história de sibilância recorrente (crises mensais) e duas hospitalizações prévias. A investigação padrão foi normal, sem alterações na radiografia de tórax e com pesquisa de IgE específica negativa. A avaliação inicial de função pulmonar evidenciou distúrbio obstrutivo grave com sinais de aprisionamento aéreo e resposta positiva ao broncodilatador. O diagnóstico de asma pode ser definido pela história característica, exclusão de outros diagnósticos e presença de fatores de risco conhecidos. Após cinco meses de tratamento com dose alta de corticosteroide inalado (fluticasona, 750 µg ao dia) o lactente apresentou controle clínico da asma e nítida melhora na avaliação funcional. Apesar de tolerar a redução nas doses do corticosteroide, persistiu sintomático e necessitando tratamento até os quatro anos de idade.

Comentários: O desenvolvimento de um escore preditivo de asma em lactentes e a inclusão de recomendações para esta faixa etária nos consensos sobre a doença facilitaram o manejo da asma em lactentes. Apesar dos avanços observados, diversos aspectos da asma em lactentes ainda precisam ser esclarecidos. As provas de função pulmonar podem auxiliar no diagnóstico de asma em lactentes, assim como na definição de gravidade e de resposta ao tratamento.

Rev. bras. alerg. imunopatol. 2011; 34(3):103-107: Asma, lactente, função pulmonar.

Introdução

Apesar da asma ser uma doença que pode manifestar-se em qualquer idade, é nas crianças, particularmente nas pequenas, onde a primeira manifestação da doença é mais comum. Estima-se que um terço dos asmáticos já apresente sintomas no primeiro ano de vida¹, sendo a manifestação precoce da doença um marcador de gravidade. Dados recentes do estudo EISL (*Estudio Internacional de Sibilancia*

Abstract

Objective: To describe the clinical and functional follow-up of an infant with severe asthma.

Case description: A 10 month male infant with recurrent wheezing (exacerbations ever month) and two previous hospitalizations. The standard investigation was normal, without abnormalities in the chest X-ray and negative specific IgE. The first lung function test showed severe obstruction with signs of air trapping and a positive bronchodilator response. Diagnosis of asthma could be established by the typical clinical history, exclusion of other diagnosis and the presence of known risk factors. After five months of treatment with inhaled steroids in high dose (fluticasone, 750 µg daily) the asthma was clinically controlled and there was a clear improvement in lung function. The infant tolerated a reduction in the dose of inhaled steroid but persisted symptomatic and requiring treatment until the age of four years.

Comments: The development of a predictive index for asthma in infants and the inclusion of recommendations for this age in asthma guidelines made the management of the disease easier. Even though, several aspects of asthma in infants remain to be clarified. Lung function tests could help in the diagnosis of asthma in infants, as well as in the definition of severity and treatment response.

Rev. bras. alerg. imunopatol. 2011; 34(3):103-107: Asthma, infant, lung function.

em Lactantes) indicam que aproximadamente metade dos lactentes do município de São Paulo apresenta pelo menos um episódio de sibilância no primeiro ano de vida e que cerca de um quarto deles apresenta sibilância recorrente (três ou mais exacerbações)².

O manejo da asma nos lactentes é mais complexo por causa de dificuldades no diagnóstico, no tratamento e no

1. Professor Adjunto, Disciplina de Alergia, Imunologia Clínica e Reumatologia, UNIFESP-EPM.

2. Doutora em Ciências pela UNIFESP, Pesquisadora Associada à Disciplina de Alergia, Imunologia Clínica e Reumatologia, UNIFESP-EPM.

