

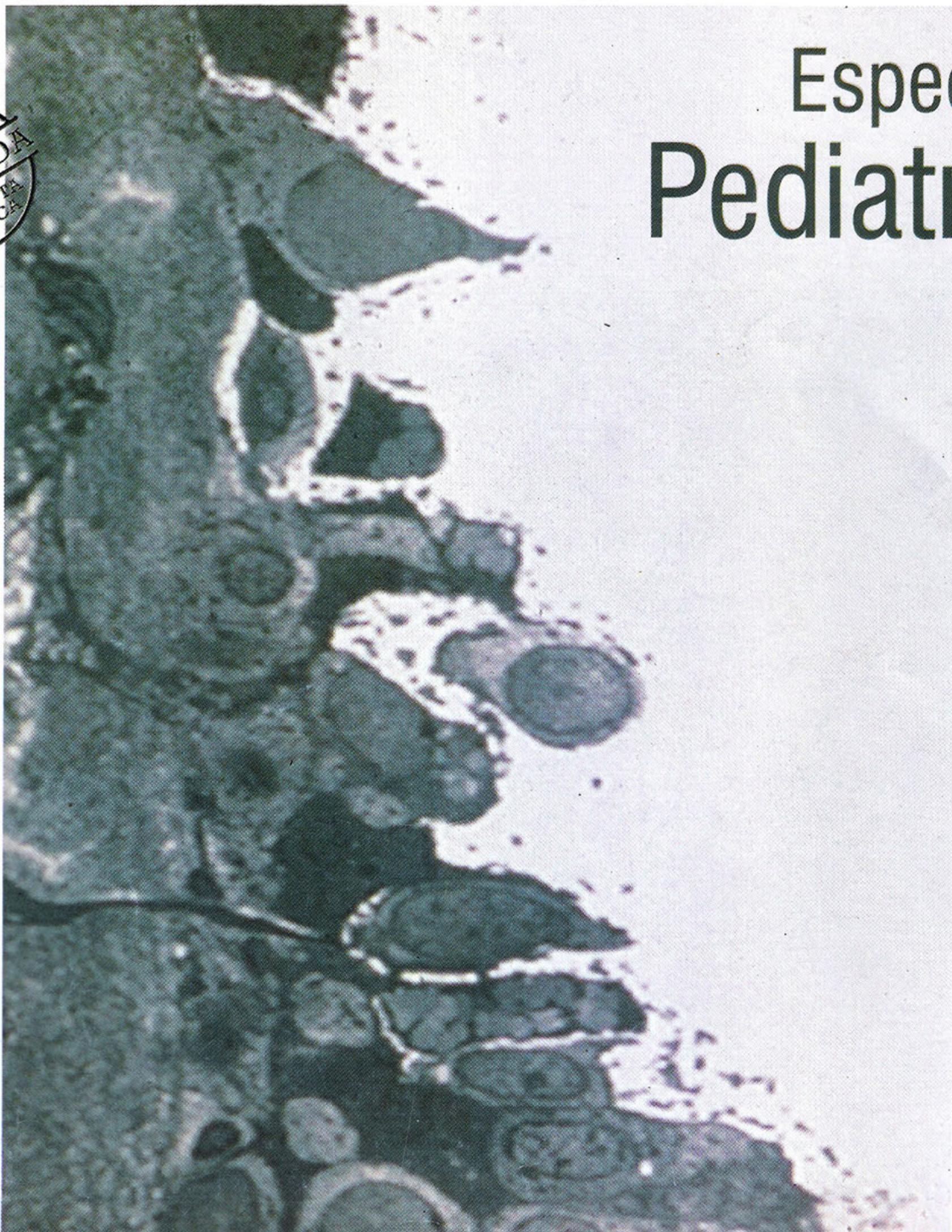
PULMÃO RJ

ISSN 1415-4315



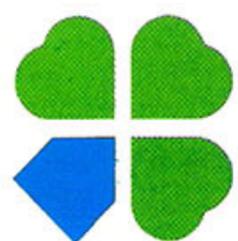
PUBLICAÇÃO ANUAL OFICIAL DA SOCIEDADE DE PNEUMOLOGIA E TISIOLOGIA DO ESTADO DO RIO DE JANEIRO :: VOLUME 10 :: NÚMERO 2 :: ABR-MAI-JUN 200

Especial Pediatria



LILACS
BIREME
INDEXADA
EXCERPTA
MEDICA

I M P R E S S O



VitalAire

OXIGENOTERAPIA, VENTILAÇÃO ASSISTIDA, AEROSOLTERAPIA E APNÉIA DO SONO

Detentora da maior rede mundial de tratamento domiciliar em oxigenoterapia, ventilação assistida, aerosolterapia e apnéia do sono, a Air Liquide apresenta soluções para cada necessidade individual, colocando à disposição do mercado brasileiro equipamentos de última geração e serviços de alta performance, com atendimento 24 horas por dia, 7 dias por semana.

Nossa equipe de especialistas

- Entrega e instala o equipamento.
- Demonstra seu funcionamento.
- Apresenta soluções para cada necessidade individual.
- Presta serviços regulares de acompanhamento e manutenção dos equipamentos.
- Especialista em tratamento domiciliar.

Nossas especialidades

Assistência 24 horas por dia, todos os dias da semana :

- Treinando e fornecendo informações aos pacientes e equipamentos de enfermagem.
- Cuidando das formalidades administrativas.
- Fornecendo relatório de procedimentos com cada paciente aos respectivos profissionais responsáveis.



Entre em contato com o escritório regional mais próximo de você

Aratu - BA

Via de Penetração I, 890
Simões Filho - Tel.: (71) 594-9822

Belo Horizonte - MG

Rua Pinto de Alpoim, 77
Nova Cachoeirinha
Tel.: (31) 3428-1000

Campinas - SP

Rua Um, 557 - Nova Aparecida
Tel.: (19) 3781-3000

Canoas - RS

Rua General David Canabarro,
600 - Centro Tel.: (51) 472-4333

Curitiba - PR

Rua Carlos Essfelder, 3541
Boqueirão - Tel.: (41) 286-3131

Joinville - SC

Rua Rui Barbosa, 700
Distrito Industrial
Tel.: (47) 435-4500

Recife - PE

Rodovia BR 101 Sul, km 29,6
Q A - Lote 1 - Pte dos Carvalhos
Cabo - Tel.: (81) 3521-0061

Rio de Janeiro - RJ

Av. Brasil, 20289 - Distrito
Industrial Barros Filho
Tel.: (21) 471-4788

São Paulo - SP

Av. Carioca, 343 / 357
Vila Carioca Tel.: (11) 6915-4800

Sertãozinho - SP

Via Vicinal Antonio Sarti, 540
Bairro Industrial
Tel.: (16) 645-5933

Uberlândia - MG

Rua Victor Rodrigues de Rezende,
269 Distrito Industrial
Fone (34) 213-1233

Varginha - MG

Rua João Urbano Figueiredo, 201
Parque Boa Vista
Tel.: (35) 3212-1499



Air Liquide Brasil Ltda.
Praça Nami Jafet, 44
São Paulo, SP

 **ÍNDICE**

Editorial	5
Editorial 2	6
A Palavra do Presidente	7
Pneumonia de repetição.	8
Sidnei Ferreira	
Tosse crônica na infância.	12
Selma Maria de Azevedo Sias, Sandra Mara do Amaral	
Síndrome de Bebê Chiador.	20
Helena Hinden, Helena Riscado Dias, Terezinha M. Martire	
Asma na infância.	25
Renato T. Stein	
Prova de função pulmonar na criança com asma.	32
Terezinha Miceli Martire, Sônia Regina da Silva Carvalho, Ricardo Marques Dias	
Broncoespasmo induzido por exercício (BIE).	36
Andréa Lebreiro Guimarães Teldeschi, Clemax do Couto Sant'anna	
Diagnóstico diferencial da asma na criança.	44
Sérgio Peregrino	
Asma na criança: tratamento da crise.	50
José Dirceu Ribeiro, Emílio Carlos Elias Baracat, Marcelo Conrado dos Reis	
Asma na criança: tratamento da intercrise.	66
José Dirceu Ribeiro, Emílio Carlos Elias Baracat	
Tratamento da criança com asma aguda grave: visão do intensivista.	75
Werther Brunow de Carvalho	
Fibrose cística (Mucoviscidose).	80
Ludma Trotta Dallalana, Francisco J. Caldeira Reis, Neiva Damaceno, Tatiana Rozov	
Eventos	107

E X P E D I E N T E

Editora Científica:

Cláudia Henrique Costa

Conselho Editorial:

Afrânio Kristki

Alexandre Pinto Cardoso

Alfred Lemle

Antônio Monteiro da Silva

Chibante

Carlos Alberto Guimarães

Carlos Alberto de Barros Franco

Denis Muniz Ferraz

Domenico Capone

Eduardo Bethlem

Hélio Ribeiro de Siqueira

João Carlos Corrêa

João Negreiros Tebyriçá

José Luiz Tavares

José Manoel Jansen

José Roberto Lapa e Silva

Luis Paulo Verbicário

Margareth Pretti Dalcolmo

Miguel Ayub Hijjar

Ricardo Marques Dias

Rogério Rufino

Rui Haddad

Terezinha Miceli Martire

SOPTERJRua da Lapa, 120/grupos 301 e 302
Centro - 20021-180 - Rio de Janeiro-RJ.

Fax: (21) 852-3677

E-mail: sopsterj@bol.com.br
sopsterj@ig.com.br**Diretoria da
SOPTERJ****Presidente:** Miguel Abdon Aidê**Vice-Presidente:** Alexandre Pinto Cardoso**Vice-Presidente da Capital e Baixada Fluminense:**
Domenico Capone**Vice-Presidente de Niterói, São Gonçalo e Região dos
Lagos:** Angela dos Santos Ferreira**Vice-Presidente da Região Serrana:**
Carlos Pereira Nunes**Vice-Presidente da Região Norte:**
Ronald Cardoso Novaes**Vice-Presidente da Região Sul:**
Luiz Paulo Tostes Coimbra**Secretário Geral:** Arthur Vianna**Segundo-Secretário:** Valmir Sangalli Lucas**Tesoureira:** Denise Duprat Neves**Secretário para Assuntos Científicos:**
Rogério Rufino**Secretária de Divulgação:**
Cláudia Henrique Costa**Presidente do Conselho Deliberativo:**
Mauro Musa Zamboni**Membros do Conselho Fiscal:**
Luiz Carlos Sell
Carlos Alberto Guimarães
Jaime Veras Correia**DEPARTAMENTOS
E COORDENADORES****Cirurgia Torácica:** Fernando David**Pneumologia Infantil:** Selma Sias**Endoscopia Respiratória:** Luiz Felipe Judice**COMISSÕES CIENTÍFICAS
PERMANENTES E SECRETÁRIOS
EXECUTIVOS****Doenças Ocupacionais e Poluição Ambiental:**
Valéria Barbosa Moreira**Doença Pulmonar Obstrutiva Crônica:** Rodolfo
Fred Behrsin**Asma Brônquica:** Hisbello S. Campos**Honorários Médicos:**
Bernardo Maranhão**Fisiopatologia Pulmonar:** Sonia Regina**Terapia Intensiva e Ventilação Mecânica:**
Marcelo Kalichsztein**Infecção Respiratória e Micoses:**
Arnaldo José Noronha Filho**Pneumopatias Intersticiais Difusas:**
Eduardo Bethlem**Imagem:** José Manoel Gabetto**Educação Médica Continuada:** Décio Horta**Doenças da Pleura:**
Cyro Teixeira da Silva Junior**Câncer de Pulmão:**
Edson Toscano**Tuberculose:**
Marcus Barreto Conde

EDITORA SAÚDE & QUALIDADE DE VIDA
PÇA XV DE NOVEMBRO, 34 :: 4º ANDAR
CEP - 20010-010 :: ED. ARCO DO TELLES
CENTRO :: RIO DE JANEIRO :: RJ
TELEFONE :: (21) 2224-8962

DIRETORA EXECUTIVA
RIJARDA ARISTÓTELES
[rijarda@vitro.com.br]

DIRETOR
LUIS FERNANDO VILLARREAL

JORNALISTA RESPONSÁVEL
FERNANDA CUBIACO
[editora@vitro.com.br]
FLÁVIO NOGUEIRA (Mtb/RJ 19209)

Vitro
C O M U N I C A Ç Ã O

(21) 2224-6780
[comercial@vitro.com.br]

EDITOR DE ARTE
RAUL DE SANTA HELENA FILHO
[editoriadearte@vitro.com.br]

DIAGRAMAÇÃO
CRISTIANE TIENGO
MARCOS ABREU

COMERCIAL
DAYSE PANAJOTTI

[pulmaorj@vitro.com.br]

Tiragem: 5.000 exemplares
Distribuição: Sócios da SOPTERJ, SBPT, SBAI,
Sociedade Sul-Americana de Broncoscopia e assinantes.
PUBLICAÇÃO REFERENTE: ABR-MAI-JUN DE 2001

Envio de Artigos: para editora (endereço ao lado)
Correspondência: Rua da Lapa, 120/301 e 302 - Centro
CEP: 20021-180 • Rio de Janeiro • RJ

Pulmão RJ é uma publicação trimestral oficial da Sociedade de Pneumologia e
Tisiologia do Estado do Rio de Janeiro (SOPTERJ), direcionada a seus associados,
pneumologistas, cirurgiões de tórax, intensivistas e a clínicos com interesse na
especialidade, bem como aos anunciantes, hospitais e entidades afins.

CAPA: PACIENTE COM ASMA HISTOPATOLÓGICO**ETHOS**

Vitro Comunicação é uma Empresa Filiada ao Instituto ETHOS de
Responsabilidade Social

Há um ano, fizemos um número da revista com artigos abordando patologias pulmonares em crianças. O sucesso foi tão grande que, desde então, estávamos planejando outra versão para este ano. E reunimos trabalhos que tratam, principalmente, das doenças obstrutivas, com ênfase, como não poderia deixar de ser, para a asma brônquica. Tratamento da crise e da intercrise da asma, além de um capítulo sobre diagnóstico diferencial das patologias pulmonares que evoluem com sibilos e outro, sobre a tosse na criança, são alguns dos assuntos discutidos nesta edição. Para finalizar os tópicos sobre doenças obstrutivas na infância, há também uma revisão sobre broncoespasmo induzido por exercício e um capítulo que trata da avaliação da função pulmonar na criança com asma.

Além disso, a fibrose cística é abordada em um grande capítulo, recebendo o destaque que merece.

Mais uma vez, nossa intenção é fortalecer os laços que já unem a pediatria à pneumologia, através destes temas freqüentes no dia-a-dia tanto do pneumologista quanto do pediatra. Esperamos que, assim como no ano passado, este exemplar seja bem recebido e apreciado por todos.

Boa leitura!

Cláudia Costa

Editora Científica

EDITORIAL

Fiquei muito honrada em aceitar do Grupo da Pneumologia Geral (Sopterj), a coordenação do Especial Pediatria 2 da revista Pulmão RJ. Devido ao sucesso que obtivemos com o Especial Pediatria 1, optamos por dar continuidade às patologias respiratórias de interesse, não só do grupo de pediatras como do grupo de pneumologistas, enfatizando, neste volume, as doenças pulmonares obstrutivas, dentre elas, a asma e a fibrose cística.

Tem sido uma preocupação muito grande, entre os especialistas pediátricos que o diagnóstico de asma seja bem definido, propiciando assim uma padronização correta da terapêutica, de modo que esta doença, tão prevalente entre as crianças, tenha uma diminuição de sua taxa de morbimortalidade.

Esperamos, com isso, que estes pacientes tenham cada vez menos que recorrer às unidades de emergência e, principalmente, recebam de forma gratuita, a medicação intercrítica, através da rede nacional pública de saúde, desde que bem embasados, de acordo com cada caso e normas de tratamento já estabelecidas.

Uma outra preocupação ao nosso ver são as pneumonias de repetição, o diagnóstico neonatal e o acompanhamento dos fibrocísticos de para que a sobrevida aumente de forma significativa neste século 21, tão ansiosamente esperado.

Assim, agradecemos aos especialistas pediátricos de renome nacional, que colaboraram no Especiais Pediatria 1 e 2, desta forma melhorando a condição de vida da criança brasileira através de seus conhecimentos.

Esperamos que este laço SOPTERJ / SOPERJ se torne cada vez maior, dando continuidade às Revistas Pulmão RJ – Especial Pediatria.

Até mais, espero que aproveitem a leitura.

Terezinha M. Martire

*Coordenadora do Especial Pediatria 2 - Pulmão
Presidente do Comitê de Doença Respiratória - SOPERJ*

A Palavra do Presidente

A Sociedade de Pneumologia e Tisiologia do Estado do Rio de Janeiro e o Departamento de Pneumologia Infantil, juntamente com os pneumologistas pediátricos estão de parabéns pela edição do segundo número especial sobre pneumologia pediátrica. Esse segundo volume está coincidindo com a chegada do inverno, estação na qual os pequenos pacientes sofrem muito com as doenças das vias aéreas superiores e inferiores. É nessa estação do ano que se verifica um maior número de internações por asma e infecções do trato respiratório, e é justamente nesse suplemento que estão sendo abordadas as doenças das vias aéreas, principalmente, a asma brônquica.

São raras as ocasiões nas quais os médicos pediatras têm a oportunidade de receber através de uma sociedade médica regional, em suas casas e consultórios, um suplemento de alto padrão científico, escrito por uma seleção de médicos reconhecidamente experientes no assunto.

Esse suplemento, somado ao primeiro, resulta num pequeno tratado de pneumologia pediátrica.

A SOPTERJ tem feito um grande esforço para oferecer, aos seus sócios, informações científicas mínimas e atuais, principalmente para aqueles que não têm oportunidade de se reciclar na especialidade.

Tanto os pneumologistas de adulto quanto os pediátricos estão de parabéns em poder contar com o Pulmão RJ e seus suplementos em cima de suas mesas.

Com a edição do livro "Pneumologia Prática e Atual da Nossa Sociedade", o ciclo de publicações científicas da SOPTERJ está se completando.

Miguel Abdon Aidé

Presidente da SOPTERJ



Pneumonia de repetição

Recurrent pneumonia

██████████
Sidnei Ferreira*

RESUMO

A pneumonia recorrente definida, como 3 ou mais episódios de pneumonia em 1 ano, deve melhor ser discutida entre os pediatras. O achado radiológico de normalidade entre os episódios agudos deve ser bem caracterizado. O autor discute quais os pacientes que realmente necessitam de avaliação clínica e investigação diagnóstica complementar pelo especialista.

ABSTRACT

The recurrent pneumonia episodes (three or more times a year), must be better discussed among pediatricians. We emphasize the importance of finding normal chest roentgenograms between acute episodes; so that it will be adequately characterized. Therefore the identification of the patients that really need subsequent clinical evaluation and complementary diagnosis investigation by the specialist will be better select.

Palavras-chaves: *pneumonia de repetição, criança.*

Key-words: *recurrent pneumonia, children.*

Pneumonia de repetição ou recorrente (PR) é definida, pela maioria dos autores, como sendo a ocorrência de 3 ou mais pneumonias no período de 1 ano^{1,2,3,4,5}. Nesses casos, está indicada investigação para definir-se a causa. Alguns consideram, também, como 2 ou mais episódios ocorridos no período de 6 meses⁶. Repetição de pneumonias, com intervalos maiores, deve ser

investigada quando interfere com o desenvolvimento da criança ou a mantém com sintomas respiratórios. Em alguns serviços, adota-se, além da primeira definição, a de cinco ou mais episódios em qualquer época da vida, com achados radiológicos normais entre os episódios³. Muitas vezes, é difícil diferenciar pneumonia de repetição de pneumonia crônica, quando não se tem claramen-

*Professor Assistente do Departamento de Pediatria da Universidade Federal do Rio de Janeiro – UFRJ

Membro do Serviço de Pneumologia Pediátrica do Instituto de Puericultura e Pediatria Martagão Gesteira – IPPMG-UFRJ, Presidente da Sociedade de Pediatria do Estado do Rio de Janeiro.