3. Mestranda do Departamento de Pediatria da UNIFESP-EPM.

4. Professor Titular, Disciplina de Alergia, Imunologia Clínica e Reumatologia, UNIFESP-EPM.

seguimento. Em relação ao diagnóstico, há, na infância precoce, um número maior de doenças que podem se apresentar com sibilância recorrente. Entre elas é particularmente difícil a separação da asma do lactente com a sibilância transitória associada a infecções virais. Além disso, diversas ferramentas laboratoriais e diagnósticas, como a pesquisa de IgE específica e as provas de função pulmonar, apresentam maiores dificuldades de serem realizadas ou menor sensibilidade em seus resultados. Dados nacionais apontam o baixo uso de medicação de controle para a asma, sendo este fato mais acentuado nas crianças pequenas². Dificuldades na técnica inalatória e receio de potenciais eventos adversos associados ao corticosteroide inalado costumam ser apontados como explicações para o reduzido uso dessas medicações. Outra dificuldade encontrada no manejo dos lactentes asmáticos é a de avaliar objetivamente a resposta aos tratamentos empregados e de definir a necessidade de ajustes em suas doses.

O objetivo deste relato é descrever o caso de um lactente com asma grave que teve seu tratamento e seguimento monitorados de forma objetiva pelas provas de função pulmonar.

Descrição do caso clínico

TSM, masculino, pardo, natural e procedente de São Bernardo do Campo, SP, procurou o serviço especializado aos 10 meses de vida. Os pais relatavam crises de sibilância, dispneia e tosse desde o primeiro mês de vida. Contavam que os episódios eram praticamente mensais, de intensidade variável, tratados com nebulizações de fenoterol e cursos curtos de prednisolona oral. Apesar da boa resposta clínica observada, sempre necessitava procurar serviço de urgência nas crises. Em duas ocasiões (aos três e aos quatro meses de vida) foi hospitalizado por curto período, sem necessidade de terapia intensiva e/ou intubação traqueal, para tratamento de pneumonia. As exacerbações eram usualmente desencadeadas por resfriados e mudanças bruscas de temperatura. Inicialmente passava um período assintomático entre elas, mas posteriormente apresentava tosse seca persistente, sintoma relatado no momento da primeira consulta.

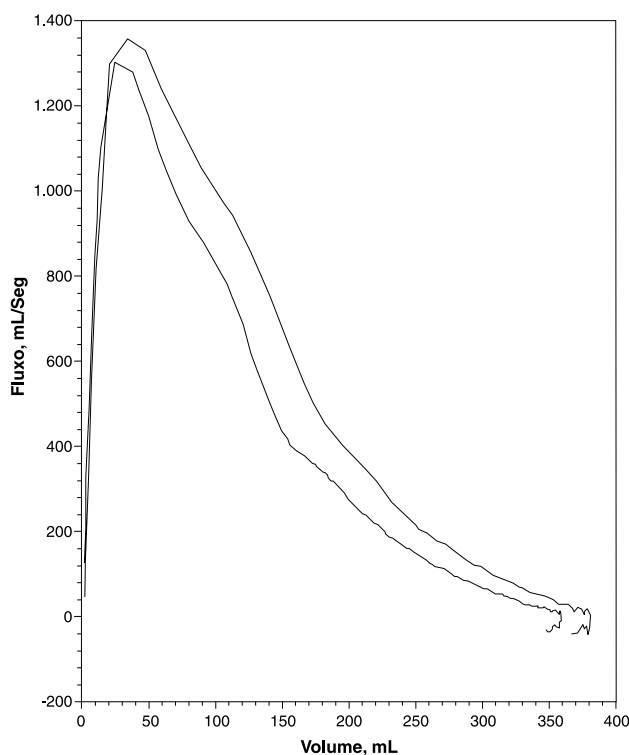
Os pais de TSM não relatavam sintomas nasais frequentes, vômitos ou engasgos durante a alimentação. TSM nasceu de parto normal, sem intercorrências, com peso de 3180 gramas. Na família, a mãe tinha diagnóstico de asma e a irmã mais velha de rinite alérgica. Não havia tabagistas no domicílio e a mãe não havia fumando durante a gestação. TSM não frequentava creches e havia sido amamentado por menos de um mês.

Na admissão ao ambulatório apresentava-se eupneico, afebril, com ausculta pulmonar e cardíaca sem alterações e com saturação de oxigênio em ar ambiente de 95%. Média 73 cm e pesava 8,9 kg.

A investigação laboratorial inicial demonstrou:

- Radiografia de tórax normal;

- Hemograma: sem alterações na série vermelha e sem eosinofilia;
- IgE sérica específica (ImmunoCAP®) negativa para ácaros (HX2), animais domésticos (EX1), fungos (MX1) e alimentos (FX5);
- Dosagem de cloro no suor (2 amostras): normais;
- Avaliação de função pulmonar: distúrbio ventilatório obstrutivo grave com sinais de aprisionamento aéreo (Figura 1). Resposta significativa após administração de 400 µg de salbutamol (Figura 1).



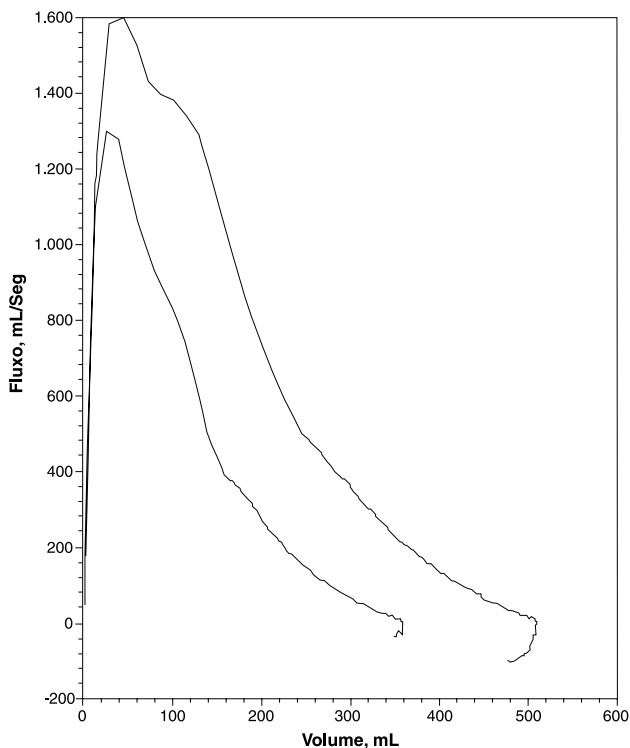
Parâmetro	Pré	Pós-β ₂	Escore z (z)/% Previsto (%)	Varição (%)
CVF (ml)	358	380	-0,4z	6,1
VEF _{0,5} (ml)	230	241	-1,7z	4,8
VEF _{0,5} /CVF	0,64	0,63	-2,5z	-1,6
FEF ₅₀ (ml/s)	343	418	-3,2z	21,9
FEF ₇₅ (ml/s)	112	137	-3,8z	22,3
FEF ₈₅ (ml/s)	62	75	-3,5z	21,0
FEF ₂₅₋₇₅ (ml/s)	281	350	-3,7z	25,0
CPT (ml)	567	588	100%	3,7
CRF (ml)	278	278	130%	0,0
VR (ml)	217	207	143%	-4,6

CVF = capacidade vital forçada; VEF_{0,5} = volume expiratório forçado na metade do primeiro segundo; FEF = fluxo expiratório forçado; CPT = capacidade pulmonar total; CRF = capacidade residual funcional; VR = volume residual.

Figura 1 - Primeira avaliação de função pulmonar com 41 semanas de idade (curvas expiratórias forçadas antes [curva menor] e após [curva maior] administração de 400 µg de salbutamol)

Após a avaliação laboratorial confirmou-se o diagnóstico de asma e foi introduzido tratamento com fluticasona inalada (aerossol com espaçador e máscara facial) 750 µg ao dia.