Artigo recebido para publicação no dia 11/10/2000 e aceito no dia 28/12/2000 após revisão.

te um período livre de sintomas e de normalização radiológica. Pneumonia crônica (PC) ou persistente é definida, por alguns autores, como a persistência de alterações clínicas e radiológicas por mais de 3 meses e, por outros, como alterações radiológicas que persistem além do tempo esperado para resolução². É necessário, pois, o conhecimento da evolução radiológica das pneumonias nas diversas etiologias. Anormalidades em pneumonias virais podem perdurar de 2 semanas a 3 meses, com relato de alterações mantidas por 1 ano⁷. Persistência de infiltrado por mais de 3 meses, entretanto, não é usual. Pneumonia pneumocócica (estudo em adultos) pode manter alterações por 2 a 6 semanas. A base para o diagnóstico de PR ou PC são os achados radiológicos e sua evolução^{1,2,3}.

Pneumonia com diagnóstico baseado somente no quadro clínico, crianças só radiografadas nas crises, sem controle radiológico quando clinicamente bem, asma, pneumonia de evolução lenta, assim como inadequada técnica de radiografia do tórax (filme pouco penetrado ou pouco inspirado) ou interpretação equivocada por profissionais pouco familiarizados, pode confundir pneumonia de repetição com pneumonia crônica ou com a simples presença de artefato; assim como se pode confundir infiltrado pulmonar com atelectasia (se normalização entre 2 e 5 dias, provavelmente trata-se de atelectasia e não de infiltrado). Por esses motivos, existe dificuldade, também, em se determinar a incidência de ambas as situações^{8,9,10}.

Em estudo realizado em 220 crianças com suspeita de pneumonia de repetição, encaminhadas dentre 2.312 crianças para esclarecimento diagnóstico a um ambulatório de pneumologia pediátrica, confirmou-se o diagnóstico em 117 crianças (53%), estando o maior grupo na faixa etária entre 1 e 4 anos de idade, e o segundo maior grupo com 5 anos de idade ou mais. A etiologia principal foi hiperreatividade brônquica e síndrome aspirativa¹¹.

Pneumonia de repetição ocorre devido a distúrbios nos mecanismos de defesas locais por alterações estruturais ou funcionais, por distúrbios imunológicos locais ou sistêmicos ou por doenças de base que interfiram nesses mecanismos^{1,2,3,5,6,8,10,11}.

É vasta a lista de fatores e doenças que estão associadas ao desenvolvimento de PR ou PC (Tabelas 1, 2 e 3), sendo necessário, portanto, estudo criterioso para que não se submeta o paciente a

exames desnecessários, muitas vezes não isentos de riscos, além de dispendiosos.

Anamnese cuidadosa é extremamente útil. Orientará, por exemplo, com relação ao início dos sintomas, o que auxiliará o médico a afastar certas doenças em determinadas faixas etárias: PR, com início aos 10 anos, afasta a possibilidade de doenças de base como imunodeficiência primária ou malformações congênitas como fístula tráqueo-esofágica e anel vascular. Facilitará o diagnóstico, por exemplo, de alteração de defesa local por poluição ambiental ou aspiração de corpo estranho e por seqüela (bronquiectasia) por tuberculose ou pneumonia viral. História sugestiva de aspiração de corpo estranho com imagem repetida na mesma topografia ou criança com distúrbio da deglutição ou técnica inadequada de alimentação em uso de óleo mineral com radiografias sugestivas de microaspirações conduzem ao diagnóstico que se poderá confirmar com broncoscopia e presença de macrófagos carregados de lipídios, respectivamente.

Frente a um caso suspeito de PR, cumpre-se esclarecer o diagnóstico diferencial com PC ou diagnósticos equivocados de pneumonia.

Deve-se proceder a uma anamnese cuidadosa e revisão criteriosa das radiografias apresentadas, não se baseando em laudos mas, sim, na análise das mesmas. Se PR ou PC, tentar esclarecer a época do primeiro episódio, a gravidade dos quadros, a necessidade de internação hospitalar, a presença ou não de febre durante os episódios e avaliar a localização em cada um deles. Mesma localização fala a favor de lesão anatômica, malformação, obstrução brônquica por lesão extrínseca ou intrínseca (Tabelas 2 e 3) e diferentes localizações faz pensar em doença respiratória generalizada como causa (Tabela 4). Se a criança só foi radiografada nas crises, sem controle em períodos assintomáticos, deve-se radiografá-la quando estiver bem. Se o infiltrado estiver mantido, fazer controle radiológico de 1 a 3 meses, até normalizar, caso contrário, investigar como pneumonia persistente. Atentar para achados no exame físico, como dedos em baqueta de tambor, unhas em vidro de relógio, cianose, estigmas alérgicos, achados auscultatórios, dentre outros, que auxiliam no esclarecimento diagnóstico.

Uma maneira prática de pesquisa etiológica é considerar e correlacionar, além da faixa etária, os achados radiológicos e clínicos. Achados radiológicos recorrentes com normalização entre as crises, deve-se suspeitar, dentre outras causas, de asma,

síndrome aspirativa (fístula tráqueo-esofágica, refluxo gastroesofágico, distúrbios da deglutição), imunodeficiência e hemossiderose pulmonar. Achados persistentes, sem evidência clínica de infecção, deve-se pensar, além de outros, em lesões anatômicas, granuloma, hipoplasia e cisto pulmonar. Achados radiológicos recorrentes ou persistentes com febre ou outros sinais clínicos de infecção, pensar em fibrose cística, imunodeficiência, seqüestração, obstrução brônquica e bronquiectasia.

Em resumo: frente a uma criança com pneumonia de repetição, deve-se analisar as radiografias apresentadas. Se não houver anormalidades ou as "alterações" forem artefatos, não considerar PR e pesquisar causas dos sintomas respiratórios através da anamnese, exame físico e exames complementares. Se as anormalidades forem persistentes ou recorrentes, proceder a anamnese, exame físico e exames complementares não invasivos adequados ao caso. Se não for conclusivo, avaliar exames mais complexos pertinentes. A prova terapêutica pode ser tentada, com critério, algumas vezes, nos casos, por exemplo, de forte suspeita de asma ou tuberculose.

Exames complementares deverão ser realizados, também, criteriosamente. O início da investigação pode constar de hemograma, VHS, dosagem das imunoglobulinas (se possível com estudo das sub-classes de IgG), teste PPD, radiografia de tórax, eletrólitos no suor, anti-HIV e prova de função pulmonar em crianças em idade de cooperar, geralmente acima de 6 anos.

Com isso, pesquisamos algumas possibilidades, como, por exemplo, imunodeficiência, fibrose cística, tuberculose e asma, dentre outras. Tomografia computadorizada, broncoscopia, exames contrastados do aparelho digestivo, cintilografia e angiografia, são exames que devem ser usados quando se direciona para uma hipótese diagnóstica específica.

O tratamento da PR consiste em tratar adequadamente as agudizações, manter o paciente sob controle e tratar a doença ou fatores causais das pneumonias. Por exemplo, se a causa dos infiltrados recorrentes for asma, tratar as crises, manter medicação antiinflamatória na intercrise e controle da função pulmonar e dos fatores desencadeantes, se a causa for corpo estranho, retirada através de procedimentos broncoscópicos ou se for imunodeficiência, proceder segundo os protocolos já estabelecidos.

Tabela 1

<ul style="list-style-type: none"> >>> Anormalidades Anatômicas >>> Anormalidades Metabólicas >>> Doenças Inflamatórias Pulmonares >>> Conseqüentes a Agressões Graves
<ul style="list-style-type: none"> • Corpo estranho • Tumor • Secreções anormais • Anormalidades ciliares • S. lobo médio • Bronquiectasia • Estenose brônquica • Aspergilose broncopulmonar • Aumento ganglionar • Reparação cirúrgica de malformações congênitas • Anormalidades cardíacas • Seqüestração pulmonar • DBP • Fibrose cística • Anomalias congênitas das VA/outros órgãos-sistemas • Ambiental • Tuberculose • Pneumonia viral • Hemoglobinopatias • Doenças neuromusculares • Doença granulomatosa crônica da infância • Deficiência de alfa1-antitripsina

Tabela 2

<ul style="list-style-type: none"> >>> Pneumonia de Repetição/Crônica >>> Obstrução Brônquica Intraluminal
<ul style="list-style-type: none"> • Corpo estranho • Tumor • Secreções anormais • Anormalidades ciliares • S. lobo médio • Bronquiectasia • Estenose brônquica • Aspergilose broncopulmonar

Tabela 3

<ul style="list-style-type: none"> >>> Pneumonia de Repetição/Crônica >>> Obstrução Brônquica Extraluminal
<ul style="list-style-type: none"> • Aumento ganglionar • Reparação cirúrgica de malformações congênitas • Anormalidades cardíacas • Seqüestração pulmonar • Cisto pulmonar congênito

Tabela 4

»» Pneumonia de Repetição

»» Causas não Localizadas

- Anemia falciforme
- Deficiência de alfa1-antitripsina
- Distúrbios imunológicos
- DBP
- Fibrose cística
- Discinesia ciliar
- Anomalias congênitas VA/outros órgãos-sistemas
- Ambiental
- Muco-ciliares
- Doenças neuromusculares
- Doença granulomatosa crônica da infância

REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

- 1-Kendig's-Disorders of the Respiratory Tract in Children, 6a. Ed. W.B.Saunders Company, 1998.
- 2-Craven E, Hilman BC, Recurrent and Persistent Pneumonia, In: Pediatric Respiratory Disease-Diagnosis and Treatment, W.B.Saunders Company, 1993.
- 3-Ferreira S, Sant'Anna CC, Ledo JÁ, Mello MGMO, David JSP, March MFP, Pneumonia de Repetição em Ambulatório, *Jornal de Pediatria*, 2000; 76(1): 44-48.
- 4-Listernick R, Recurrent pulmonary infiltrates. In: Stockman. Difficult diagnosis in pediatrics. Philadelphia: Saunders, 1990; 375-82.
- 5-Eigen H, Chronic/recurrent pulmonary infiltrates, In: Eigen H, Launghlin J, Respiratory disease in children. Diagnosis and management. Baltimore: Willian & Wolkins,1994; 215;2.
- 6-Wald ER, Recurrent and no resolving pneumonia in children, *Semin Respir Infect Dis* 1993; 8: 46-58.
- 7-Osborn D, The radiologic appearance of viral disease of the lower respiratory tract in infants and children, *AJR*, 1978; 129-30.
- 8-Kjellman B, Bronchial asthma and recurrent pneumonia in children, *Acta Paediatric Escand*, 1967; 56: 651-9.
- 9-Eggleston PA, Ward P, Radiographic abnormalities in acute asthma in children. *Pediatrics*, 1974; 54: 442.
- 10-Eigen H, Launghlin J, Recurrent pneumonia in children and its relationship to bronquial hyperreactivity, *Pediatrics*, 1982; 70: 698.
- 11-Ferreira S, Sant'Anna CC, Ledo JÁ, March MFP, Prevalência e etiologia de pneumonia de repetição em Serviço de Pneumologia Infantil em Hospital Universitário Pediátrico, *Anais do IV CONGRESO DE LA Sociedad Latinoamericana de Neumologia Pediatrica*, Mar del Plata, Argentina, 1998.
- 12-The Pediatrics Clinics of North América, 1991; 38(3): 633-46. ■

Envie seu
artigo
científico
 para publicação
 em **PULMÃO RJ**

Endereço para envio:

Editora Saúde & Qualidade de Vida
Pulmão RJ

Praça XV de Novembro, 34/4º andar
 Centro - 20010-010 - Rio de Janeiro - RJ
 E-mail: pulmaorj@vitro.com.br

⊗ Seu artigo será avaliado por nosso Conselho Editorial.



Tosse crônica na infância

Chronic coughing in childhood

Selma Maria de Azevedo Sias*

Sandra Mara do Amaral**

RESUMO

A tosse é uma queixa muito comum na pediatria. A tosse crônica é uma síndrome com diferentes causas e cujo tratamento correto se apoia no diagnóstico causal. As causas variam de acordo com a idade sendo as infecções das vias aéreas superiores, doença reativa das vias aéreas e sinusite as mais comuns. Na maioria das vezes o diagnóstico se baseia em dados de anamnese e exame físico. São significativos os antecedentes pessoais e familiares na busca de doenças atópicas, infecciosas e congênitas, as características da tosse, os sintomas associados e a relação da tosse com uso de medicamentos. Os autores fazem uma revisão sobre a fisiopatologia, diagnóstico e tratamento da tosse crônica na infância.

ABSTRACT

Cough is a common complain in pediatric medicine. Chronic cough is a syndrome with several different causes and the definitive treatment depends on determining its precise cause. There are many causes of cough and the diagnosis should be considered based on age of the child. The most common causes are upper respiratory tract infection, reactive airway disease and sinusitis. The history and physical examination are important to find out the cause. The childhood history and family history, allergic diseases, infections diseases, congenital malformations, characteristics of the cough, associated symptoms and the relationship to treatment also are necessary. This approach emphasizes knowledge of the pathophysiology, diagnosis and treatment of chronic cough in children.

Palavras-chaves: tosse, tosse crônica.

Key-words: cough, chronic cough, children

Introdução

Os mecanismos de defesa distribuídos por todo o trato respiratório (mecanismo mucociliar, macrófagos alveolares, complemento, surfactante e as defesas

aerodinâmicas, incluindo a filtração e impactação de partículas, o reflexo da tosse e espirro) permitem que o pulmão, embora esteja em contínua exposição ao ar contaminado, seja considerado um órgão estéril⁽¹⁾.

*Professora Assistente de Pediatria da UFF, Membro do Comitê de Doenças Respiratórias da SOPERJ.

**Médica do Serviço de Pneumologia do Hospital dos Servidores do Estado, Membro do Comitê de Doenças Respiratórias da SOPERJ

Artigo recebido para publicação no dia 22/09/2000 e aceito no dia 24/01/2001 após revisão.

A tosse torna-se fundamental na depuração das secreções traqueobrônquicas quando ocorre um excesso de produção e/ou o mecanismo mucociliar é ineficaz.

Assim, a principal função da tosse é manter a permeabilidade das vias aéreas, seja através da proteção à penetração de substâncias estranhas, seja pela remoção de partículas inaladas ou aspiradas ou de secreções endógenas. Mas nem sempre a tosse representa mecanismo de proteção. Ela pode, também, ser o início ou único sinal de uma doença^(1,2).

A tosse é uma queixa muito comum nos atendimentos em pediatria. Kamei cita 6,7%⁽³⁾.

Pode ser definida como a expulsão súbita e ruidosa de ar pela boca, visando, habitualmente, à eliminação de materiais estranhos nas vias aéreas.

Pode ser aguda ou crônica. Na maioria das vezes, a tosse aguda é autolimitada e secundária a infecções virais das VAS. Já a crônica é aquela que persiste por mais de três ou quatro semanas^(2,3,4,5).

Mecanismo da tosse

O conhecimento da anatomia e fisiopatologia dos mecanismos envolvidos na tosse poderá nos conduzir ao diagnóstico específico, pois é a integração das vias neurofisiológicas, musculatura respiratória, mecânica pulmonar e mecânica dos fluidos que permite uma tosse eficaz^(4,6).

A incoordenação ou falha de quaisquer destes setores pode resultar em sua perpetuação ou mesmo sua ineficácia.

O mecanismo da tosse pode ser voluntário mas, na maioria das vezes, resulta de um ato reflexo. Este pode ser desencadeado em qualquer local das vias aéreas, por estímulo dos receptores da tosse localizados nas zonas tussígenas, desde a faringe até os bronquíolos terminais. Estes receptores sensitivos estão estrategicamente localizados em maior número nas áreas de maior impactação de partículas, isto é, laringe, carina e bifurcação dos brônquios de grande e médio calibre. Existem, também, receptores no nariz, seios paranasais, pleura, diafragma e, além do sistema respiratório, existem receptores no esôfago, pericárdio, ouvido externo e órgãos abdominais^(7,8,9).

Após estimulação, os impulsos são transmitidos através das vias aferentes (trigêmeo, glossofaríngeo, laríngeo superior ou vago) ao tronco cerebral, próxi-

mo ao centro respiratório, onde o reflexo da tosse se inicia ou cessa.

No pulmão, foram identificados cinco tipos de receptores sensoriais, sendo três deles considerados receptores da tosse: receptores de adaptação rápida ou irritantes, fibras C pulmonares ou receptores J e fibras C brônquicas, localizados, respectivamente, no epitélio das vias aéreas, na parede alveolar e na parede das vias aéreas. Mas o mecanismo primário é a ativação dos receptores irritantes e fibras C brônquicas. Alguns neurotransmissores têm sido implicados na tosse, como 5 hidroxitriptamina e ácido gama aminobutírico^(6,7,10,11).

A via eferente leva os impulsos, através dos nervos frênico, vago e motores espinhais (C3-S2), para os vários efetores (músculos da laringe, intercostais, diafragma, parede abdominal e soalho pélvico) e, através dos ramos do vago, para o pavilhão auditivo externo e esôfago.

São descritas três fases no mecanismo da tosse: a inspiratória, que se inicia com uma inspiração rápida e profunda, abertura da glote e fixação das costelas inferiores; a compressiva, em que há contração dos músculos da laringe, tórax, diafragma, abdome, soalho pélvico e fechamento da glote, permitindo, assim, aumento do volume pulmonar. Segue-se também aumento das pressões subglótica, abdominal, pleural, alveolar e, conseqüentemente, da pressão circulatória, líquórica, e intra-ocular. A pressão positiva no espaço pleural torna-se maior do que a pressão luminal da traquéia e brônquios, propiciando a compressão da porção membranosa destas estruturas com quase obliteração da luz, constituindo importante mecanismo propulsivo. A fase expulsiva ou explosiva ocorre quando o aumento da pressão intratorácica é suficiente para abrir a glote, havendo alívio abrupto da pressão e liberação explosiva do ar aprisionado no tórax. Como conseqüência do aumento na velocidade linear do fluxo de ar através dos canais estreitados, pelo aumento da pressão, forma-se uma força de tração que permite o deslocamento de secreções e a remoção de partículas da superfície da mucosa. O véu do palato se comprime de encontro à rinofaringe, levando o material da faringe à boca. É deglutido nas crianças pequenas, ou escarrado, nas maiores (geralmente após os sete anos)^(2,6,7,12).

A principal função da tosse é realizada nesta fase expiratória com a coordenação dos movimentos da glote, músculos respiratórios e toda a árvore traqueobrônquica. O fechamento glótico é característico da tosse, mas a depuração de secreções não depende dele, visto que os pacientes traqueostomizados podem aprender a tossir eficientemente⁽⁸⁾.

Origem da tosse

O reflexo da tosse pode ser deficiente em qualquer ponto, resultando em falha no mecanismo de proteção adequado e *clearance* da ATB.

- »» Falha nos receptores da via central com consequente ausência de tosse apropriada e manifestações pulmonares. A ausência de tosse eficaz resulta em tosse persistente.
- »» Inspiração inadequada: dor (trauma, pós-operatório), escoliose, paralisia cerebral, obesidade - diminui o fluxo pulmonar e a pressão de inflação é incompleta ou ausente.
- »» Integridade da musculatura esquelética e cartilagem: miopatias, doenças neuromusculares, DPC III grau - há fraqueza muscular e deformidade torácica, com limitação do esforço expiratório. As crianças neuropatas apresentam tosse persistente por estímulo ineficiente e incapacidade de expulsar as secreções.
- »» alterações na estrutura e função das VA: falha no mecanismo mucociliar, modificando as características do muco e o *clearance*.
- »» doenças pulmonares primárias: são as causas mais freqüentes e importantes de tosse.

Estímulos da tosse

Os receptores da tosse são sensíveis a estímulos inflamatórios, mecânicos, térmicos, irritantes e químicos.

- »» Inflamatórios: hiperemia, edema, secreções e ulcerações.
- »» Mecânicos: poeira, corpo estranho, aumento ou diminuição de pressão pleural (derrames, atelectasias), úvula alongada, hipertrofia de adenóides e amígdalas, irritação da pleura, pericárdio, compressões extrínsecas das VA, esôfago, estômago etc.
- »» Térmicos: frio e calor excessivo.

- »» Irritantes: corpo estranho, vapores, poeira e fumo. O fumo pode desencadear tosse tanto por estímulo irritante a nível brônquico quanto, principalmente, por induzir reação inflamatória.
- »» Químicos: gases.

Diagnóstico

Na maioria das vezes, o diagnóstico pode ser feito baseado em uma história clínica detalhada e exame físico criterioso. Entretanto, em alguns casos, há necessidade de exames complementares, que ajudarão a estreitar o diagnóstico diferencial entre as causas de tosse^(4,5,13,14). As mais freqüentes são as infecções respiratórias agudas, sendo as demais causas variáveis de acordo com a faixa etária.