No acompanhamento, foi observado melhora clínica gradual, com redução dos sintomas e das exacerbações, tanto em frequência, quanto em intensidade. Ao final de cinco meses de tratamento, TSM não havia sido hospitalizado novamente e havia apresentado apenas uma exacerbação com necessidade de uso de prednisolona oral. Ainda apresentava tosse seca noturna esporádica. Neste momento foi repetida a avaliação de função pulmonar (Figura 2). Nesta avaliação foi observado que TSM mantinha distúrbio ventilatório obstrutivo moderado-grave, porém com nítida melhora nos valores dos fluxos expiratórios forçados (FEF₅₀,



Parâmetro	1ª avaliação*	2ª avaliação*
CVF (ml)	-0,4	0,9
VEF _{0,5} (ml)	-1,7	-0,2
VEF _{0,5} /CVF	-2,5	-2,3
FEF ₅₀ (ml/s)	-3,2	-2,0
FEF ₇₅ (ml/s)	-3,8	-2,7
FEF ₈₅ (ml/s)	-3,5	-2,6
FEF ₂₅₋₇₅ (ml/s)	-3,7	-2,2

* valores em escore z.

CVF = capacidade vital forçada; VEF_{0,5} = volume expiratório forçado na metade do primeiro segundo; FEF = fluxo expiratório forçado.

Figura 2 - Sobre exposição das duas avaliações de função pulmonar: com 62 semanas de vida (curva maior, após tratamento) e com 41 semanas (curva menor, antes do tratamento)

FEF₇₅ e FEF₈₅) e do volume expiratório forçado na metade do primeiro segundo (VEF_{0,5}). Frente à melhora clínica e funcional, optou-se por reduzir a dose do corticosteroide inalado (fluticasona), para 500 µg ao dia. TSM manteve-se parcialmente controlado com esta dose de medicação por seis meses, quando perdeu seguimento no serviço por mudança de cidade.

Atualmente TSM tem quatro anos e oito meses de idade. Em contato telefônico, a mãe informou que o menor permanece sintomático da asma, com exacerbações mensais. Foi hospitalizado mais três vezes após a mudança de cidade. Faz acompanhamento médico com diagnóstico de asma e rinite alérgica e apresentou teste cutâneo de leitura imediata positivo para ácaros (sic). Faz ainda uso regular de corticosteroide inalado (budesonida, 400 µg ao dia) e tópicos nasal.

Discussão

Apesar do grande avanço observado nos últimos anos, a compreensão da asma nos lactentes ainda é pobre. Um passo importante neste campo foi a definição de diferentes fenótipos de sibilância na infância, derivada de estudos longitudinais americanos e europeus^{3,4}. Estes, de modo geral, separaram os lactentes sibilantes em persistentes (asmáticos) e transitórios (não asmáticos) empregando fatores de risco tradicionalmente associados à asma e atopia (história familiar de asma, presença de outras doenças atópicas, sensibilização a alérgenos alimentares ou inalados, eosinofilia). Com a formulação de um escore preditivo para asma em lactentes⁵, o diagnóstico de asma e a introdução de tratamento de controle puderam ser norteados por um parâmetro mais objetivo. Estes fenótipos de sibilância na infância precoce e o próprio escore preditivo de asma não são, entretanto, isentos de críticas. Estudos longitudinais posteriores já apontaram a existência de diversos outros fenótipos, como os sibilantes intermitentes graves⁶ e os transitórios prolongados⁷. Além disso, a necessidade de validação para nossa população ficou evidente na coorte de Pelotas⁸, onde as prevalências de cada grupo de sibilantes foram largamente diferentes das observadas nos estudos do hemisfério norte e com associação a diferentes fatores de risco.

A própria compreensão da fisiopatologia da asma nos lactentes ainda é incerta. Nesta faixa etária as infecções respiratórias, especialmente a bronquiolite, desempenham um papel muito importante no desencadeamento de quadros recorrentes de broncoespasmo. A inter-relação entre essas infecções, usualmente virais, e o desenvolvimento da asma precisa ser mais bem compreendida. Algumas características fisiopatológicas clássicas da asma, encontradas em adultos e crianças maiores, também não foram documentadas em lactentes. Ainda não há evidências, por exemplo, que estes apresentem sinais de remodelamento das vias aéreas, como espessamento da membrana basal reticular⁹. Estudos com lavado broncoalveolar de lactentes sibilantes não reportam a presença de inflamação eosinofílica, mas sim neutrófilica¹⁰. A própria reversibilidade brônquica, patognomônica da asma, parece ser algo distinta nesta

faixa etária. Por um lado já foi demonstrado que lactentes asmáticos apresentam obstrução reversível com infecções respiratórias altas¹¹, da mesma forma que as crianças maiores e os adultos. Porém, raramente se observa resposta ao agente β_2 -agonista em lactentes asmáticos fora de exacerbações, como no caso apresentado. Em estudo longitudinal que acompanhou lactentes sibilantes até os 12 anos de idade, a presença de resposta ao broncodilatador (avaliada por um escore clínico) não se correlacionou com o diagnóstico de asma na adolescência¹².

No caso apresentado, o diagnóstico de asma pode ser firmado pela presença de história clínica típica, pela exclusão de outros possíveis diagnósticos e pela presença de fatores de risco (história familiar de asma). Na avaliação de função pulmonar, a presença de obstrução brônquica e resposta ao broncodilatador também corroboraram o diagnóstico. Além de auxiliar no diagnóstico, as provas de função pulmonar, neste caso, também foram importantes na definição da gravidade da doença e na avaliação da resposta ao tratamento. Nos últimos vinte anos novas técnicas de avaliação da função pulmonar de lactentes foram propostas e outras aperfeiçoadas. Desta forma, esses exames, inicialmente limitados a investigações metodológicas e pesquisas sobre a fisiopatologia das doenças respiratórias, passaram a ser incorporados em pesquisas clínicas e no manejo individual de lactentes¹³. Entre as diferentes técnicas de função pulmonar em lactentes existentes, a da compressão torácica rápida com volume pulmonar elevado se destaca¹⁴. Esta técnica utiliza uma jaqueta inflável e um sistema de pressão positiva para simular uma espirometria em lactentes sedados (Figura 3). Além de obter parâmetros muito semelhantes aos da espirometria de crianças maiores, esta técnica também demonstrou apresentar alta reprodutibilidade entre suas mediadas^{15,16} e boa sensibilidade para discriminar lactentes com distintos graus de comprometimento do sistema respiratório¹⁷.

O exame inicial do lactente estudado apresentava nítido padrão obstrutivo, caracterizado pela concavidade da curva expiratória (Figura 1) e pelos baixos valores do volume expiratório forçado na metade do primeiro segundo ($VEF_{0,5}$) e dos fluxos expiratórios forçados (FEF_{50} , FEF_{75} , FEF_{85} e FEF_{25-75}). Na ausência de padronização local, valores de referência americanos¹⁸ são empregados e o valor de menos dois escore z é usualmente selecionado para definir anormalidade. Neste caso, a avaliação funcional foi concordante com a clínica, indicando maior gravidade do caso. Baseado em um estudo com lactentes normais, definimos resposta positiva ao broncodilatador quando superior a dois desvios padrão do observado com placebo¹⁹. Assim, aumento superior a 13% no $VEF_{0,5}$ ou a 20% dos fluxos forçados é considerado positivo.

A definição do tratamento deste caso foi norteadada pelos consensos existentes para o tratamento da asma em crianças pequenas^{20,21} que indicam o corticosteroide inalado como medicação de escolha para o tratamento da asma grave no lactente. A adição de antagonista de receptor de leucotrieno cisteínico, opção sugerida para o escalonamento do tratamento, não foi introduzida por questões financeiras. Em lactentes, o dispositivo mais indicado para o tratamento de controle da asma é o aerossol dosimetrado com espaçador e máscara facial²¹, dispositivo utilizado no presente caso. Este dispositivo permite melhor deposição pulmonar da medicação inalada e melhor adesão ao tratamento do que os nebulizadores²².

Entre os diversos corticosteroides inalados disponíveis, a fluticasona e a budesonida são os mais estudados em lactentes, sendo liberados no país para uso em crianças abaixo de dois anos de idade. Ensaios clínicos randomizados já documentaram a ação da fluticasona no controle dos sintomas e na melhora da função pulmonar de lactentes com asma²³⁻²⁵. Esta ação pode ser documentada no caso apresentado.