A tosse pode ser produzida por várias doenças localizadas em diversos sítios anatômicos. A causa pode, também, estar superposta, como, por exemplo, infecção e doença reativa das VA ou fibrose cística e hiper-reatividade brônquica (HB).

Há um ditado que diz que "quem não sabe o que procura não pode interpretar o que acha"; portanto, na abordagem diagnóstica, devemos procurar inicialmente as causas mais prováveis de acordo com a idade (Quadros 1, 2 e 3).

Lactentes

Este grupo etário apresenta algumas desvantagens, em função do próprio desenvolvimento do organismo: os lactentes passam grande parte do dia sugando ou deglutindo e em decúbito dorsal, predispondo a aspirações, especialmente os prematuros; possuem pouca ventilação colateral nos pulmões (aumentando a probabilidade de atelectasia), maior número de glândulas mucosas no trato respiratório (com maior produção de muco em resposta às infecções, aspiração ou irritantes ambientais) e regurgitações freqüentes (o esôfago e a faringe têm funções adjuvantes na tosse quanto à proteção das VA)^(2,15,16).

Síndromes aspirativas

Imaturidade, especialmente nos prematuros; distúrbios de laringe: *cleft*, paralisia de cordas vocais, etc; hipertrofia de adenóides e amígdalas; distúrbios da deglutição: incoordenação motora da faringe que pode acompanhar doenças neurológicas e neuromusculares.

Quadro 1 - Lactente

- » Síndrome aspirativa e R>G>E
- » Infecções: vírus, tuberculose, coqueluche, chlamydia
- » Doença reativa das vias aéreas
- » Malformações congênitas
- » Fibrose cística
- » Exposição ambiental
- » Outras: DBP, Imunodeficiência

Quadro 2 - Pré-escolar

- » Asma/Doença reativa VA
- » Drip pós-nasal
- » Corpo estranho
- » Infecções virais
- » Tuberculose
- » Fibrose cística
- » Poluentes ambientais
- » Outros: Bronquiectasia, discinesia ciliar, hemossiderose, imunodeficiência

Quadro 3 - Escolar

- » Asma/Doença reativa VA
- » Drip pós-nasal
- » Infecções virais
- » Tuberculose
- » Fibrose cística
- » Tabagismo
- » Tosse psicogênica
- » Outros: Bronquiectasia, tumor, drogas, doenças ocupacionais.

Refluxo gastroesofágico com ou sem aspiração

Podem contribuir para a tosse por dois mecanismos: apresentar conteúdo gástrico à hipofaringe ou por provável via reflexa pela qual os receptores no esôfago inferior causam tosse ou broncoconstrição e pode ser ampliada na presença de esofagite. A relação entre RGE e doença respiratória é complexa, pois o RGE pode estar presente sem sintomas respiratórios, e estes, quando presentes, podem melhorar com o tratamento do RGE. Sabe-se, também, que algumas doenças respiratórias podem aumentar o RGE.

Doença reativa das vias aéreas

Nos casos pós-bronquiolites, nas sinusites e adenoidites de repetição, levando à infecção sinobronquial.

Infecções

Virais (vírus sincicial respiratório, citomegalovírus etc) e bacterianas (coqueluche, chlamydia, tuberculose).

Malformações Congênitas

Fístula traqueoesofágica em H; fissura laríngea, fissura palatina; cisto broncogênico (por compressão das VA), malformação adenomatóide cística do pulmão, enfisema lobar congênito (causa significativa distorção pulmonar, com atelectasia compressiva do pulmão, causando tosse), anel vascular, cardiopatia congênita e ICC.

Exposição ambiental, especialmente à fumaça de cigarro e poeira domiciliar

Fibrose cística

Suspeitar nos lactentes com déficit ou parada de crescimento e naqueles com hipoalbuminemia e edema generalizado (forma hidrópica).

Imunodeficiência

Deve ser investigada nos casos com infecções de repetição em outros sítios respiratórios ou não.

Displasia broncopulmonar

Depende da história clínica prévia (prematuridade, uso prolongado de oxigênio e tubo endotraqueal).

Pré-escolar

- »» Asma: a criança pode apresentar quadro de "asma inaparente", com apenas tosse noturna e ausência de dispnéia e sibilos. A prova de função respiratória com teste de provocação com metacolina estará alterada.
- »» Drip pós-nasal: conseqüente a rinites, sinusites e adenoidites. A respiração bucal provoca ressecamento e inflamação da mucosa da faringe e laringe, com conseqüente estímulo dos receptores da tosse.

- »» Corpo estranho: história negativa de CE é comum especialmente nesta idade. Imediatamente à aspiração, a criança apresenta tosse súbita e violenta, podendo ser acompanhada de cianose. Com o corpo estranho impactado, o reflexo da tosse local pode ser extinto em horas, e a tosse somente ressurgir após intervalo variável latente, provavelmente pela broncorrêia ou atelectasia subseqüentes. CE no esôfago também pode provocar tosse, ou pela compressão da traquéia ou por interferir na deglutição, resultando em aspiração.
- »» Poluentes ambientais, especialmente o fumo passivo: o fumo é a maior causa de tosse crônica no adulto. Ocorre aumento da hiper-reatividade brônquica não específica e é fator agravante na asma.
- »» Bronquiectasias: pós-infecciosas, fibrose cística, imunodeficiências, discinesia ciliar, corpo estranho etc.
- »» Hemossiderose: há anemia crônica associada à tosse.

Escolar/adolescente

- »» Doença reativa das vias aéreas: asma, descarga pós-nasal.
- »» Infecções: vírus, *mycoplasma* e tuberculose.
- »» Tabagismo ativo ou passivo.
- »» Tosse psicogênica: ocorre principalmente no pré-adolescente ou adolescente e tem como características ser intensa durante o dia e ausente durante o sono, ser seca e irritativa, com duração de semanas ou meses, podendo acompanhar-se de tiques, haver história prévia de infecção aguda das vias aéreas, em que desaparece a causa e fica o hábito. O diagnóstico é feito após exclusão das causas orgânicas⁽¹⁶⁾.
- »» Bronquiectasias: aspergilose broncopulmonar alérgica, fibrose cística, discinesia ciliar, imunodeficiências etc.
- »» Drogas: medicamentos em aerossol (devido ao propelente utilizado), captopril, agentes bloqueadores neuromusculares.

Anamnese

Na anamnese, é muito importante saber a característica da tosse com relação ao início, duração, tipo, periodicidade e timbre, a sua gravidade, se há outros sinais e sintomas associados. Conhecer as condições que podem interferir na frequência e gravidade da tosse (exercícios, odores, tabagismo passivo ou ativo,

aeroalérgenos, variação sazonal), utilização de medicamentos como anti-histamínicos, broncodilatadores, antimicrobianos, corticosteróides etc, que contribuíram para alterar o curso da tosse^(12,15,17).

A história familiar, buscando atopia, imunodeficiências, fibrose cística, doenças infecciosas como tuberculose, coqueluche e *mycoplasma*, história de contato com alérgenos ambientais e domésticos, história prévia de pneumonias, otites e sinusites, infecções respiratórias agudas de repetição, oxigenoterapia, ventilação mecânica e aspiração meconial, que podem deixar seqüelas orgânicas ou funcionais, bem como a história vacinal e do crescimento e desenvolvimento são muito importantes (Quadro 4).

Quadro 4 - Anamnese

Antecedentes pessoais
Antecedentes familiares
Características da tosse
Sinais e sintomas associados
Fibrose cística
Fatores precipitantes
Resposta à terapêutica prévia

Características da tosse

Duração aguda

- »» Crônica. Considera-se a tosse com duração superior a quatro semanas.

Tipo

- »» Seca - improdutiva, seca ou irritativa: ausência de secreção. Há alteração da superfície das grandes VA onde as terminações dos receptores estão mais diretamente expostas ou sensibilizadas, tornando-se hiper-reativas. Este tipo de tosse pode causar trauma mecânico e agravar a lesão que, no início, sensibilizou os receptores criando um ciclo vicioso (Murray). Significa estímulo mecânico ou irritativo.
- »» Úmida - produtiva: acompanhada de secreção e expectoração. É importante avaliar o tipo de secreção: a purulenta está relacionada a processos infecciosos e supurativos; a clara, mucóide e espessa, à asma; a sanguinolenta pode estar associada a bronquiectasia, fibrose cística, hemossiderose, tuberculose, irritação nasal ou faríngea e, na ausência de outros sinais no exame físico, deve-se considerar corpo estranho.
- »» Canina ou crúpica - doenças da laringe (laringite é a mais comum).

- »» Paroxística ou em guincho - característica da coqueluche (acessos de tosse com intervalos curtos de acalmia), infecções virais (RSV, adenovírus, citomegalovírus), *chlamydia* e corpo estranho.

Periodicidade/cronologia

- »» Tosse noturna logo ao deitar sugere doenças relacionadas à secreção pós-nasal (sinusites) e, durante a madrugada ou início da manhã, doença reativa das vias aéreas ou asma.
- »» Tosse ao levantar, produtiva, com excesso de secreções, sugere bronquiectasia e fibrose cística.
- »» Tosse paroxística está relacionada à síndrome coqueluchóide ou corpo estranho.
- »» Tosse durante ou após as refeições sugere síndromes aspirativas, como incoordenação motora da faringe, refluxo gastroesofágico e fístula traqueoesofágica.
- »» Tosse nos meses de outono-inverno pode estar relacionada à alergia.

Timbre

- »» Bitonal.
- »» Rouca ou afônica - decorrente de patologias laringeas, como papiloma, paralisia de corda vocal, etc.
- »» Metálica - resulta de irritação traqueal.

Quadros associados à tosse

- »» Sinais de atopia: conjuntivite, eczema, estrófulo etc.
- »» Febre e calafrios: infecção aguda.
- »» Perda de peso ou deficiência pâncreo-estatural: infecção crônica, fibrose cística, tumores, pneumonias recorrentes, bronquiectasias etc.
- »» Sibilos: significa obstrução do fluxo aéreo, como na asma e aspiração de corpo estranho.
- »» Estridor: envolve comprometimento da traquéia extratorácica, laringe e faringe.
- »» Dispnéia: na doenças com obstrução das vias aéreas, doenças pleurais, pneumotórax, paralisia diafragmática, trauma e ICC.

Exame físico

Deve ser realizado exame físico completo, observando-se déficit de crescimento e desenvolvimento, grau nutricional, apetite, atividade física, frequência e características das fezes, sinais

de atopia (olheiras alérgicas, prega nasal transversa, sinais de congestão nasal crônica, sinal de eczema, alergia a picadas de insetos), características da rinorréia e da tosse (Quadro 5).

- »» Exame da cavidade bucal (observar se é respirador oral, se há *drip* pós-nasal que corresponde à secreção al (palidez ou hiperemia da mucosa, hipertrofia dos cornetos, presença de secreção e sua característica).
- »» Inspeção do tórax e extremidades, observando baqueteamento digital, cianose, anormalidades no tórax (formato, dispnéia, tempo expiratório prolongado, estertores difusos ou localizados e alteração da ausculta com tosse ou esforço físico etc).

Exames complementares

Os exames laboratoriais serão solicitados de acordo com cada caso e com as hipóteses diagnósticas sugeridas pela anamnese e exame físico.

A investigação básica inclui radiografias de tórax, seios da face e *cavum*, hemograma e PPD. Outros exames serão solicitados após estes exames iniciais e de acordo com dados encontrados no exame físico.

- »» Radiografias de tórax: permitem uma visão global da "saúde" dos pulmões e podem identificar patologias não evidenciadas no exame físico (atelectasias, enfisema, cardiomegalia e corpo estranho radiopaco).
- »» Radiografias dos seios de face e *cavum*: são úteis para investigação das VAS.
- »» Hemograma completo: ajuda no diagnóstico de doenças alérgicas ou infecciosas.
- »» PPD: ajuda no diagnóstico de tuberculose doença ou infecção e na avaliação de imunidade celular.
- »» Provas de função respiratória: auxiliam no diagnóstico de doenças obstrutivas ou restritivas.

Quadro 5 - Exame físico

- »» Estado geral/nutricional/psicomotor
- »» Deformidades torácicas/retrações
- »» Sinais de atopia
- »» Rinorréia/*drip* pós-nasal
- »» Aspecto de "cobblestone" da parede faríngea
- »» Baqueteamento digital
- »» Ausculta pulmonar: roncos, sibilos localizados ou difusos, estertores fixos ou não.

Pode-se associar teste de provocação com exercício, ar seco e frio, metacolina ou broncodilatador.

- »» Seriografia esôfago-gástrica: permite avaliar a anatomia das estruturas do mediastino na suspeita de doenças gastrintestinais ou incoordenação de deglutição.
- »» pHmetria: importante no diagnóstico de refluxo gastroesofágico.
- »» Citologia de secreção nasal: se predomínio de PMN, pode ser infecção bacteriana, enquanto de eosinófilos, provável quadro alérgico.
- »» Bacteriologia do escarro: em crianças maiores, ajuda no diagnóstico de tuberculose.
- »» Teste do suor.
- »» Dosagem de imunoglobulinas.
- »» Broncoscopia: para detecção de lesões não vistas na radiografia.
- »» CT de tórax.
- »» Biópsia das mucosas nasal ou brônquica: para estudo da atividade ciliar, pesquisa de partículas virais, etc (Quadro 6).

Complicações

São descritas várias complicações nos casos de tosse, que, felizmente, não são freqüentes. Elas independem do tipo e intensidade da tosse.

1. **Músculo-esqueléticas:** fraturas de costela e ruptura de músculos retos abdominais.
2. **Pulmonares:** pneumotórax, pneumomediastino e enfisema pulmonar.
3. **Cardiovasculares:** perda da consciência, bradicardia, ruptura de vasos subconjuntivais, nasal e anal.
4. **Pele:** petéquias de esforço.
5. **SNC:** síncope.

Quadro 6 - Outros exames

Prova de função respiratória
Trânsito esôfago-gástrico/estudo da deglutição
pHmetria
Citologia de secreção nasal
Exame bacteriológico do escarro
Teste do suor
Dosagem de Imunoglobulinas
Broncoscopia
CT do Tórax
Biópsia da mucosa respiratória

6. **Outras:** sintomas constitucionais, incontinência urinária, irritação das estruturas da laringe e traquéia e abertura de feridas cirúrgicas.

Tratamento

A tosse é um sinal ou sintoma de um estímulo ou de uma doença de base; portanto, o tratamento deve ser dirigido para a doença básica e não simplesmente para tratar o sintoma, a tosse (Eigen). Mas nem sempre ela requer tratamento. É muito importante orientar a família para o fato de que a investigação adequada tem mais valor do que simplesmente abolir ou amenizar a tosse.

O tratamento, específico ou não, deve atuar nos vários pontos do reflexo da tosse, direcionado sempre à sua causa básica. Por exemplo, se a tosse for devido a broncoespasmo, a terapêutica será com broncodilatador e, não, com antitussígeno; se é conseqüente à infecção das VAS, objetiva-se manter sempre limpas as VA, com solução fisiológica; se se trata de uma sinusite, o tratamento adequado é com antimicrobiano, que irá debelar a tosse. Raramente, o tratamento sintomático é necessário.

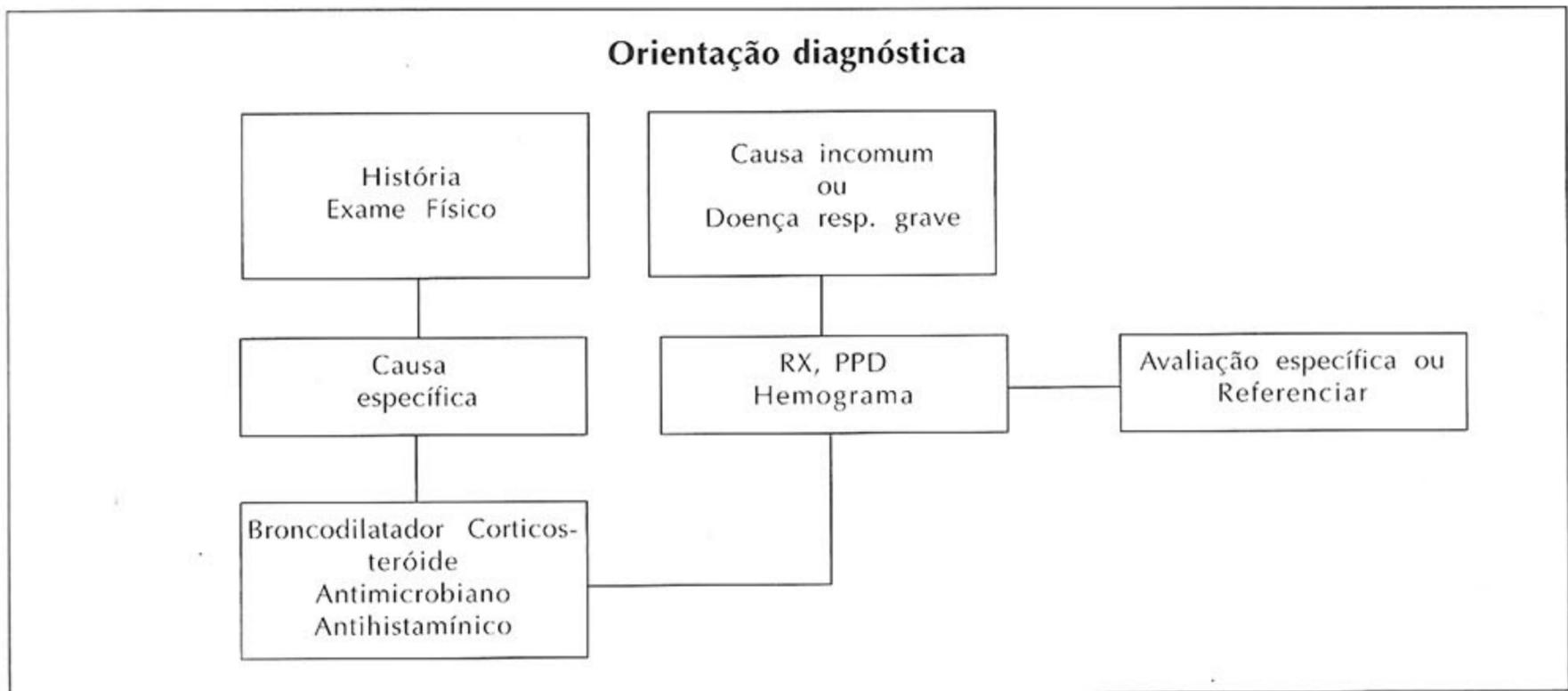
Por ser um mecanismo de defesa importante, a tosse não deverá ser suprimida, com exceção dos casos de tosse irritativa, improdutiva, com distúrbio do sono e nos casos de tosse coqueluchóide, em lactente pequeno, devido ao risco de hemorragia intracraniana. Nestes casos, a tosse improdutiva, seca e irritativa pode tornar os receptores hiper-reativos, podendo agravar a lesão que, no início, os sensibilizou, criando um ciclo vicioso, isto é, a tosse se mantém por estímulo mecânico ou irritativo, como descrito anteriormente.

Por outro lado, a tosse produtiva com produção excessiva de secreção, nos casos com alterações das propriedades físicas ou de *clearance* deficiente, deve ser estimulada e nunca combatida.

A utilização de supressor da tosse é perigoso, devido aos efeitos farmacológicos diretos e à interferência na percepção e avaliação da doença de base.

O melhor expectorante e mucocinético é a água. Xaropes com guaicolato e iodo têm valor duvidoso e são ineficazes.

A codeína ainda é o agente mais eficaz quando se objetiva a supressão da tosse (fosfato ou sulfato de codeína na dosagem de 1 a 1,5mg/Kg/dia, dividida em quatro doses). É utilizada apenas nos casos específicos citados acima. Em dose adequada, não causa supressão do sistema nervoso central, mas pode causar efeitos anticolinérgicos, como secura da boca, ressecamento do muco e depressão ciliar.



A fisioterapia é um recurso auxiliar no tratamento da tosse nos casos em que a criança apresenta estímulo ineficiente ou é incapaz de expulsar as secreções.

O controle ambiental é de suma importância, especialmente o do tabagismo passivo e dos aeroalérgenos, como poeira domiciliar, mofo e baratas.

REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

- 1-Bernztein R, Grenoville M. Tos crônica en pediatria. Buenos Aires: Medicina 1995; 55(4): 324-328.
- 2-Black P. Evaluation of chronic or recurrent cough. In: Hilman B (ed.). Pediatric respiratory disease: diagnosis and treatment. 1993; 17: 143-154.
- 3-Boat TF. An approach to recurrent or persistent lower respiratory tract symptoms in children In: Behrman RE et al. Nelson textbook of pediatrics. 13^ª ed. 1993; 13: 922-925.
- 4-Carney IK, et al. A systematic evaluation of mechanisms in chronic cough. Am J Resp Crit Care Med 1997; 156: 211-216.
- 5-Chang AB. Cough, cough receptors and asthma in children. Ped Pulmonol 1999; 28(1): 59-70.
- 6-Chung KF, Laloo UG. Diagnosis and management of chronic persistent dry cough. Postgrad Med J 1996; 72(1): 594-598.
- 7-Clautier MM. Cough. In: Soughlin GM, Eigen H. Respiratory disease in children. Baltimore: Williams & Wilkens, 1994.
- 8-Corrao MW. Chronic persistent cough: diagnosis and treatment update. Ped Ann 1996 Mar; 25(3): 162-168.
- 9-Eigen H. Avaliação clínica da tosse crônica. In: Simpósio sobre sinais e sintomas. Clin Ped Am Norte 1982 fev; 75-89.
- 10-Galant SP, Berger WE. Chronic cough in children. Allergy & Asthma 1993; 1-3.
- 11-Hollinger LD, Green CG. Chronic cough. In: Hollinger LD, et al. Pediatric. Laryngology & Bronchoesophagology. 1997; 253-262.
- 12-Irwin RS et al. Managing cough as a defense mechanism and as a symptom. A consensus panel report of the American college of chest physicians. Chest 1998; 114(2): 133S-175S.
- 13-Kamei RK. Chronic cough in children. Ped Clin North Am 1991; 38(3): 593-605.
- 14-Levenson T, Patterson R. Chronic cough in child. Ann Allergy, Asthma Immunol 1996 April; 76: 311-316.
- 15-Meyer AA, Aiken PV Jr. Evaluation of persistent cough in children. Primary Care 1996; 23(4): 883-893.
- 16-Pernetta C. Diagnóstico diferencial em pediatria. 3^ª ed. 1985: 40; 609-622.
- 17-Seear M, Wensley D. Chronic cough and wheeze in children: do they all have asthma? Eur Respir J 1997; 10: 342-345.
- 18-Tarantino BA, Sardas S. Diagnóstico clínico. In: Tarantino AB. Doenças pulmonares. 3^ª ed., 1990.
- 19-Towes GB, Hansen EJ, Strieter RM. Pulmonary host defenses and oropharyngeal pathogens. Am J Med 1990; 88 (5A)(14): 20-24. ■

Síndrome do bebê chiador

Syndrom of a wheezing baby

Helena Hinden*

Helena Riscado Dias**

Terezinha M. Martire***

RESUMO

Um grande grupo de crianças sibilam, em decorrência de infecções agudas virais. A síndrome do bebê chiador caracteriza-se por 3 ou mais episódios recorrentes de sibilância, refletindo diminuição do tamanho das vias aéreas. "Bronquiolite" é uma das maiores causas de hospitalização de crianças com menos de 12 meses de idade. A maioria dos bebês que sibilam, o fazem de forma transitória, associada com diminuição da função pulmonar ao nascimento, sem atopia e /ou risco de asma. Entretanto, uma minoria de lactentes, apresentam sibilância recorrente e continuarão a chiar após os 3 anos de idade apresentando fatores predisponentes e de risco para asma.

ABSTRACT

Many young children wheeze during viral respiratory infections and the wheeze baby syndrome is characterized by a wheezing clinically reflecting a diminishing of the size of the baby's airway. "Bronchiolitis" is one of the major causes of hospital admission for young babies under 12 months old. The majority of infants with wheezing have transient conditions associated with diminished airway function at birth and do not have increased risks of asthma or allergies later in life. In a substantial minority of infants, however, wheezing episodes are probably related to a predisposition to asthma.

Palavras-chaves: *bebê chiador.*

Key-words: *wheezing child.*

A síndrome do bebê chiador, muito estudada na última década, provavelmente permitirá que com os novos conhecimentos, em breve, se separe com precisão quem são os bebês que sibilam nos primeiros meses de vida e continuarão "chian-

do", isto é, são asmáticos; dos lactentes que sibilam de forma transitória e deixarão de sibilar por volta dos 3 anos de idade.

Caracteriza-se por três ou mais episódios de sibilos de forma recorrente em crianças menores de 2 anos de idade.

*Responsável pelo Serviço de Pneumologia Infantil - Hospital Municipal Cardoso Fontes. Membro do Comitê de Doença Respiratória da SOPERJ.

**Membro do Comitê de Doença Respiratória da SOPERJ.

***Profª. Adjunta de Pediatria - setor de Pneumologia Pediátrica - da UNIRIO, Doutoranda em Pneumologia Geral da UFRJ, Presidente do Comitê de Doenças do Aparelho Respiratório - SOPERJ

Artigo recebido para publicação no dia 23/11/2000 e aceito no dia 04/01/2001.

O chiado é comum na infância devido a particularidades anatômicas e fisiológicas do trato respiratório da criança, em especial no lactente, o que predispõe a distúrbios ventilatórios obstrutivos, com alguma frequência.

Fatores Predisponentes de Sibilância nos primeiros 2 anos de Idade:

»» Vias aéreas periféricas mais estreitas em relação a de crianças maiores - resultando em aumento da resistência ao fluxo aéreo.

»» Ventilação alveolar colateral deficiente; isto é, poros de Kohn e canais de Lambert reduzidos em tamanho e número no pulmão do lactente; facilitando áreas de atelectasias.

»» Menor número de alvéolos, e a relação entre superfície alveolar de trocas gasosas em relação a superfície corporal também diminuída, determinam taquipnéia compensatória.

»» Complacência aumentada do gradeado costal, com pouca musculatura acessória intercostal e ângulo horizontalizado da inserção do diafragma nas costelas, determinam no lactente, contração muscular menos eficiente e conseqüente retração torácica mais acentuada, há maior trabalho respiratório para manter ventilação alveolar e impedir a vulnerabilidade à fadiga muscular.

»» As cartilagens de sustentação (traquéia e brônquios) são escassas e menos rígidas, o que facilita o colapso das vias aéreas, principalmente na expiração.

»» Diminuição da retração elástica do tórax, fechamento precoce das vias aéreas, ocorrendo mesmo na respiração normal.

Características próprias dos lactentes também a serem consideradas como facilitadoras de chiado (I):

1. Hiperplasia de glândulas mucosas.
2. Hiperviscosidade de secreções.
3. Imaturidade imunológica associada a falta de imunidade adquirida a antígenos respiratórios, favorecendo a maior frequência e severidade de infecções e conseqüentemente crises de sibilância nos 2 anos de idade.

Características do Lactente (II):

- »» menor clearance muco-ciliar;
 »» menor nº de receptores beta adrenérgicos;

- »» menor quantidade de elastina e colágeno no interstício pulmonar;
 »» menor capacidade de sustentação da cartilagem cricóide;
 »» maior nº de glândulas mucosas no epitélio;
 »» maior palato mole;
 »» língua maior em proporção à boca;
 »» maior proporção de partes moles (favorecendo o edema);
 »» laringe se apresenta mais alta 2 a 3 vértebras em relação a criança maior, favorecendo a aspiração;
 »» dormem muito mais.

Fatores de risco de sibilância nos primeiros 2 anos de idade :

- »» Prematuridade.
 »» Prova de Função Pulmonar no nascimento com volumes diminuídos.
 »» Mães fumantes durante a gestação.
 »» Exposição precoce e freqüente a infecções virais .
 »» Fumo Passivo.
 »» Entrada precoce em creches.

Risco para crises agudas de sibilância :

- »» Exposição a fumaça de cigarro.
 »» Infecções virais (pp. RSV).

Vírus x Bebê Chiador

A maior parte das crianças apresenta infecção pelo vírus sincicial respiratório (RSV) nos primeiros 2 anos de idade, e aproximadamente 90 % das crianças tem resposta sorológica a este vírus por volta dos 2 anos.

O RSV é o mais comum patógeno viral do trato respiratório isolado em lactentes que sibilam, seguido pelo parainfluenza, adenovírus e influenza.

Porém, está claro que a maior parte das crianças que sibilam - cerca de 2/3 (60 a 70 %) tornam-se assintomáticos a medida que crescem, isto é, em torno dos 3 anos de idade ("chiadores transitórios"), já 1/3 deste grupo que faz infecção precoce por RSV e sibilam, são de maior risco para sibilância persistente e recorrente, provavelmente por um determinação genética.

Existe um interesse especial entre os pesquisadores de identificar estas crianças o mais precocemente possível, nos primeiros meses de vida .

Há evidências que a infecção pelo RSV pode ser capaz de induzir um aumento de resposta de

linfócitos TH2, levando ao desenvolvimento de inflamação eosinofílica, achado este demonstrado em cobaias.

Outros estudos tem demonstrado que a elaboração de citocinas (IL 11) pode ser importante na patogênese de inflamação das vias aéreas causadas por RSV e parainfluenza vírus.

As pesquisas não estão finalizadas mas, provavelmente, além de identificar quais "bebês chiadores" estarão predispostos a desenvolver asma, se conhecerá a melhor terapêutica para cada caso.

Os critérios adotados hoje para a avaliação do risco de asma na infância são apresentados a seguir:

Critérios de risco para asma: critérios maiores

- »» Hospitalização por Bronquiolite – Sibilância Severa.
- »» Pelo menos 3 episódios de sibilância durante os 6 últimos meses (desencadeadas ou não por vírus).
- »» História Familiar de Asma (pais)
- »» Dermatite Atópica

Critérios menores

- »» Rinorréia sem Resfriado
- »» Sibilância sem Resfriado

- »» Eosinofilia ($\geq 5\%$)
- »» Sexo Masculino

Crianças que apresentam 2 critérios maiores e algum outro critério maior ou 2 maiores e 2 menores, devem ser consideradas de risco de desenvolver sibilância persistente.

Há relatos que 2/3 dos pacientes pediátricos que desenvolvem esta combinação de critérios acima mencionados, durante os 3 primeiros anos de vida, continuarão a sibilar depois dos 3 anos de idade, isto é, são asmáticos.

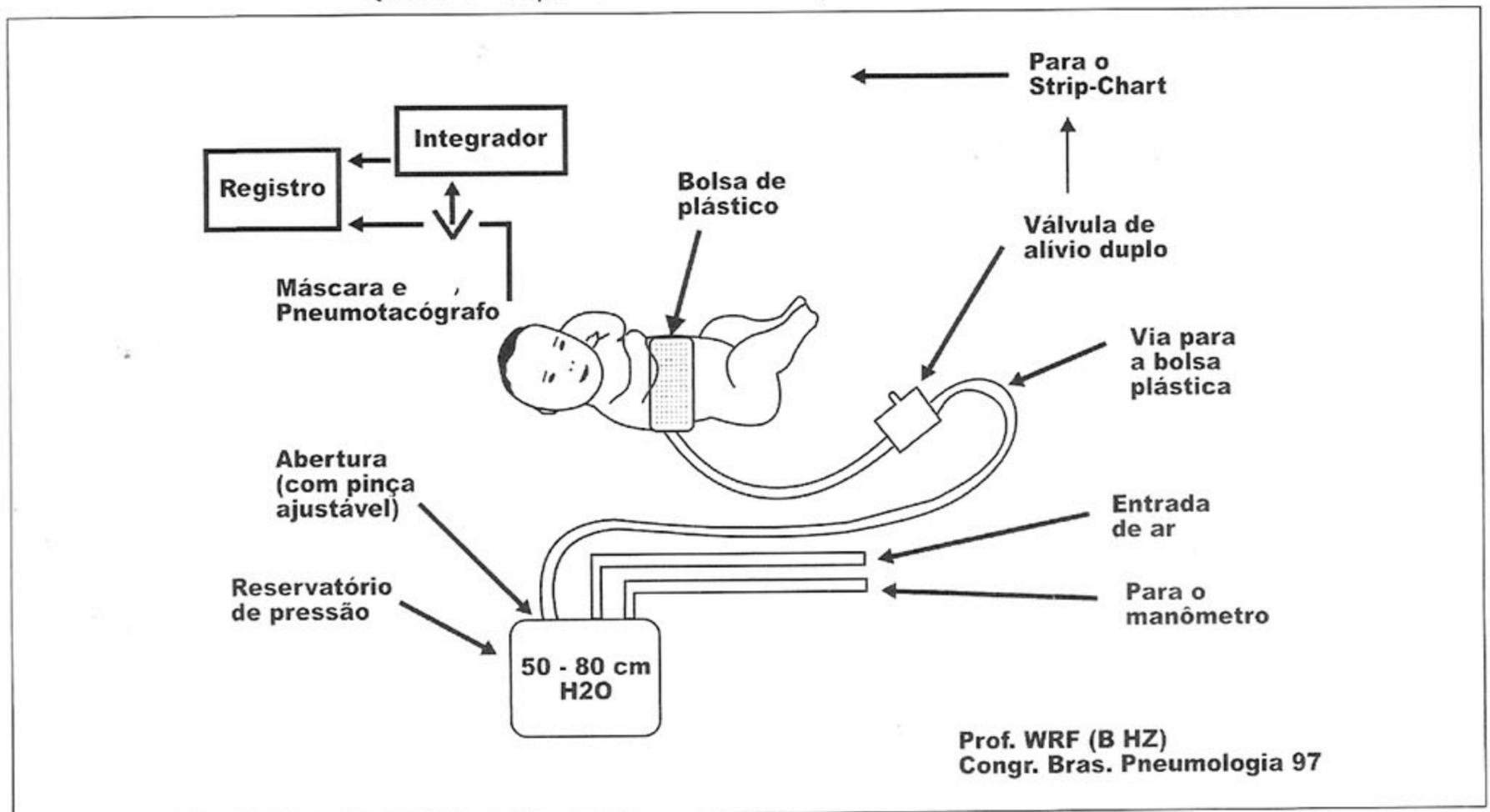
Diagnóstico

Na avaliação do lactente com chiado a história clínica é fundamental para o diagnóstico uma vez que diversas patologias respiratórias se manifestam com chiado nos primeiros meses de vida.

A boa relação médico-família-paciente, é elemento indispensável para a obtenção do diagnóstico e para os casos em que a necessidade de acompanhamento regular se faz necessário, de modo que se evite diagnósticos errôneos e por conseguinte tratamentos inadequados.

Outro aspecto importante é a caracterização do chiado - se persistente ou recorrente; se mensal, esporádico ou sazonal; grau de severidade; sintomas associados; fatores desencadeantes; relação com cianose, ingestão de alimentos e mudança de decúbito.

Quadro I - Esquema de Prova de Função Pulmonar em lactente



Quadro II - Diagnóstico Diferencial de Bebê Chiador

Sintomas e sinais	Doenças prováveis associadas ao chiado	Investigação inicial (após radiografia de tórax)
História de início súbito, tosse sufocação, engasgo, crise de cianose	Aspiração de corpo estranho	Estudos radiológicos contrastados para distúrbios de deglutição, trânsito esofágico e refluxo gastroesofágico
Sufocação recorrente, crises de apnéia e síndrome de "quase morte súbita"	Síndrome aspirativa recorrente	Estudos radiológicos contrastados para distúrbios de deglutição, trânsito esofágico e refluxo gastroesofágico
"Bronquiolite recorrente"(três ou mais episódios); história individual e/ou familiar de atopia	Asma	Investigação específica para asma, em época apropriada (vide capítulo específico)
Anemia, sangramento gastrointestinal, diarreia	Alergia ao leite de vaca	Teste de exclusão de leite de vaca
Anemia, sangramento gastrointestinal alto	Refluxo gastroesofágico	Estudos radiológicos contrastados
História de assistência ventilatória prévia, prematuridade	Displasia broncopulmonar	Gasometrias seriadas com controle da hipoxemia
História familiar de fibrose cística, diarreia	Fibrose cística	Teste do suor
Sibilância perene após episódio de bronquiolite	Bronquiolopatia pós-viral	Sorologia específica para adenovírus
Sibilância associada com pneumonia afebril nos primeiros três meses de vida	Pneumonias afebris (Chlamydia, Citomegalovírus, Pneumocystis, Ureaplasma)	Investigação sorológica
Simbilância que varia com a posição da criança	Refluxo gastroesofágico, corpo estranho móvel Anomalias de grandes vasos	Estudos radiológicos contrastados para distúrbios de deglutição, trânsito esofágico e refluxo gastroesofágico.Exame cardiológico completo Ecocardiograma
Tosse e sibilância associadas com alimentação	Incoordenação de deglutição. Refluxo gastroesofágico. Malformações orais e esofágicas e fístula traqueoesofágica	Estudos radiológicos contrastados
Desencadeantes ambientais	Asma/ hiper-reatividade brônquica	
Falência no crescimento	Doença cardíaca Fibrose cística Fístula traqueoesofágica Displasia broncopulmonar	
Sopros	Doença cardíaca	Exame cardiológico completo ECOECG
Estridor	Laringite Laringotraqueobronquite Laringomalácia Corpo estranho em vias aéreas superiores Anomalias traqueobrônquicas Anomalias vasculares	Endoscopia na suspeita de corpo estranho
Braqueteamento de dedos	Cardiopatia congênita Fibrose cística Displasia broncopulmonar	
Adenopatia ganglionar ou massa à radiografia de tórax	Tuberculose Massa mediastínica ou pulmonar	Investigação para tuberculose Tomografia computadorizada de tórax

Há necessidade de se conhecer a história perinatal (uso de oxigênio, ventilação mecânica, baixo peso ao nascer, prematuridade) e se existe história familiar de atopia (pai e/ou mãe).

O exame físico auxiliará na suspeição diagnóstica, assim como o exame complementar confirmará o diagnóstico.

No exame físico deve-se procurar se há associação com cardiopatia congênita, déficit de crescimento e desenvolvimento, deformidades torácicas; cianose; baqueteamento digital e manifestações de atopia (dermatite, rinite).

Exames complementares

A radiografia de tórax é sempre o primeiro exame complementar a ser solicitado, através do qual excluiremos doenças estruturais do parênquima pulmonar, anormalidades congênitas, presença de corpo estranho, etc..

A radiografia dos seios da face, também se faz necessária quando existe infecção de vias aéreas superiores de repetição associada ao chiado.

O exame contrastado do esôfago deve ser solicitado quando existe suspeição de defeitos congênitos do trato digestivo com repercussão respiratória.

A dosagem de IgE específica para alérgenos do ambiente geralmente deve ser feita após os 18 meses de idade podendo se encontrar resultados positivos em torno dos 12 meses de idade ; a IgE específica para alimentos pode ser detectada também entre os 12 e 24 meses, porém sua correlação com sintomas pulmonares é controversa.

A dosagem de imunoglobulinas deve ser feita em qualquer lactente chiador que também apresenta infecção recorrente. A dosagem da IgE total a partir dos 9 meses aumentada sugere risco para sibilância permanente.

O estudo da função pulmonar de lactentes tem seu emprego limitado pela dificuldade de equipamentos disponíveis nos diversos centros de referência de doença respiratória (Quadro I).

A broncoscopia, está indicada quando há anormalidades pulmonares de mesma localiza-

ção (malformações) ou suspeita de corpo estranho em vias aéreas.

A phmetria esofágica, auxilia no diagnóstico de sintomas respiratórios decorrentes de refluxo gastroesofágico patológico (considera-se anormal 4 ou mais episódios de refluxo com duração maior de 5 minutos; tempo percentual com pH abaixo de 4 \geq 5% nas crianças com mais de 1 ano de idade; nas menores de 1 ano considera-se tempo percentual anormal de acordo com a curva padrão).

O prosseguimento da investigação diagnóstica através de outros exames deverá ser feita de acordo com cada caso individualizado (Quadro II).

Tratamento

O tratamento compreende a melhoria do quadro nutricional e a cirurgia corretiva nos casos de malformações.

Tratamento de suporte clínico, nos casos de RGE patológico (inibidor de receptor H2 e procinéticos).

Corticóides inaláveis podem ser usados nos bebês chiadores que apresentam algum grau de disfunção ventilatória, (moderada ou grave), diagnosticada por função pulmonar ou achados clínicos sugestivos de obstrução persistente e que outros diagnósticos diferenciais foram afastados. Iniciar com uso de 50 até 200mcg/dia e reavaliar após mais ou menos 60 dias de acordo com cada caso.

REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

- 1-Craig M. Mellis, MB Asthma: Diagnosis and management in the very young child, vol 21, nº 8 Australian Family Physician August 1992; 1101 -10.
- 2-Martinez D. Fernando, Asthma an Wheezing in the first six years of life - New England Journal of Medicine - January 19, 1995; 332, nº3.
- 3-Toledo E.C; Guedes, M.S; Mallozi, MC; SOares; FJP; Solé D.; Naspitz CK. Bebê Chiador - Dados clínicos - REV. Bras. Alerg. Imunol. 11165,1988
- 4-Mok. JR. Levinson, H - The Wheezing infant. In: Tilkelman, DG, Fallers, CJ, Naspitz, CK - Childhood Asthma - pathophysiology and treatment - New York, Marcel Dekker Inc, 1987; p-159-81.
- 5-Fernando M. Asthma Phenotypes. Rev. Immunology and Allergy Clinics of North America 1998; 18:1.■

Asma na infância

Asthma in childhood

Renato T. Stein*

RESUMO

Neste artigo, nós revisamos os diferentes aspectos da história natural da asma e o que se conhece até o momento sobre os diferentes tipos de fenótipos de sibilos na criança. Asma é uma doença que se manifesta clinicamente por tosse e /ou sibilos. Muitas crianças apresentam sintomas nos primeiros 3 ou 4 anos de vida, e tornam-se assintomáticas após este período; 70 % das que sibilam antes dos 3 anos de idade, não são atópicas e param de sibilar nesta idade. Por outro lado, crianças atópicas podem continuar a sibilar por longos períodos. Crianças não atópicas podem também sibilar devido a um mecanismo relacionado ao controle de tônus das vias aéreas, que provavelmente é relacionado a infecções respiratórias virais.

ABSTRACT

In this article we review aspects of the natural history of asthma during childhood and the current knowledge on different wheeze phenotypes. Asthma is a disease clinically expressed by recurrent cough and/or wheeze. Most children will present with symptoms in the first three or four years of life and will get better after that. There are different wheeze phenotypes during childhood which are responsible for a variety of outcomes. Children who wheeze during the first three years of life and not after are most likely not atopic and account for over 70% of all children with these symptoms at that age. Atopic children will most likely continue to wheeze for longer periods. Non-atopic children can also wheeze due to a mechanism related to control of airway tone, that is somehow related to viral respiratory infections.

Palavras-chaves: asma na infância.

Key-words: asthma, children.

Introdução

A asma na infância apresenta um quadro clínico de características variadas, as quais geralmente estão associadas a sintomas de obstrução de vias aéreas inferiores. A maioria das crianças com asma apresenta episódios recorrentes de sibilância, tosse e/ou

dispnéia, os quais são geralmente desencadeados por infecções virais ou ainda por exposição a fatores ambientais, tais como, alérgenos, ar frio, fumaça de cigarros etc. O achado clínico de sibilância é apenas a expressão da restrição mecânica ao fluxo aéreo em

*Professor Adjunto, Depto. de Pediatria da Faculdade de Medicina da PUCRS, Porto Alegre; Chefe do Serviço de Pneumologia Pediátrica, HSL-PUCRS..

Artigo recebido para publicação no dia 11/10/2000 e aceito no dia 28/12/2000, após revisão.

vias aéreas que, quando obstruídas, emitem um som agudo característico. São vários os fatores que levam às alterações associadas a obstrução intermitente das vias aéreas durante a infância. O conceito de que a asma é uma doença inflamatória foi desenvolvido a partir de estudos em adultos, e não há dados suficientes que confirmem estes achados na faixa etária pediátrica.

Os sintomas clínicos de sibilância nos primeiros anos de vida são muito comuns. Segundo um dos mais importantes estudos longitudinais de doenças respiratórias da infância, em Tucson, nos EUA, pelo menos 34% das crianças abaixo de três anos de idade já apresentaram um episódio de sibilância e 49% terão sintomas até os seis anos⁽¹⁾. Embora um grande número de crianças apresentem sibilância com infecções respiratórias virais no início da vida, a grande maioria (em torno de 70%) estará assintomática a partir dos 5-6 anos de idade⁽¹⁾. Este e outros estudos têm sugerido a presença de diferentes fenótipos de sibilância na infância. Mesmo que ocasionalmente exista superposição desses fenótipos, há evidências epidemiológicas de que a asma se inicia na infância para a maioria das pessoas.

A incidência da asma é maior durante os primeiros três a quatro anos de vida⁽²⁾, com mais de 80% dos casos começando antes dos quatro anos de idade. Durante estes primeiros anos de vida, tanto o sistema imunológico como o respiratório sofrem um importante processo de crescimento e maturação. Este processo vai determinar o tipo de resposta a estímulos ambientais que desenvolverão estes dois sistemas com o passar dos anos. Assim, pode-se considerar a asma como uma doença do desenvolvimento, ou seja, uma condição na qual a resposta imunológica e o grau de responsividade das vias aéreas são determinados precocemente e provavelmente persistem por toda a vida.

A seguir, discutiremos alguns achados recentes que ajudam a decifrar alguns dos mecanismos associados aos diferentes tipos de asma da infância.

Infecções respiratórias virais e asma

A maioria das infecções respiratórias são causadas por vírus; os mais prevalentes são o vírus sincicial respiratório (VSR) e, com menor frequência, o vírus parainfluenza, seguidos de longe pelo adenovírus e influenza⁽³⁾. Em crianças mais velhas, o rinovírus está mais comumente associado a infecções respiratórias, causando sibilância⁽⁴⁾. Certos fatores são comuns a todos os vírus que causam sibilância na infância. Meninos tendem a apresentar sibilância com maior frequência do que meninas⁽⁵⁾, sendo também encontrada mais

frequentemente em crianças de menor nível socioeconômico e nas que têm mães com menor nível de escolaridade⁽⁶⁾. Crianças que passam várias horas do dia em creches também têm maior chance de apresentar sibilância com infecções respiratórias virais⁽⁷⁾.

Portanto, durante os primeiros três anos de vida, quando o sistema imunológico está aperfeiçoando suas respostas a infecções, principalmente a vírus, é comum que as crianças apresentem sintomas de sibilância associados a IVAls.

Função pulmonar e sibilância por IVAls

Existe um grupo de crianças que apresentam sibilância com IVAls aos três anos de idade e que em torno dos seis anos, em geral, não estão mais sibilando. Estas costumam não apresentar os fatores de risco associados ao tipo de asma crônica que persiste durante a infância e a adolescência, com menor prevalência de marcadores alérgicos e sem história familiar de asma⁽¹⁾. No entanto, este grupo de pacientes, que foi chamado de "sibilantes transitórios precoces", apresenta função pulmonar menor do que pacientes que não tiveram IVAls, quando esta é medida nas primeiras semanas de vida, antes que qualquer agressão viral tenha ocorrido. Estes sibilantes não atópicos têm como agentes desencadeantes de sibilância maior as infecções respiratórias de vias aéreas inferiores. Um outro fator de risco para sibilância nessas crianças não atópicas é terem sido expostas ao fumo de cigarro ainda no período intra-uterino. Estas crianças, que em geral nascem com peso abaixo do esperado, também apresentam vias aéreas de calibre diminuído. Um estudo recente⁽⁸⁾ mostrou que crianças filhas de mães fumantes apresentam maior risco de sibilar nos primeiros três anos de vida, provavelmente pelo impacto no calibre das vias aéreas. Com estes achados, pode-se inferir que em crianças que nascem com função pulmonar diminuída (mesmo que discretamente menor do que o esperado), as IVAls por vírus causam obstrução respiratória de origem mecânica, por edema ou impactação mucóide nas vias aéreas. Portanto, a maioria dessas crianças que sibilam com infecções virais passam a ser assintomáticas após esta idade, com o aumento do calibre das vias aéreas, que deixa de ser crítico. Como esta característica de calibre discretamente diminuído das vias aéreas (porém o suficiente para aumentar o risco de sibilância nas crianças) que é provavelmente congênita ou adquirida muito precocemente na vida; estas crianças se mantêm num percentil mais baixo para função pulmonar mesmo vários anos após.

A relação entre vírus respiratório sincicial (VRS), sibilância e atopia

Durante os primeiros anos de vida, a maioria das IVAls com sibilância são associadas a infecções pelo VRS^(3,9,10). Mesmo que vários estudos tenham reportado à existência de uma associação entre IVAls que ocorrem abaixo dos três anos de idade com episódios subsequentes de sibilância⁽¹¹⁻¹⁴⁾, a maioria ou é de natureza retrospectiva ou baseada em populações de crianças hospitalizadas, as quais apresentam doença mais grave. O risco de sibilância após infecção por VRS parece diminuir com o passar da idade⁽¹⁵⁾. Alguns trabalhos têm também sugerido que as infecções por VRS estariam também associadas a um aumento no risco de sensibilização alérgica nas crianças, tornando-as, portanto, mais atópicas e com maior chance de apresentar asma^(16,17). O estudo longitudinal de doenças respiratórias de Tucson pesquisou recentemente estas relações⁽¹⁸⁾ e verificou que as infecções por VRS ocorridas antes dos três anos de vida estavam associadas a episódios de sibilância durante a primeira década de vida das crianças, mas esta associação diminuía significativamente com o passar dos anos, até que, aos 13 anos, ela não era mais significativa. Também não se encontrou nenhuma associação entre estas infecções iniciais e um maior risco para desenvolver atopia. Como discutimos anteriormente, os vírus estão frequentemente associados à sibilância nos primeiros anos de vida, e estas crianças (que são a maioria dos sibilantes nesta idade) apresentam excelente prognóstico clínico.

Embora tenhamos comentado que os "sibilantes transitórios precoces" apresentam calibre das vias aéreas diminuído, detectado logo ao nascimento, uma explicação alternativa foi sugerida em pesquisas recentes. Ao invés de este ser um mecanismo "fixo", em um subgrupo de crianças sibilantes, sendo a maioria não atópicas, as infecções por vírus ou outras agressões ambientais provocariam sibilância através de um mecanismo afetado de controle de tonicidade da musculatura lisa brônquica. Isto seria demonstrado pelo fato de que, aos 13 anos de idade, crianças que tiveram IVAls por VRS nos primeiros anos de vida ainda apresentavam um certo grau de broncoespasmo, reversível por medicação broncodilatadora⁽¹⁹⁾. Uma das interpretações deste achado seria a de que a infecção por VRS possa lesar terminações brônquicas responsáveis pela manutenção da estabilidade do tônus, fazendo com que estes sibilantes ocasionais apresentem um estado basal de discreto broncoespasmo ou de sensibilidade exagerada a estímulos ambientais⁽¹⁹⁾. Outra explicação seria que

existem subgrupos de asmáticos com alterações em seus genes para receptores beta-2-agonistas⁽²⁰⁾. Estes achados podem indicar que haveria ao menos um outro fenótipo de asma/sibilância na infância. Este grupo de asmáticos que apresenta uma labilidade exagerada das vias aéreas, também demonstrada por outro trabalho recente⁽²¹⁾, se manifestaria clinicamente em crianças sibilantes não atópicas, com episódios de sibilância ocasionais, geralmente desencadeados por infecções virais ou agressões ambientais às vias aéreas. Assim como os sibilantes transitórios, este grupo apresenta ótimo prognóstico, cursando geralmente quadros clínicos mais amenos. Diferentemente dos sibilantes dos primeiros anos de vida, a maioria destas crianças persiste com sintomas até a idade pré-escolar.

Sibilância associada à inflamação alérgica das vias aéreas

Como vimos anteriormente, sibilância nos primeiros três anos de vida está intimamente associada a infecções respiratórias virais de vias aéreas inferiores, principalmente pelo VRS, através de mecanismos dependentes do calibre diminuído das vias aéreas. Este é o maior grupo de sibilantes nesta faixa etária, apresentando excelente prognóstico. O estudo longitudinal de Melbourne⁽²²⁾, que acompanhou escolares até a idade adulta, observou que aproximadamente 30% das crianças que sibilavam nos primeiros anos de vida persistiam com sintomas (persistentes ou infrequentes) até a vida adulta. Das crianças que apresentavam asma episódica frequente durante a infância, somente 30% pararam de ter sintomas quando adultas⁽²³⁻²⁵⁾ e menos de 10% daquelas com asma crônica grave não apresentaram mais sibilos⁽²³⁾ quando adultas. Isto indica que um subgrupo de crianças com sibilância durante os primeiros anos de vida persiste sintomático e vai ser identificado mais facilmente como portador de asma de origem alérgica, associada à produção exagerada de IgE⁽²⁶⁾. É muito difícil prever o desfecho da asma pelos sintomas nos primeiros anos de vida. O trabalho de Martinez FD et al.⁽¹⁾ sugere que história familiar de asma e sintomas de dermatite atópica são marcadores importantes no início da vida para a persistência de sintomas. Os dados de vários estudos longitudinais sobre sibilância na infância indicam que atopia (e particularmente eczema) seja o fator de risco individual mais importante na persistência de sibilância.

A presença de hiper-reatividade brônquica, detectada por provas de estimulação com agentes químicos, está correlacionada à presença de atopia

(testes cutâneos positivos) e hiper-reatividade brônquica⁽²⁷⁾, achados que são considerados por alguns autores como fundamentais no diagnóstico da asma de origem alérgica. Estas duas alterações encontradas na asma, ou seja, níveis elevados de IgE e hiper-reatividade brônquica geralmente caminham juntas, indicando que mediadores inflamatórios da cadeia de produção de IgE possam aumentar a responsividade brônquica a estímulos externos. Estas anormalidades apresentam-se em diferentes pacientes com distintos graus de importância, contribuindo assim para a marcada heterogeneidade da doença.

Fenótipos de asma ou sibilância na infância

Como vimos anteriormente, a grande maioria das crianças que apresenta sintomas de sibilância associados a infecções respiratórias de origem viral durante os 3-4 primeiros anos de vida não persiste com sintomas após esta idade. A explicação deste fenômeno está baseada na associação de dois fatores predisponentes importantes: vias aéreas de calibre pequeno (seja de caráter fixo ou dinâmico, como comentado acima) e a grande frequência de infecções respiratórias virais associada à imaturidade do sistema imunológico nos primeiros anos de vida. À medida que as vias aéreas aumentam de calibre com o correr da idade e a resposta imune às infecções virais passa a ser mais competente, este grupo de crianças começa a ter menos sintomas de sibilância. Este grupo tem sido chamado por alguns autores⁽¹⁾ de "sibilantes transitórios precoces".

Um segundo fenótipo de sibilantes seria composto por crianças não atópicas, que persistem sibilando além dos três anos de idade. Este subgrupo de sibilantes, muito frequente em nossos consultórios pediátricos, geralmente apresenta sintomas ocasionais, com quadros clínicos leves. Uma das possíveis explicações para este fenótipo é o de instabilidade/labilidade exagerada das vias aéreas a estímulos do meio ambiente (infecções virais, fumaça de cigarro, poeira domiciliar, mudanças bruscas de clima etc). Isto se manifestaria clinicamente por exagero na variabilidade do calibre das vias aéreas (variabilidade elevada do pico de fluxo expiratório)⁽²¹⁾, talvez ligada a mecanismos de descontrole do tônus da musculatura lisa brônquica⁽¹⁹⁾.

O subgrupo com maior risco de persistir com sintomas de sibilância durante um período maior de tempo e fazer quadros mais graves é o que apresenta características atópicas. Estas são, em geral, crianças que desde cedo na vida apresentam outros sinais clínicos de atopia, como dermatites atópica, seborréica

e história familiar (principalmente materna) de asma ou atopia. Este é o grupo de crianças em que, provavelmente, a intervenção medicamentosa precoce está melhor indicada. Na prática diária da clínica pediátrica, é difícil identificar, com alto nível de certeza, as crianças com sibilância de repetição que mais se beneficiariam de um tratamento profilático precoce, porém os fatores de risco associados, acima mencionados, ajudam em muito nesta decisão.

Fenótipos de asma e sua implicação no diagnóstico e tratamento

Resumindo o que foi descrito, a grande maioria das crianças que apresentam sibilância nos primeiros três anos de vida não persiste com sintomas após esta idade. Um subgrupo destas crianças com sintomas respiratórios nos primeiros anos de vida, com características clínicas de atopia e persistência ou intensidade de sintomas, irá se beneficiar de tratamento profilático antiinflamatório, pois apresenta a inflamação característica comum à asma vista em pacientes adultos. A seguir estudaremos as características clássicas da asma na infância, bem como seus possíveis diagnósticos diferenciais.

Considerações sobre o diagnóstico de asma na infância

Asma pode significar coisas diferentes para diferentes pessoas. Para o clínico, asma é uma doença obstrutiva reversível; para o fisiologista, asma significa hiper-reatividade das vias aéreas inferiores, enquanto que para o patologista a asma é reconhecida pela presença de inflamação das vias aéreas inferiores⁽²⁸⁾.

Segundo o Consenso Brasileiro de Asma⁽²⁹⁾, a asma é uma doença das vias aéreas que ocorre em indivíduos suscetíveis, e tem as seguintes características:

1. obstrução das vias aéreas reversível espontaneamente ou com tratamento;
2. inflamação das vias aéreas;
3. aumento da reatividade das vias aéreas a uma variedade de estímulos.

A definição de asma do "National Heart, Lung, and Blood Institute" é um pouco mais específica no que diz respeito aos achados inflamatórios⁽³⁰⁾: "Asma é agora definida como uma desordem inflamatória crônica das vias aéreas na qual várias células e elementos celulares desempenham uma função, em particular mastócitos e eosinófilos, linfócitos T, neutrófilos e células epiteliais. Em indivíduos suscetíveis, esta inflamação causa episódios recorrentes de

sibilância, dispnéia, aperto no peito, tosse, particularmente à noite e cedo pela manhã. Estes episódios são usualmente associados a uma obstrução generalizada porém variável das vias aéreas, que freqüentemente é reversível, espontaneamente ou sob efeito de medicações."

A asma é uma doença complexa, não podendo ser diagnosticada adequadamente em função apenas de um elemento, seja ele fisiológico ou fisiopatológico. Na criança, o diagnóstico apresenta dificuldades ainda maiores, porque a identificação do caráter de variabilidade e reversibilidade da limitação do fluxo de ar dentro da via aérea pela espirometria enfrenta problemas técnicos que são inversamente proporcionais à idade do pequeno paciente. Além do mais, como vimos anteriormente, a maioria das crianças que apresenta sibilância nos primeiros anos de vida não pode ser enquadrada nestes conceitos patológicos clássicos, pois apresenta características fisiopatogênicas distintas. Apesar de não haver uma definição que contemple todos os fenótipos de asma, em relação ao diagnóstico podemos aceitar o que diz o *Follow up Statement from the International Consensus Group*⁽³⁰⁾:

"Asma é uma condição na qual TOSSE e/ou SIBILOS ocorrem de forma episódica em uma situação em que a asma é provável (relação temporal dos sintomas, ocorre associada aos esforços físicos, responde ao uso de broncodilatadores), uma vez tendo sido afastadas outras doenças (fibrose cística, corpo estranho, compressão extrínseca etc)."