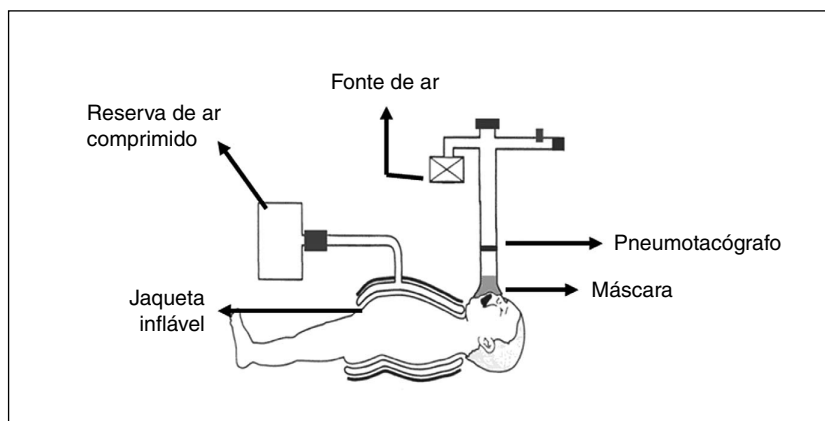


Figura 3 - Esquema representativo do equipamento utilizado para realizar manobras de compressão torácica rápidas

A criança apresentada neste caso clínico evoluiu com persistência da asma aos quatro anos de idade. Diversos marcadores de persistência da asma e de sibilância já foram identificados, como a presença de atopia⁴ e de obstrução grave das vias aéreas na infância precoce²⁶. O prognóstico, em longo prazo, dos lactentes com função pulmonar reduzida ainda não é totalmente conhecido, porém o déficit de função pulmonar parece persistir até a idade adulta²⁷. Ainda não há evidências que o tratamento precoce ou prolongado da asma nesta faixa etária possa interferir na história natural da doença²⁴.