Objetivos do tratamento

O tratamento da asma tem como objetivos a redução dos sintomas respiratórios ao nível mínimo sem limitações de atividade física, com mínimos efeitos colaterais decorrentes do tratamento farmacológico e normalização da função pulmonar⁽³⁰⁻³²⁾. O manejo da asma brônquica a longo prazo depende da atuação médica em quatro áreas distintas: avaliação e monitoração clínica da asma, controle de fatores desencadeantes, tratamento farmacológico e educação. Para obter o controle dos sintomas da doença e considerando a abrangência destes itens, espera-se que o médico assistente:

1. Estabeleça claramente o diagnóstico de asma brônquica e desenvolva uma parceria com a família e o paciente. O diagnóstico de asma é feito pela presença de sintomas de obstrução respiratória recorrente de característica reversível e pela exclusão de outros diagnósticos alternativos. A parceria se estabelece pela atenção às preocupações do paciente quanto à doença e pelo esclarecimento dos objetivos do tratamento a curto e longo prazo. O paciente deve receber um plano de tratamen-

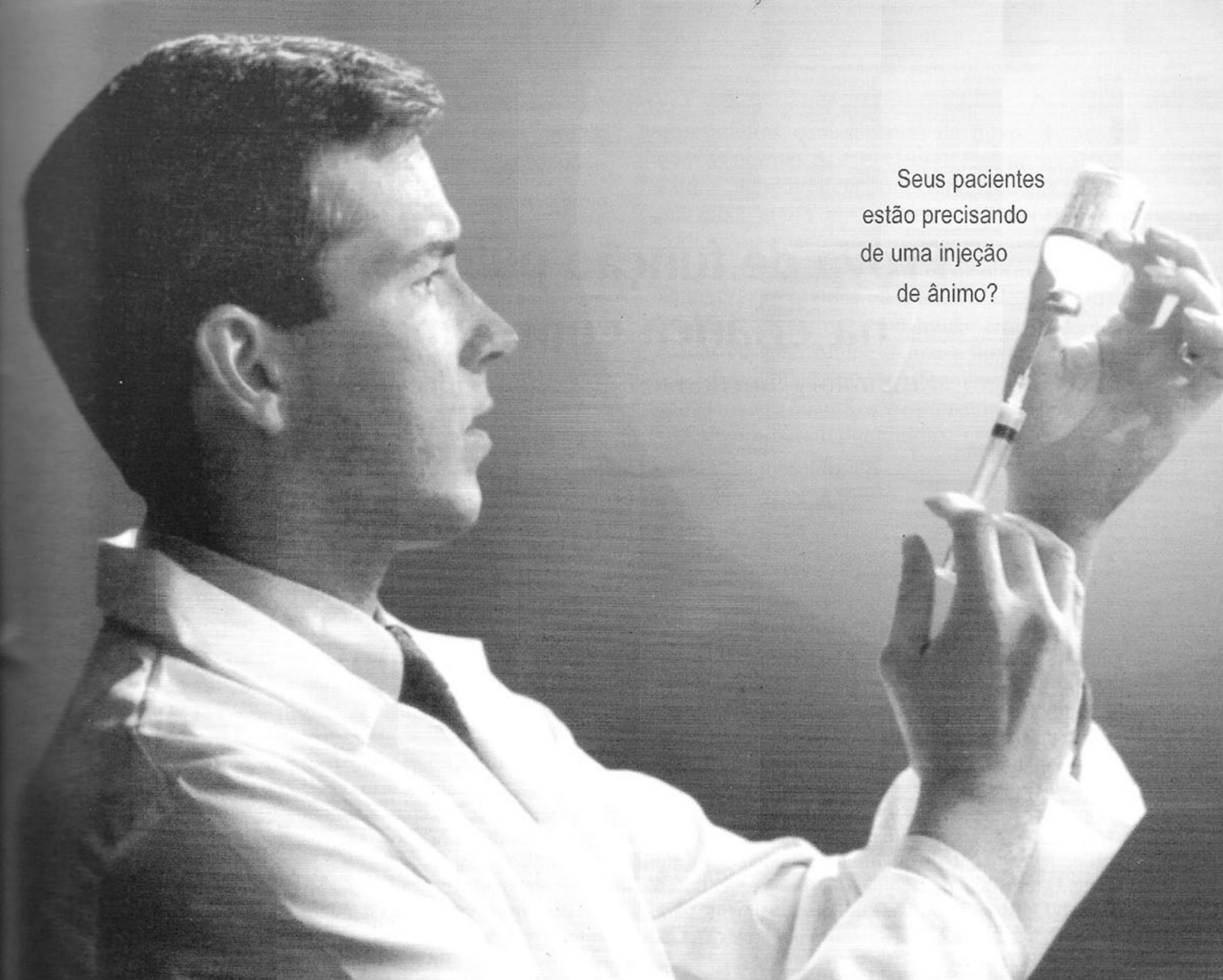
to por escrito com informações sobre a asma e seu manejo.

2. Reduza a inflamação, sintomas e exacerbações. Prescreva antiinflamatórios a todos os pacientes com sintomas persistentes. Reduza a exposição a agentes precipitantes de exacerbações (fumo, poeira doméstica, alérgenos).
3. Revise periodicamente o paciente e faça ajustes no tratamento. Ensine o paciente a monitorar os seus sintomas e marque revisões a cada um a três meses. Avalie se os objetivos do tratamento estão sendo atingidos e faça as modificações necessárias. Em cada consulta, revise o plano de tratamento e a técnica de uso do inalador ("spray").

REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

- 1-Martinez FDA, Wright AL, Taussig LM, et al. Asthma and wheezing in the first six years of life. *N Engl J Med* 1995; 332: 133-138.
- 2-Yunginger JW, Reed CE, O'Connell EJ, et al. A community-based study of the epidemiology of asthma. Incidence rates, 1964-1983. *Am Rev Respir Dis* 1992; 146: 888-894.
- 3-Wright AL, Taussig LM, Ray CG, Harrison HR, Holberg CJ. The Tucson Children's Respiratory Study, II: lower respiratory tract illnesses in the first year of life. *Am J Epidemiol* 1989; 129: 1232-1246.
- 4-Duff AL, Pomeranz ES, Gelber LE, et al. Risk factors for acute wheezing in infants and children: viruses, passive smoke, and IgE antibodies to inhalant allergens. *Pediatrics* 1993; 92(4): 535-540.
- 5-Tepper RS, Morgan WJ, Cota W, Wright AL, Taussig LM. Physiologic growth and development of the lung during the first year of life. *Am Rev Resp Dis* 1986; 134: 513-521.
- 6-Holberg CJ, Wright AL, Martinez FD, Ray CG, Taussig LM, Lebowitz MD. Risk factors for respiratory syncytial virus-associated lower respiratory illnesses in the first year of life. *Am J Epidemiol* 1991; 133: 1135-1151.
- 7-Holberg CJ, Wright AL, Martinez FD, Morgan WJ, Taussig LM. Child day care, smoking by caregivers, and lower respiratory tract illness in the first three years of life. *Pediatrics* 1993; 91: 885-892.
- 8-Stein RT, Holberg CJ, Sherrill D, et al. Influence of parental smoking on respiratory symptoms during the first decade of life. *Am J Epidemiol* 1999; 149:1030-1037.

- 9-Pattemore PK, Johnstone SL, Bardin PG. Viruses as precipitants of asthma symptoms: I, epidemiology. *Clin Exp Allergy* 1992; 22: 325-336.
- 10-Glezen WP, Paredes A, Allison JE, Taber LH, Frank AL. Risk of respiratory syncytial virus infections for infants from low-income families in relation to age, sex, ethnic group, and maternal antibody level. *J Pediatr* 1981; 98: 702-715.
- 11-Taussig LM, Holberg CJ, Wright AL. Prospective study of wheezing during the first three years of life. *Am Rev Respir Dis* 1993; 147: A375.
- 12-Murray M, Webb MSC, O'Callaghan C, Swarbrick AS, Milner AD. Respiratory status and allergy following bronchiolitis. *Arch Dis Child* 1992; 62: 482-487.
- 13-Pullan CR, Hey EN. Wheezing, asthma and pulmonary dysfunction 10 years after infection with respiratory syncytial virus. *BMJ* 1982; 284: 165-169.
- 14-Sly PD, Hibbert ME. Childhood asthma following hospitalization with acute viral bronchiolitis in infancy. *Pediatr Pulmonol* 1989; 7: 153-158.
- 15-Welliver RC. The role of RSV IgE in recurrent wheezing and asthma. In: Cloutier MM (ed.). *RSV and asthma: is there a link?* American Thoracic Society 1998: 21-27.
- 16-Sigurs N, Bjarnason R, Sigurbergsson F, Kjellman B, Bjorkstén V. Asthma and immunoglobulin E antibodies after respiratory syncytial virus bronchiolitis: a prospective cohort study with matched controls. *Pediatrics* 1995; 95: 500-505.
- 17-McConnochie KM, Roghmann KJ. Predicting clinically significant lower respiratory tract illness in childhood following mild bronchiolitis. *Am J Dis Child* 1985; 139: 625-631.
- 18-Stein RT, Sherrill D, Morgan WJ, et al. Respiratory syncytial virus in early life and risk of wheeze and allergy by age 13 years. *Lancet* 1999; 354: 541-545.
- 19-Colasurdo GN, Hemming VG, Prince GA, Loader JE, Graves JP, Larsen GL. Human respiratory syncytial virus affects nonadrenergic noncholinergic inhibition in cotton rat airways. *Am J Physiol* 1995; 268: L1006-L1011.
- 20-Green SA, Liggett SB. Beta-2 receptor agonists. In: Liggett S, Meyers D (eds.). *The genetics of asthma*. Marcel Decker, Inc., 1996: 67-90.
- 21-Stein RT, Holberg CJ, Morgan WJ, Wright AL, Taussig LM, Martinez FD. Peak flow variability, methacholine responsiveness and atopy as markers for detecting different wheezing phenotypes in childhood. *Thorax* 1997; 52: 946-952.
- 22-Oswald H, Phelan PD, Lanigan A, Hibbert M, Bowes G, Olinsky S. Outcome of childhood asthma in mid-adult life. *Br Med J* 1994; 309: 95-96.
- 23-Martin AJ, McLennan LA, Landau LI, Phelan PD. The natural history of childhood asthma to adult life. *Br Med J* 1980; 280: 1397-1400.
- 24-Blair H. Natural history of childhood asthma: 20 years follow-up. *Arch Dis Child* 1977; 52: 613-619.
- 25-Roorda RJ, Gerritsen J, van Aalderen WMC, et al. Risk factors for the persistence of respiratory symptoms in childhood asthma. *Am Rev Respir Dis* 1993; 148: 1490-1495.
- 26-Burrows B, Martinez FD, Halonen M, Barbee RA, Cline MG. Association of asthma with serum IgE levels and skin test reactivity to allergens. *N Engl J Med* 1989; 320: 271-276.
- 27-Burrows B, Sears MR, Flannery ED, Herbison GP, Holdaway MD, Silva PA. Relation of the course of bronchial responsiveness from age 9 to age 15 to allergy. *Am J Respir Crit Care* 1995; 152: 1302-1306.
- 28-Lemanske Jr RF. Pathophysiology of asthma. In: Levison H (ed.). *A Canadian Consensus, Treatment of Pediatric Asthma*. Proceedings of a symposium held in Toronto, Canada. The Medicine Publishing Foundation Symposium Series 1990 Sep; 29: 19-29.
- 29-II Consenso Brasileiro de Asma – 1999 – Sociedade Brasileira de Pediatria, Sociedade Brasileira de Pneumologia e Tisiologia, Sociedade Brasileira de Alergia e Imunopatologia.
- 30-Global Initiative for Asthma. *Global Strategy for Asthma Management and Prevention* NHLBI/WHO Workshop Report. National Institute of Health National Heart, Lung, and Blood Institute, 1997.
- 31-British Thoracic Society, et al. *The British Guidelines on Asthma Management: 1995 - review and position statement*. *Thorax* 1997; 52: S1-S21.
- 32-National Asthma Education and Prevention Program, Expert Panel Report II. *Guidelines for the Diagnosis and Management of Asthma*. NIH Publication 1997; Apr: 97-4051. ■



Seus pacientes
estão precisando
de uma injeção
de ânimo?

Receite a Revista Saúde & Qualidade de Vida.



A Revista Saúde & Qualidade de Vida é escrita e supervisionada por quem mais entende de saúde: você, médico.

Recomende a leitura sem contra-indicações da Revista Saúde & Qualidade de Vida.

Assine agora e disponibilize para leitura no seu consultório: (21) 224-8962

Prova de função pulmonar na criança com asma

Respiratory function test of a child with asthma

Terezinha Miceli Martire*
Sônia Regina da Silva Carvalho**
Ricardo Marques Dias***

RESUMO

Os testes de função pulmonar confirmam a obstrução das vias aéreas, quando se avalia de forma objetiva o diagnóstico de asma na criança.

O VEF1 (volume expiratório forçado no 1 segundo) é o parâmetro de função pulmonar fornecido pela espirometria, que melhor documenta a severidade da doença, através da quantificação do grau de obstrução. A resposta broncodilatadora positiva (após beta 2 agonista de curta duração), com melhora de 12 % nos valores do VeF1, confirma o diagnóstico de asma. Por sua vez, o teste de broncoprovocação mede o grau de broncoconstrição de um indivíduo a diversos estímulos inespecíficos, capaz de desencadear uma crise de asma. O teste com metacolina é seguro, requer uma técnica mais elaborada realizada a partir da linha de base da espirometria. O exame é útil principalmente para crianças com sintomatologia respiratória e espirometria normal. Os exames são realizados em crianças a partir dos 6 anos de idade.

ABSTRACT

When the effectiveness of asthma diagnosis and interventions are evaluated the variable airways obstruction is always objectively measured by pulmonary function tests.

The FEV denved from spirometry, is the most reproducible pulmonary function parameter and is related to the severity of airways obstruction. In addition a positive acute response to bronchodilator confirm the diagnosis of asthma. Airways responsiveness measures the degree to which an individual withstands nonspecific stimuli that trigger asthamtic attacks. The methacoline challenge test is safe hit, requires more technical skill than baseline spirometry and is clinically useful when spirometry is normal. These tools are being used in clinical practice in children over 6 years old, suspected of asthma.

Palavras-chaves: testes de função pulmonar, criança, prova broncodilatadora, broncoprovocação, metacolina.

Key-words: pulmonary function test, children, spirometry, broncoconstriction, methacoline.

* Profa. Adjunta de Pediatria - setor de Pneumologia Pediátrica - da UNIRIO, Doutoranda em Pneumologia Geral da UFRJ, Presidente do Comitê de Doenças do Aparelho Respiratório - SOPERJ.

** Profa. Assistente da Disciplina de Pneumologia e Tisiologia da UNIRIO, Mestre em Pneumologia.

*** Prof. Titular da Disciplina de Pneumologia e Tisiologia da UNIRIO, Doutor em Pneumologia

Artigo recebido para publicação no dia 17/11/2000 e aceito no dia 17/01/2001.

A asma na criança é definida como uma doença pulmonar obstrutiva, que apresenta diferentes fenótipos de acordo com: idade, sexo, *background* genético e estímulos ambientais.

A espirometria é a medida de ar que entra e sai dos pulmões, pode ser realizada durante a respiração lenta ou durante manobras forçadas, inspiratórias ou, principalmente, expiratórias.

A espirometria na asma tem várias indicações:

1. Diagnosticar a doença obstrutiva.
2. Quantificar o grau do distúrbio ventilatório obstrutivo e/ou misto.
3. Monitorar o curso da doença (isto é, se existe predomínio de broncoespasmo e/ou doença inflamatória associada).
4. Monitorar e avaliar a eficácia do uso de medicação broncodilatadora e ou antiinflamatória.
5. Permitir a realização de estudos epidemiológicos de prevalência, em determinada região geográfica.

Indicações de espirometria em crianças de acordo com o quadro respiratório apresentado:

- »» sibilos recorrentes;
- »» tosse crônica noturna;
- »» dispnéia inexplicável;
- »» pneumonia recidivante;
- »» bronquite viral de resolução lenta;
- »» tosse e sibilos que ocorrem com a mudança de temperatura;
- »» intolerância ao exercício.

A espirometria simples, com registro das curvas de fluxo-volume e volume-tempo, permite a determinação da capacidade vital forçada (CVF), capacidade vital (CV), volume expiratório forçado no primeiro segundo (VEF1), relação do volume expiratório forçado sobre a capacidade vital forçada (VEF1/CVF), fluxo expiratório forçado a 25 e 75% da CVF (FEF 25-75%) e do tempo do fluxo expiratório forçado a 25-75% da CVF (TEF 25-75%).

Após o exame, em repouso, utilizamos a prova broncodilatadora se houver obstrução ou o teste de broncoprovocação, se não for possível determinar a limitação do fluxo aéreo pela espirometria simples.

O exame é feito em crianças a partir de seis anos, após um breve treinamento.

A espirometria em crianças é realizada com espirômetro com deslocamento de volume ou com

espirômetros com sensores de fluxo, de acordo com as normas da ATS (1994). Devem ser usados valores de referência obtidos de crianças na mesma faixa etária em questão, preferencialmente com as mesmas características raciais.

Os parâmetros indicativos de obstrução ao fluxo aéreo são obtidos da manobra de Capacidade Vital Forçada com demonstração através de gráfico das curvas, volume-tempo e fluxo-volume.

O distúrbio ventilatório obstrutivo da asma é bem caracterizado quando a espirometria nos mostra:

- »» CVF normal ou diminuída;
- »» VEF1 diminuído;
- »» VEF1/CVF diminuído;
- »» TEF 25-75% aumentado.

Nos paciente sintomáticos respiratórios, considera-se que existe obstrução quando a relação VEF1/CVF está reduzida mesmo com VEF1 normal.

A redução do FEF 25-75% corrigido pela CVF ou o aumento do TEF25-75%, acompanhada de CVF acima do limite inferior da normalidade, também é indicativo de obstrução.

Caracterizado o distúrbio ventilatório, cabe nos quantificar a gravidade da obstrução, que pode ser baseada nos valores do VEF1 em relação ao percentual dos previstos.

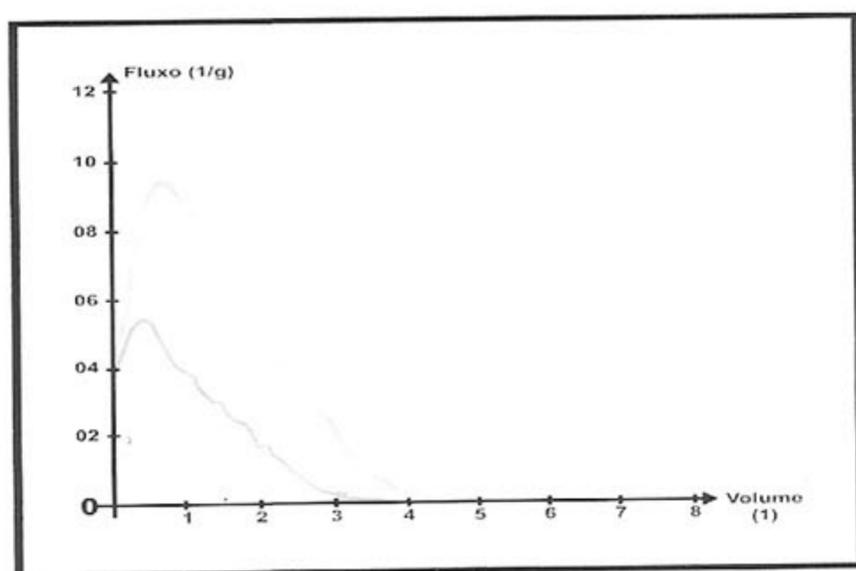
- Grau 1 - obstrução leve: entre 60-80% do previsto;
- Grau 2 - obstrução moderada: entre 41-59% do previsto;
- Grau 3 - obstrução grave: abaixo de 40% do previsto.

Após a realização do exame inicial, se confirmada a obstrução, submetemos o paciente à prova broncodilatadora. A criança fica de pé ou sentada com clipe nasal e aplicamos, com espaçador, dois jatos de 100mcg de B2 adrenérgico de curta duração, para crianças entre 5 a 7 anos e quatro jatos em crianças a partir dos 8 anos. Depois de 15 minutos de espera, a espirometria é repetida comparando os volumes e fluxos com o primeiro exame já realizado. Os critérios para a resposta broncodilatadora positiva são, para o VEF1 e CVF, variação maior ou igual a 200ml e 12% do valor inicial (ATS 1994). A prova broncodilatadora permite avaliar a importância do componente broncoespástico na gênese do processo obstrutivo (Figura 1).

Testes de broncoprovocação

A hiperreatividade brônquica é definida como uma alteração do tônus brônquico com conse-

Figura 1 - Prova de Função Pulmonar pré e pós broncodilatação
Curva Fluxo - Volume



qüente estreitamento decorrente, de um estímulo, que pode ser demonstrado, em laboratório de função pulmonar. Os testes de broncoprovocação têm como finalidade a demonstração da presença de resposta brônquica (broncoconstrição) a vários estímulos. A estimulação pode ser feita com agentes específicos ou inespecíficos como a metacolina, a histamina e o ar frio, que podem desencadear broncoconstrição e sintomatologia em praticamente todos os indivíduos que têm hiperreatividade brônquica.

A Asma é o modelo de doença em que os testes de broncoprovocação podem ser utilizados, pois a maioria dos asmáticos têm hiperreatividade brônquica e, portanto, responderão de uma forma exacerbada a determinados estímulos que não afetam indivíduos normais.

Assim, os testes de broncoprovocação estão indicados no diagnóstico e avaliação da terapêutica na Asma, na elucidação de sintomas como a tosse crônica entre outros. Podem ser realizados em crianças a partir dos 6 anos de idade.

Tipos de testes de broncoprovocação

Já foi demonstrado que os testes realizados com histamina e metacolina têm resultados reprodutíveis e que há uma boa correlação entre eles e o teste de exercício). Entretanto, Chattam e Rosenthal (1982) demonstraram que a metacolina era melhor que a histamina e o teste de exercício para detecção de hiperreatividade brônquica em asmáticos, assim como, também, porque há menor resposta tardia.

A normatização dos testes de broncoprovocação permitiram, a partir dos anos 70, a comparação entre resultados obtidos em laboratórios diferentes e com-

preendiam o controle de fatores técnicos e não técnicos. Os fatores técnicos incluem o método de geração do aerossol, a inalação, preparo e conservação dos agentes farmacológicos, a medida da resposta e a expressão dos resultados. Os fatores não técnicos envolvidos referem-se a obstrução do fluxo aéreo, infecção respiratória recente e a exposição recente a alérgenos.

A metacolina é um agonista muscarínico sintético mais estável que a acetilcolina e que não é degradada pela colinesterase. A histamina é um dos mediadores inflamatórios mais importantes envolvidos na Asma produzindo obstrução por contração da musculatura brônquica, assim como por aumento da permeabilidade vascular e estimulação da via não colinérgica. A aliquotagem das soluções é usualmente realizada nas seguintes concentrações: 0,03; 0,06; 0,125; 0,25; 0,5; 1; 2; 4; 8 e 16mg/ml de metacolina ou histamina. Em crianças devemos utilizar as concentrações inicial de 0,03mg/ml, muito embora, em adultos, existam protocolos com menor número de doses e concentração inicial dependente da medicação usual e sintomatologia.

Método do volume corrente

Nesse método, o paciente inala as soluções para broncoprovocação a nível de volume corrente e com débito constante. O material necessário consiste em um compressor de ar com pressão máxima de 30 a 45 p.s.i.g. e fluxo de ar de 6 a 8L/min e nebulímetros com débito de fluxo de 0.13ml/min. Neste protocolo é determinado o valor do VEF₁ após inalações de concentrações crescentes de metacolina ou histamina, conforme se pode observar no esquema.

Em todas as fases do protocolo, a determinação do VEF₁ é feita através da técnica de obtenção das curvas de CVF, onde o paciente é orientado a realizar uma manobra de inspiração máxima seguida de uma expiração rápida e sustentada. Durante as manobras descritas, o paciente fica na posição sentada utilizando clipe nasal e peça bucal, realizando incursões respiratórias em volume corrente até o comando para realizar o esforço máximo inspiratório e expiratório. São utilizados para as curvas de CVF os critérios de rejeição preconizados pela ATS (ATS 1994). Na fase 01 do protocolo, é escolhida a melhor curva de CVF, para determinarmos o VEF₁ inicial do paciente. Nas fases subseqüentes, escolhe-se o menor

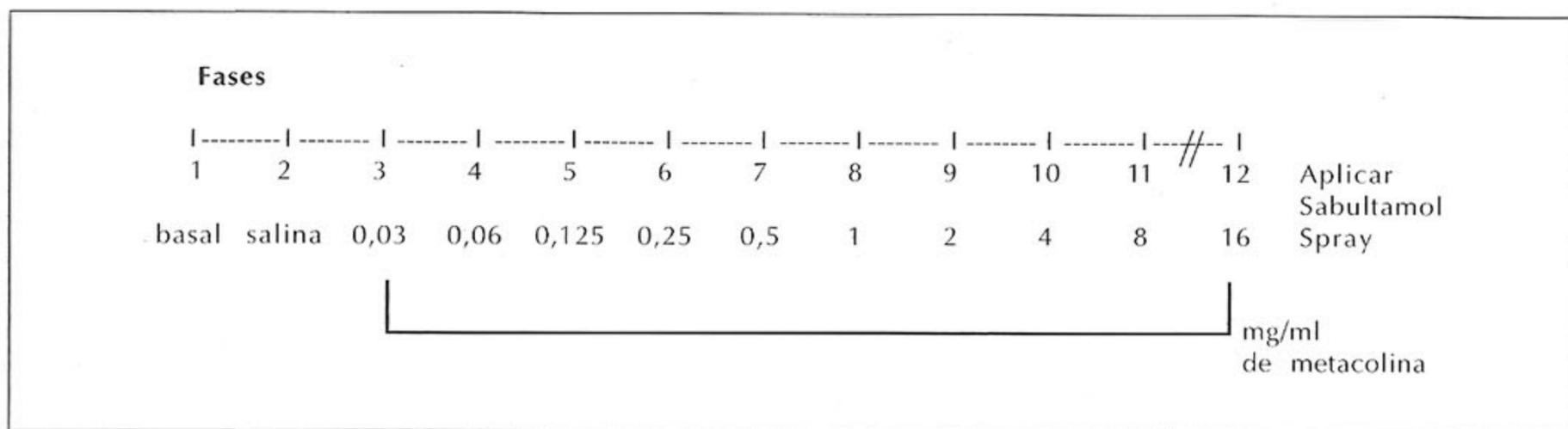
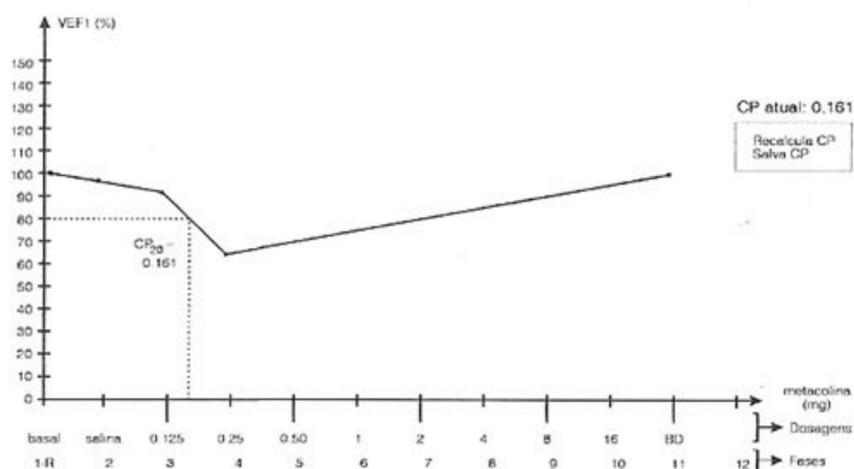


Figura 2 - Exemplo de um gráfico BP em um caso de Asma



Cálculo do CP20 e PD20

A CP20 é calculada no método do volume corrente enquanto que a PD20 é usada no método do dosímetro e de Yan. A fórmula para o cálculo é a mesma para a CP20 ou PD 20 e os valores serão expressos em mg/ml e mmol respectivamente.

O valor da CP20 ou PD20 é obtido através de interpolação de valores entre as duas últimas fases do teste, conforme a fórmula:

$$CP20 \text{ OU } PD20 = \frac{\text{Antilog} \{ \log C_1 + (\log C_2 - \log C_1) (20 - R_1) \}}{(R_2 - R_1)}$$

Onde: C₁=penúltima concentração ou dose utilizada
 C₂=última concentração ou dose utilizada
 R₁=% de queda do VEF₁ após C₁
 R₂=% de queda do VEF₁ após C₂

BIBLIOGRAFIA CONSULTADA

- 1-Polgart G, Promadhat. Pulmonary function testing in children: technique and standards. Philadelphia: WB Saunders, 1971.
- 2-Knudson RJ, Lebowitz MD, Holberg CJ, et al. Changes in normal maximal expiratory flow-volume curve with growth and aging. Am Rev Respir Dis 1983; 127: 725-734.
- 3-American Thoracic Society. Standardization of spirometry, 1994 update. Am J Respir Crit Care Med 1995; 152: 1107-1136.
- 4-Jardim JRB, Cendon SP. Doenças pulmonares em pediatria: diagnóstico e tratamento. São Paulo: Editora Atheneu, 1999: 46-59.
- 5-Sociedade Brasileira de Pneumologia e Tisiologia. II Consenso Brasileiro de Asma. J. Pneumol.1998 jul/ago; 24 (4).
- 6-Sociedade Brasileira de Pneumologia e Tisiologia. Consenso Brasileiro de Espirometria. J. Pneumol. 1996 mai/jun; 22 (3).■

valor do VEF₁ das curvas de CVF, tecnicamente válidas, que corresponderam ao maior nível de broncoconstrição. Na fase 2, o paciente nebuliza 3ml de solução salina e a partir da fase 03, o paciente é exposto a nebulizações sucessivas de metacolina ou histamina, em concentrações crescentes e duplicadas, iniciando com a concentração de 0.03mg/ml de metacolina ou histamina até 16mg/ml, perfazendo um total de 10 concentrações diferentes. O tempo das nebulizações é de dois minutos. Após cada nebulização, o valor do VEF₁ é determinado aos 30 e 90 segundos sendo utilizado o menor valor tecnicamente válido para análise. O intervalo entre as fases é de cinco minutos. O teste é encerrado quando houver queda igual ou maior que 20% do VEF₁ ou após atingirmos a concentração de 16mg/ml de metacolina ou histamina (fase 11). Os valores são expressos como a concentração de metacolina ou histamina necessária para causar uma queda de 20% no VEF₁ denominada de CP20.

Outros métodos como o do dosímetro e de Yan podem ser utilizados na realização dos testes de broncoprovocação. Após o encerramento do teste de broncoprovocação em quaisquer dos métodos, é realizada a prova broncodilatadora.

Broncoespasmo induzido por exercício (BIE)

Bronchospasm caused by exercise

Andréa Lebreiro Guimarães Teldeschi*
Clemax do Couto Sant'anna**

RESUMO

Objetivo: O autor apresenta uma revisão a respeito do broncoespasmo induzido por exercício com ênfase na sua prevalência e sintomas respiratórios.

Métodos: Foram selecionados os artigos mais significativos e de maior destaque acerca da doença desde a sua descrição em 1946.

Resultados: O broncoespasmo, induzido por exercício, representa um exemplo de responsividade brônquica anormal a estímulo não imunológico. A hiper-responsividade brônquica é uma condição básica para que haja o desenvolvimento do broncoespasmo induzido por exercício. É importante ressaltar que esta condição é reversível, principalmente se o tratamento é estabelecido no início da doença.

Conclusão: O broncoespasmo, induzido por exercício, é uma patologia ainda pouco conhecida no que se refere ao seu tratamento, diagnóstico e prognóstico. A maioria necessita de um tratamento completo da asma, pois os sinais e sintomas relacionados ao exercício, na verdade, são manifestações de um processo inflamatório mais acentuado e hiper-responsividade brônquica subjacente.

ABSTRACT

Objective: The author presents a review about exercise induced bronchospasm, with particular emphasis on prevalence and respiratory symptoms.

Methods: The most relevant articles concerning the disorder were selected, from the initial description of the disease, in 1946.

Results: Exercise induced bronchospasm represents an abnormal bronchial responsiveness to a non immunological stimulus. Bronchial responsiveness is necessary to have exercise induced bronchospasm. It is important to emphasise that this condition is reversible particularly if the treatment is started in the beginning of the disease.

Conclusions: Exercise induced bronchospasm is still a condition scarcely known among paediatricians, particularly regarding treatment, diagnosis and prognosis. The majority needs a complete treatment of asthma particularly because the respiratory symptoms related to exercise represents a great inflammatory process.

Palavras-chaves: Broncoespasmo induzido por exercício, asma, diagnóstico e prognóstico.

Key-words: *exercise induced bronchospasm, diagnosis, asthma, children.*

*Mestre em Pediatria pela Universidade Federal Fluminense; Membro do Comitê de Doenças do Aparelho Respiratório da Sociedade de Pediatria do Estado do Rio de Janeiro, Responsável pelo Setor de Pneumologia Infantil do Hospital Municipal da Piedade, Professora da Universidade Gama Filho.

**Prof. Adjunto de Pneumologia - Serviço de Pneumologia Pediátrica - UFRJ, Mestre e Doutor em Medicina, Responsável pelo Departamento de Pneumologia Pediátrica SBP, Membro Consultor do Comitê de Doenças do Aparelho Respiratório - SOPERJ

Agradecimento: aos Diretores da Pro Echo Exames Médicos: Dr. João Renato Côrtes e Dr. Jaime Portugal.

Artigo recebido para publicação no dia 26/10/2000 e aceito no dia 05/01/2001, após revisão.

O BIE representa um exemplo de responsividade brônquica anormal a estímulo não imunológico, ou seja, hiper-responsividade brônquica (HRB). É um broncoespasmo reversível, autolimitado, que é deflagrado após três a oito minutos de exercício vigoroso, podendo ocorrer novamente numa fase tardia de quatro a doze horas após o exercício^(1,2). A obstrução que ocorre na fase tardia é menos grave do que a inicial.

Reflete uma condição de instabilidade brônquica que pode variar na sua intensidade. Habitualmente, pode ser moderado ou grave, com alterações que podem ocorrer tanto nas grandes como nas pequenas vias respiratórias^(3,4,5).

É igualmente distribuído entre adultos e crianças. Em indivíduos asmáticos, pode ocorrer em torno de 70 a 90%^(3,5,6,7,8) e, em indivíduos com alergia respiratória, porém sem asma brônquica, pode ocorrer em torno de 35 a 40%⁽⁵⁾. Crianças com asma grave costumam apresentar broncoespasmo mais significativo ao exercício⁽⁹⁾.

Prevalência

Na literatura, encontram-se prevalências de BIE variando de 19 a 100%, principalmente pelo uso de diferentes métodos e critérios de diagnóstico, do tipo, intensidade e duração do exercício, das condições ambientais durante o teste, da suspensão de drogas utilizadas pelo paciente antes da prova e do tipo de população estudada^(7,10).

No Brasil, o BIE foi inicialmente avaliado por Rozov, que estudou 167 crianças e adolescentes com asma leve, moderada e grave. A prevalência foi de 59,4% na broncoprovocação por exercício (BPE) de três minutos, 62,6% na BPE de cinco minutos e 56,8% na de sete minutos⁽⁷⁾. Sano estudou crianças asmáticas entre 7 e 14 anos e encontrou prevalência de BIE de 33%⁽¹¹⁾; posteriormente, estudou 71 asmáticos entre 6 a 16 anos e encontrou prevalência de 45,1%⁽¹¹⁾. Teldéschi e Sant'Anna, em pesquisa financiada pelo CNPq, processo 352009/96, estudaram 135 asmáticos de 6 a 14 anos e encontraram prevalência de 57%.

Fisiopatologia

Existem vários pontos controversos sobre a fisiopatologia do BIE. Dúvidas existem com relação ao seu estímulo desencadeante.

A perda de calor foi sugerida na década de 70, quando foi observado que o BIE é mais grave no inverno⁽¹²⁾. Clough et al.⁽¹³⁾ ressaltam que o ar frio é mais potente em provocar o broncoespasmo.

A perda de água pela mucosa do trato respiratório decorrente da hiperventilação⁽¹¹⁾ é sugerida pela evidência de que o BIE é menos intenso nos esportes aquáticos^(7,14,15,16,17,18). Por sua vez, como o leito vascular é maior nos asmáticos, acredita-se que haja um rápido reaquecimento e que isto poderia explicar o broncoespasmo^(9,15,19). Por outro lado, a infecção por rinovírus, assim como outras infecções respiratórias, podem aumentar a HRB⁽²⁰⁾ e agravar o BIE⁽¹⁶⁾. Acredita-se que as mudanças osmóticas no epitélio do trato respiratório, resultantes da evaporação de água das vias aéreas, atuam como principal estímulo para liberação de mediadores pelos mastócitos de superfície e conseqüente broncoespasmo⁽²¹⁾. Por lavado broncoalveolar, foi demonstrado maior número de eosinófilos e de mastócitos degranulados de pacientes submetidos a broncoprovocação por exercício (BPE)⁽¹¹⁾.

Quadro clínico e diagnóstico

Clinicamente, manifesta-se por tosse, sibilos, dor torácica, tonteira ou dificuldade para respirar após exercícios extenuantes. A obstrução atinge seu máximo 5 a 15 minutos após o exercício, com retorno às condições prévias ao exercício em 30 a 60 minutos^(9,19). Pode ocorrer um novo episódio de broncoespasmo 4 a 12 horas após o exercício, que representa a fase tardia do BIE, sendo mais comum em crianças⁽¹¹⁾. Em quase metade dos pacientes alérgicos, o fenômeno é detectado apenas laboratorialmente por provas de função pulmonar, não ocorrendo sintomas e sinais clínicos^(7,1,22).

A BPE consiste em realizar na criança uma prova de função pulmonar em repouso, seguida de carga de atividade física suficiente para elevar a 70-90% da sua frequência cardíaca máxima e que a ventilação-minuto seja superior a 60 litros/minuto. Isto é obtido através de esteira ou bicicleta ergométrica e até mesmo em forma de corrida livre. Esta prova tem sido sugerida como método útil no diagnóstico do BIE e nas pesquisas que abordam a epidemiologia da asma. As técnicas têm sido descritas e podem ser utilizadas com segurança na faixa etária pediátrica, especialmente se o exercício vai aumentando de intensidade de uma forma gradativa nos dois primeiros minutos e depois o exercício é mantido por seis a oito minutos. Porém, o teste com exercício não é isento de riscos. Em um estudo retrospectivo de 170.000 testes de exercício, a taxa de hospitalização foi de 0,2% e 0,01% dos pacientes faleceram⁽⁷⁾.

Custovic et al⁽²³⁾ analisaram a resposta ao exercício em 48 crianças normais e 96 atópicas entre 6-14 anos. A variação normal foi definida como uma queda $\leq 10\%$ da capacidade vital forçada (CVF) e do volume expiratório final (VEF1), queda $\leq 17,5\%$ do pico de fluxo expiratório (PFE), queda $\leq 26\%$ do fluxo expiratório final (FEF)25-75% e queda $\leq 40\%$ do FEF25% após exercício físico. Das crianças asmáticas, 65% apresentaram resultados anormais em quatro testes (VEF1, FEF25-75%, PFE e FEF25%) e 98,4% apresentaram alteração em pelo menos dois testes. No grupo de asmáticos, a frequência de resposta positiva baseada no teste de BPE foi de 90%, enquanto que o relato de história positiva ao exercício foi de 52,86%, sendo esta diferença significativa ($p < 0,01$). A combinação de VEF1 e FEF25-75% foi capaz de detectar todos os casos de BIE. Esta resposta anormal tem sido identificada também em outras condições, tais como fibrose cística, tosse crônica, rinite alérgica, passado de asma ou de bronquiolite, e em parentes de asmáticos. Em comparação com os testes de provocação com histamina ou metacolina, a prova de esforço tem demonstrado ser mais específica, embora com menor sensibilidade^(5,13,15,24,25).

No BIE, há aumento na resistência das vias aéreas (R_{aw} =resistance/airway) e diminuição da condutância específica (SG_{aw} =specific conductance/airway); o volume residual (VR) aumenta, como também a capacidade residual funcional (CRF), em consequência do maior volume pulmonar não ventilado, pelo alçapamento de ar⁽⁵⁾. Em torno de 52% das crianças com asma já apresentam, no final do exercício, diminuição dos fluxos expiratórios forçados⁽³⁾.

Prevenção

Diversas medidas têm sido preconizadas para evitar o BIE, entre elas praticar os exercícios físicos no período refratário, que ocorre quando um desencadeamento pelo exercício é seguido por outro, em período de até 30 minutos, com os pacientes apresentando diminuição da resposta broncoespástica a este segundo desencadeamento. Alguns pacientes apresentam BIE como resultado de anafilaxia após ingestão de alguns alimentos como aipo, marisco e melão, sendo indicado, portanto, evitar sua ingestão antes dos exercícios. O treinamento físico faz com que haja menor impacto do broncoespasmo quando comparados aos escolares com insuficiente condicionamento. Esportes aquáticos

devem ser estimulados bem como o uso de máscaras faciais, que favorecem a respiração do dióxido de carbono (CO₂), que funciona como broncodilatador^(5,26,27,28,29). O cromoglicato de sódio e os beta 2-agonistas atuam bem no controle do BIE quando administrados por aerossol prévio ao exercício. Recentemente, tem sido demonstrada a eficácia dos antileucotrienos, cuja vantagem é a administração oral^(30,31). A via inalatória é, porém, a preferencial, e se observou um aumento significativo do uso de broncodilatadores inalatórios na faixa dos cinco aos nove anos, de 3% para 19% no período de 1980 a 1986⁽³²⁾. Tanto o cromoglicato quanto os broncodilatadores atuam em sinergismo^(5,15,27,33,34) e são medicamentos liberados pelo Comitê Olímpico dos Estados Unidos (COEU).