Referências

1. Yunginger JW, Reed CE, O'Connell EJ, Melton LJ, O'Fallon WM, Silverstein MD. A community-based study of the epidemiology of asthma: incidence rates, 1964-1983. *Am Rev Respir Dis* 1992;146:888-94.
2. Dela Bianca AC, Wandalsen GF, Mallol J, Solé D. Prevalência e gravidade da sibilância no primeiro ano de vida. *J Bras Pneumol* 2010;36(4):402-9.
3. Martinez F, Wright A, Taussig L, Holberg C, Halonen M, Morgan W. Asthma and wheezing in the first six years of life. *N Engl J Med* 1995;332:133-8.
4. Matricardi P, Illi S, Gruber C, Keil T, Nickel R, Wahn U, et al. Wheezing in childhood: incidence, longitudinal patterns and factors predicting persistence. *Eur Respir J* 2008;32:585-92.
5. Castro-Rodriguez J, Holberg C, Wright A, Martinez F. A clinical index to define risk of asthma in Young children with recurrent wheezing. *Am J Respir Crit Care Med* 2000;162:1403-6.
6. Bacharier L, Phillips B, Bloomberg G, Zeiger R, Paul I, Krawiec M, et al. Severe intermittent wheezing in preschool children: a distinct phenotype. *J Allergy Clin Immunol* 2007;119:604-10.
7. Henderson J, Granell R, Heron J, Sherriff A, Simpson A, Woodcock A, et al. Associations of wheezing phenotypes in the first 6 years of life with atopy, lung function and airway responsiveness in mid-childhood. *Thorax* 2008;63:974-80.
8. Muiño A, Menezes AM, Reichert FF, Duquia RP, Chatkin M. Wheezing phenotypes from birth to adolescence: a cohort study in Pelotas, Brazil, 1993-2004. *J Bras Pneumol* 2008;34:347-55.
9. Saglani S, Malmström K, Pelkonen A, Malmberg P, Lindahl H, Kajosaari M, et al. Airway remodeling and inflammation in symptomatic infants with reversible airflow obstruction. *Am J Respir Crit Care Med* 2005;171:722-7.
10. Le Bourgeois M, Goncalves M, Le Clainche L, Benoist M, Fournet J, Scheinmann P, et al. Bronchoalveolar cells in children < 3 years old with recurrent wheezing. *Chest* 2002;122:791-7.
11. Mallol J, Aguirre V, Wandalsen GF. Common cold decreases lung function in infants with recurrent wheezing. *Allergol Immunopathol* 2010;38:110-4.
12. Hyvärinen MK, Kotaniemi-Syrjänen A, Reijonen TM, Korhonen K, Kiviniemi V, Korppi M. Responses to inhaled bronchodilators in infancy are not linked with asthma in later childhood. *Pediatr Pulmonol* 2006;41:420-7.
13. Godfrey S, Bar-Yishay E, Avital A, Springer C. What is the role of tests of lung function in the management of infants with lung disease? *Pediatr Pulmonol* 2003;36:1-9.
14. Feher A, Castile R, Kisling J, Angelicchio C, Filbrun D, Flucke R, et al. Flow limitation in normal infants: a new method for forced expiratory maneuvers from raised lung volumes. *J Appl Physiol* 1996;80:2019-25.
15. Mallol J, Aguirre V, Wandalsen G. Variability of the raised volume thoracic compression technique in infants with recurrent wheezing. *Allergol Immunopathol* 2005;33:74-9.
16. Wandalsen GF, La Scala CS, Lanza F, Molero Jr JC, Solé D. Influence of sighs in the raised volume rapid thoracic compression technique (RVRTC) in infants. *Pediatr Pulmonol* 2008;43:360-5.
17. Jones M, Howard J, Davis S, Kisiling J, Tepper R. Sensitivity of spirometric measurements to detect airway obstruction in infants. *Am J Respir Crit Care Med* 2003; 167:1283-6.
18. Jones M, Castile R, Davis S, Kisling J, Filbrun D, Flucke R, et al. Forced expiratory flows and volumes in infants: normative data and lung growth. *Am J Respir Crit Care Med* 2000;161:353-9.
19. Goldstein A, Castile R, Davis S, Filbrun D, Flucke R, McCoy K, et al. Bronchodilator responsiveness in normal infants and young children. *Am J Respir Crit Care Med* 2001;164:447-54.
20. Global Initiative for Asthma. Global strategy for the diagnosis and management of asthma in children 5 years and younger 2009. Disponível em: www.ginasthma.org
21. Bacharier LB, Boner A, Carlsen KH, Eigenmann PA, Frischer T, Götz M, et al. Diagnosis and treatment of asthma in childhood: a PRACTALL consensus report. *Allergy* 2008;63:5-34.
22. Geller D. Comparing clinical features of the nebulizer, metered-dose inhaler, and dry powder inhaler. *Respir Care* 2005;50:1313-21.
23. Bisgaard H, Allen D, Milanowski J, Kalev I, Willits L, Davies P. Twelve-month safety and efficacy of inhaled fluticasone propionate in children aged 1 to 3 years with recurrent wheezing. *Pediatrics* 2004;113:e87-94.
24. Guilbert T, Morgan W, Zeiger R, Mauger D, Boehmer S, Szefer S, et al. Long-term inhaled corticosteroids in preschool children at high risk for asthma. *N Engl J Med* 2006;354:1985-97.
25. Mallol J, Aguirre V, Barrueto L, Wandalsen GF, Tepper R. Effect of inhaled fluticasone on lung function in infants with recurrent wheezing: a randomised controlled trial. *Allergol Immunopathol* 2009;37:57-62.
26. Devulapalli C, Carlsen K, Haland G, Munthe-Kaas M, Pettersen M, Mowinckel P, et al. Severity of obstructive airways disease by age 2 years predicts asthma at 10 years of age. *Thorax* 2008;63:8-13.
27. Stern D, Morgan W, Wright A, Guerra S, Martinez F. Poor airway function in early infancy and lung function by age 22 years: a non-selective longitudinal cohort study. *Lancet* 2007;370:758-64.

Correspondência:
Gustavo F. Wandalsen
Rua dos Otonis, 725
04025-002 – São Paulo, SP
E-mail: gfwandalsen@unifesp.br