Eggleston⁽⁹⁾ ressalta que o uso do antiinflamatório inalado reduz a inflamação brônquica e melhora a resposta asmática à provocação com exercício. Recomenda que, se a criança faz atividades físicas constantes, o tratamento preventivo diário com broncodilatador está indicado concomitantemente com fármacos antiinflamatórios.

Tem sido observado que os bloqueadores dos canais de cálcio são potentes protetores do BIE⁽⁵⁾. A furosemida se mostrou eficaz na prevenção de BIE, por inibir o aumento da osmolaridade pela sua atuação na bomba de Na/K^(35,36). O uso regular de corticosteróides inalatórios, a terfenadina (um antagonista do receptor H1 de segunda geração), bem como o brometo de ipratrópio, antagonista colinérgico, são liberados pelo COEU^(15,37). A teofilina é considerada uma droga alternativa, não sendo, contudo, de primeira linha na prevenção do BIE, estando também liberada pelo COEU⁽¹⁵⁾.

Fatores de risco

Vários fatores podem provocar alterações da HRB, dentre eles, a infecção do trato respiratório superior, elevando sensivelmente a susceptibilidade ao BIE. A rinite alérgica crônica pode provocar HRB. O sucesso da terapêutica preventiva do BIE, portanto, depende do tratamento adequado destes fatores complicadores. Portanto, o controle da rinite é importante na sua prevenção.

Tem sido observado que o pólen e outros aeroalérgenos podem aumentar a HRB, bem como poluentes atmosféricos, como o ozônio.

O propranolol pode potencializar o BIE, já que os agentes broncodilatadores podem se mostrar ineficientes neste período de ação dos betabloqueadores.

O baixo nível socioeconômico é um fator de risco para o BIE e para sintomas respiratórios sugestivos de asma brônquica. Ernest et al.⁽³⁸⁾, no Canadá, observaram que crianças de classes socioeconômicas mais baixas apresentam mais BIE. Sennhauser et al.⁽³⁹⁾ sugerem que o baixo nível socioeconômico tem sido associado à maior prevalência de relato de chiado por maior exposição aos fatores desencadeantes, tais como pais fumantes, presença de ácaros no ambiente domiciliar e infecções respiratórias aumentadas por maior número de habitantes por domicílio.

Histórico

Rozov⁽⁷⁾, Murphy⁽⁴⁰⁾, Hendrickson⁽¹²⁾ e Custovic⁽²³⁾ citam Aretaeus e Cappadocian, que escreveram no século II: "Se durante a corrida, exercício de ginástica ou outro trabalho, a respiração se torna difícil, isso é chamado asma".

Citado por Anderson⁽³⁾, Woolley⁽³⁴⁾ e Hendrickson⁽¹²⁾, o físico inglês Sir John Floyer, também asmático, em 1698, observava: "Todo exercício violento faz com que o asmático tenha sua respiração encurtada".

Em 1946, Herxheimer descreveu os efeitos do exercício em asmáticos apresentando os resultados de provas de função pulmonar antes e após exercícios^(3,4,7).

No Brasil, o BIE foi avaliado no grupo etário pediátrico por Rozov - 1988⁽⁷⁾, Sano - 1996^(1,10,28,41), e de 1996 a 1997 por Teldeschi e Sant'Anna, por pesquisa financiada pelo CNPq (352009/96). Rozov evidenciou que existe maior probabilidade de ocorrer BIE em crianças asmáticas na presença dos seguintes fatos: história de asma desencadeada por irritantes, fungos ou exercício, deformidade torácica, passado de hospitalização por asma, testes cutâneos positivos para inalantes, necessidade de medicação contínua para controle de sua doença, com gravidade maior de asma no último ano, e presença de tosse, chiado e falta de ar após a realização de algum exercício nos períodos intercríticos. O diagnóstico correto foi conseguido, mediante prova funcional, em 67,5% de crianças com história positiva e em 48,9% com história negativa para o exercício. A autora concluiu que o diagnóstico correto do BIE só é possível através de teste de função pulmonar com esforço, mas que o relato espontâneo dos familiares quanto ao exercício, como desencadeante, esteve significativamente relacionado à indução do broncoespasmo. Sano⁽¹⁰⁾ também concluiu que, para o

diagnóstico definitivo do BIE, é necessária a realização do desencadeamento pelo exercício.

Estudos epidemiológicos que avaliam a sintomatologia do BIE

Existem poucos dados publicados na literatura que avaliam a clínica de BIE para que se possa realizar uma comparação entre diferentes países. O BIE sintomático foi avaliado por Sennhauser & Kuhni⁽³⁹⁾ na Suíça, sendo evidenciada prevalência de 6%. Estes autores observaram decréscimo na relação masculino: feminino no que diz respeito aos sintomas de BIE com o aumento da faixa etária.

Robertson et al.⁽⁴²⁾ estudaram a prevalência do relato de sibilo induzido por exercício em escolares e adolescentes de escolas públicas e particulares de Melbourne, Austrália, por meio de inquéritos respondidos por responsáveis de 7, 12 e 15 anos, sendo mais freqüente aos 15 anos, com uma prevalência de 23,1%.

O sibilo relacionado ao exercício também foi estudado por Gamkrelidze et al.⁽⁴³⁾ em 3.000 escolares entre 6-7 anos e 3.200 de 13-14 anos, da Geórgia - Rússia. A prevalência deste sintoma foi de 2% e 4,7%, respectivamente, para as duas faixas etárias estudadas. Por sua vez, Braback et al.⁽⁴⁴⁾ relatam prevalência de sibilo relacionado ao exercício em 8,4% dos escolares poloneses de zona urbana e uma prevalência, na Suécia, de 4,1% na zona rural e 9,1% na zona urbana.

Bardagi et al.⁽²⁴⁾ pesquisaram a prevalência de BIE em 2.216 escolares entre 9-14 anos de uma cidade mediterrânea na Espanha, encontrando prevalência de 6,9%. Neste estudo, observaram que a prevalência diminuiu progressivamente com o aumento da faixa etária, em média de 20% ao ano, e não foi encontrada diferença entre os sexos em nenhuma faixa etária.

Burr et al.⁽⁴⁵⁾ avaliaram, numa mesma população, a prevalência de BIE com 15 anos de intervalo, tendo sido encontrada prevalência de 6,7% no primeiro estudo e 7,7% no último. Porém, ao analisarem os escolares que apresentaram quedas superiores a 25% do pico de fluxo expiratório (PFE), observaram que seu número foi mais elevado no estudo mais recente. Os autores comentam que, se a resposta ao exercício indica a gravidade da asma, a asma grave foi mais prevalente no último estudo.

Alguns trabalhos encontraram associação entre sintomas clínicos e presença de BIE detectado por medidas objetivas^(24,45), porém outros não encontraram tal associação^(7,10,41).

Robertson et al.⁽⁴⁶⁾ estudaram a prevalência de clínica sugestiva de BIE, com idêntica metodologia, aos 7, 12 e 15 anos. Na Austrália, Chile e Suíça, foi encontrada, aos 7 anos, prevalência de 15%, 11,65% e 4,1%; aos 12, de 20,4%, 14,5% e 7,2%; e aos 15, de 23,1%, 15,9% e 6,9%, respectivamente. Foi encontrado aumento gradual destes sintomas com o aumento da faixa etária apenas na Austrália e Chile⁽⁴⁶⁾. A baixa prevalência de sintomatologia de BIE em La Serena-Chile pode ser reflexo da menor gravidade da asma, porque nesta população a frequência de sibilância era menor em relação ao observado em Melbourne. Nesse trabalho, não foi realizada nenhuma medida objetiva de HRB. Em um estudo prévio, desenvolvido por Asher et al.⁽⁴⁷⁾, foi demonstrada, porém, boa correlação entre o diagnóstico baseado em questionário e HRB aferida com o teste de provocação com histamina. Em alguns países, a medida de HRB com fármacos, tais como histamina ou metacolina, é considerada antiética.

No Brasil, a sintomatologia de BIE foi estudada por Ferrari⁽⁴⁸⁾ em Curitiba através de questionário sobre sintomas de asma, sendo identificada prevalência de sibilância ao exercício de 9,2%, ou seja, 154 dentre 1.666 escolares de seis e sete anos. Nos 2.946 escolares de 13 e 14 anos, foi encontrada prevalência de 19,8%.

Teldeschi⁽⁴⁹⁾ estudou a prevalência de sintomas respiratórios em 2.941 escolares de 6 a 14 anos no município do Rio de Janeiro por inquérito transversal, realizado no período de setembro a novembro de 1995 e encontrou os seguintes resultados: prevalência de sintomas sugestivos de BIE em 684 (23,3%); 638 escolares apresentaram, segundo os critérios do formulário, escore compatível com asma, configurando uma prevalência de 21,7%, sendo que destes 443(69,4%) apresentavam sintomas de BIE; dos 2.303 sem asma, 241(10,4%) apresentavam sintomas de BIE, configurando uma prevalência significativamente menor quando comparada aos escolares asmáticos; aumento da prevalência do BIE com a faixa etária, dos 6 aos 8 anos 18,6% (201 de 1.078), dos 9 aos 11 anos 23,3% (243 de 1.041) e dos 12 aos 14 anos 29,1% (240 de 822); na correlação entre prevalência de BIE com faixa etária e sexo, foi evidenciada diferença significativa entre os sexos, com predomínio do sexo masculino apenas na primeira faixa etária, dos 6 aos 8 anos ($p < 0,01$); dos 12 aos 14 anos, foi maior a prevalência no sexo feminino; a prevalência de sintomatologia sugestiva de BIE foi maior entre os escolares da rede pública municipal do

Rio de Janeiro: 26,3% (419 de 1.591) contra 19,6% (265 de 1.350); dos 638 asmáticos, a prevalência deste sintoma foi maior entre os escolares da rede pública: 74,6% (264 de 354) contra 63% (179 de 284).

Em comum com outros autores, destaca-se o aumento da prevalência de BIE à medida que aumenta a faixa etária, o que pode ser reflexo de uma maior participação em atividades esportivas e, conseqüentemente, maior reconhecimento desta condição ou resultado de uma alteração no fenótipo da asma. Estes sintomas representam um quadro de asma mal controlada. Talvez o acesso diferenciado e a menor utilização dos serviços médicos pelas classes sociais mais baixas possa contribuir para o aumento destes sintomas nos escolares da rede municipal.

Posteriormente, Teldeschi e Sant'Anna, estudaram 135 dos 638 asmáticos identificados no inquérito epidemiológico de 1995. Os responsáveis destes responderam a um questionário elaborado por Sant'Anna e utilizado por Ferreira⁽⁴⁸⁾ para avaliar sintomas respiratórios e disfunção pulmonar. Os 135 escolares foram submetidos à prova de função pulmonar no laboratório de provas de função pulmonar da Clínica Pediátrica da Barra, utilizando o aparelho de função respiratória AM 4000 PC da Anamed, peak flow meter (Wright) e broncoprovocação em esteira ergométrica ECOFIX EG 700X na Clínica Pró Echo com rede de oxigênio com fluxômetro, permitindo a liberação controlada de gás e a medicação de emergência para controle de crise de asma. Todos os exames foram realizados por Teldeschi no período de julho de 1996 a julho de 1997, e os autores encontraram os seguintes resultados:

»» O grau de insuficiência ventilatória foi classificado pelos parâmetros utilizados por Rozov(7a). Portanto, o escolar era considerado normal quando CVF, VEF1 e VEF1/CVF $> 80\%$ e FEF25-75% $> 75\%$; leve quando CVF, VEF1 e VEF1/CVF de 65-80% e FEF25-75% de 60-75%; moderado quando CVF, VEF1 e VEF1/CVF de 50-64% e FEF25-75% de 45-59%; moderadamente grave CVF, VEF1 e VEF1/CVF de 35-49% e FEF25-75% de 30-44% e grave quando CVF, VEF1 e VEF1/CVF $< 35\%$ e FEF25-75% $< 30\%$. Foram identificados 77 (57%) normais, 29 (21,5%) com insuficiência ventilatória leve, 23 (17%) com insuficiência ventilatória moderada e 6 (4,5%) moderadamente graves.

»» A prevalência de BIE foi de 57% (77 entre 135).

- »» Na associação entre as variáveis clínicas e BIE, evidenciou-se que existe maior probabilidade de BIE quanto mais precoce o início da asma e entre os escolares com relato de tosse, cansaço com chiado, evolução inalterada ou piora nos últimos 12 meses, mais de seis crises, mais de 11 crises ou crises com necessidade de cuidados hospitalares nos últimos 12 meses, relato de exercício ou de alterações climáticas como desencadeante do broncoespasmo.
- »» Apenas 32 escolares, dos 77 com BIE, apresentaram concordância entre história de sintomas relacionados ao exercício, sinais clínicos de broncoespasmo e diagnóstico laboratorial de BIE, não sendo observada associação entre história, sibilos ao exame e diagnóstico laboratorial.
- »» Com os dados clínicos, não foi possível elaborar um modelo clínico que possibilitasse a previsão de BIE.
- »» O diagnóstico correto do BIE só é possível por meio de PFP com BPE.

Nos últimos anos, a prática desportiva vem sendo incentivada das mais diversas formas em todos os segmentos sociais e faixas etárias, nas várias partes do mundo desenvolvido e em desenvolvimento. Com objetivos variados, o exercício é, hoje, uma atividade importante e de grande destaque nas atividades de rotina dos escolares⁽¹⁴⁾.

É reconhecido que o comportamento de crianças quanto ao exercício difere dos adultos. Isto torna válido o estudo da prevalência de sintomas respiratórios da asma e dos sintomas relacionados aos exercícios físicos, entre escolares e no adolescente. Este último, clinicamente sintomático, como um exemplo de HRB, pode ser identificado através de questionários; entretanto, o assintomático pode não ser reconhecido. Neste caso, faz-se necessária a BPE. O teste com exercício é de grande valor diagnóstico em crianças sintomáticas respiratórias, independentemente da relação destes sintomas com as atividades físicas, sendo bem aceito nesta faixa etária, uma vez que a atividade física representa um aspecto importante na vida da criança e do adolescente. A maior importância da BPE é que o teste informa e gradua a condição de instabilidade brônquica. Às vezes, a criança apresenta PFP normal em repouso e no entanto apresenta HRB acentuada à BPE. Por outro lado, o teste pode informar se há uma condição cardíaca associada a sua história de sintomas sugestivos de BIE ou se há pico hipertensivo durante o exercício, o que às vezes é observado nas crian-

ças obesas e/ou com história familiar de hipertensão arterial. Muitas crianças e adolescentes têm se esforçado além do normal para participarem de jogos, aulas de educação física, treinos e competições, sem o devido conhecimento da sua dificuldade respiratória.

Pediatras devem levar em conta a possibilidade de seu paciente apresentar BIE, principalmente porque isto representa uma condição de HRB e esta pode estar presente mesmo na ausência de sintomas⁽⁴¹⁾. Nos jogos olímpicos do verão de 1984 e 1988, foram identificados 8 a 11% de atletas americanos com BIE assintomático⁽¹⁶⁾.

Com o não reconhecimento desta condição, nos casos assintomáticos e subsequente não tratamento, os brônquios permanecem instáveis e constantemente estimulados aos exercícios, tornando-se mais vulneráveis aos outros fatores que possam aumentar a sua reatividade⁽¹⁰⁾.

A HRB representa uma condição básica para que haja o desenvolvimento do BIE. Além disso, é importante ressaltar que esta condição é reversível, principalmente se o tratamento é estabelecido no início da doença. Quanto mais tardio o tratamento antiinflamatório, pior a reversibilidade da HRB. Portanto, não devemos prescrever apenas broncodilatadores para aliviar os sintomas relacionados aos exercícios. A grande maioria dos pacientes com BIE necessita de um tratamento completo da asma ambiental e farmacológico, pois os sinais e sintomas relacionados ao exercício na verdade são manifestações de um processo inflamatório e conseqüente HRB subjacentes⁽⁵⁰⁾.

Com o início cada vez mais precoce da prática de vários esportes, seja na obtenção de melhor desenvolvimento físico e mental ou com finalidades competitivas, é comum a participação de crianças em treinamentos intensivos, em clubes ou academias. Dentro desta população, é importante destacar o paciente asmático. O exercício é importante para ele assim como a fisioterapia e a recreação, coadjuvante no desenvolvimento físico e emocional, devendo ser incentivado, desde que algumas normas e recomendações sejam observadas por parte dos pais, educadores e médicos. Estamos nos referindo ao melhor tipo de exercício, ao momento certo de sua iniciação e ao uso adequado de medicações, quando necessário, para melhor aproveitamento e conseqüente auto-satisfação com a prática destas atividades. Tais orientações, naturalmente, só podem ser dadas com um diagnóstico correto.

REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

- 1-Ahmed T, Danta I. Effect of cold air exposure and exercise on nonspecific bronchial reactivity. *Chest* 1988; 93(6): 1132-1136.
- 2-Amirav I, Dowdeswell R, Webster T, Plit M. Exercise, regardless of induced bronchoconstriction or inspired air conditions, does not alter airway reactivity. *Chest* 1993; 104(1): 171-174.
- 3-Anderson SD. Exercise-induced asthma. In: Middleton EJ, Reed CE, Ellis EF, et al. *Allergy principles and practice*. 4th edition. St. Louis, Missouri, USA: Mosby-year Book, Inc., 1993: 1343-1367.
- 4-Anderson SD, Daviskas E. The airway microvasculature and exercise induced asthma. *Thorax* 1992; 47: 748-752.
- 5-Anderson SD, Rodwell LT, Toit JD, Young IH. Duration of protection by inhaled salmeterol in exercise induced asthma. *Chest* 1991; 100(5): 1254-1260.
- 6-Asher MI, Pattemore PK, Harrison AC, et al. International comparison of the prevalence of bronchial hyperresponsiveness and asthma symptoms. *Am Rev Respir Dis* 1988; 138: 524-529.
- 7-Baror O, Neuman I, Dolan R. Effects of dry humid climates on exercise induced asthma in children and preadolescents. *J Allergy Clin Immunol* 1977; 60: 163-168.
- 8-Bardagi S, Agudo A, Gonzalez CA, Romero PV. Prevalence of exercise-induced airway narrowing in schoolchildren from a Mediterranean town. *Am Rev Respir Dis* 1993; 147: 1112-1115.
- 9-Berman BA, Ross RN. Exercise-induced bronchospasm - is it a unique clinical entity? *Ann Allergy* 1990; 65: 81-83.
- 10-Bierman CW. Management of exercise-induced asthma. *Ann Allergy* 1992; 68: 119-122.
- 11-Braback L, Breborowicz A, Dreborg S, Knutsson A, Pieklik H, Björkstén B. Atopic sensitization and respiratory symptoms among Polish and Swedish school children. *Clin Exp Allergy* 1994; 24: 826-835.
- 12-Burr ML, Butland BK, King S, Vaughan-Williams E. Changes in asthma prevalence: two surveys 15 years apart. *Arch Dis Child* 1989; 64: 1452-1456.
- 13-Busse WW, Reed CE. Asthma. Definitions. Pathogenesis. In: Middleton EJ, Reed CE, Ellis EF, et al. *Allergy principles and practice*. 4th. St. Louis, Missouri: Mosby-year Book, Inc., 1993: 1173-1262.
- 14-Clough JB, Hutchinson SA, Williams JD, Holgate ST. Airway response to exercise and methacholine in children with respiratory symptoms. *Arch Dis Child* 1991; 66: 579-583.
- 15-II Consenso Brasileiro no Manejo da Asma. *J Pneumol* 1998; 24(4).
- 16-Custovic A, Arifhodzic N, Robinson A, Woodcock A. Exercise testing revisited. The response to exercise in normal and atopic children. *Chest* 1994; 105(4): 1127-1132.
- 17-Cypcar D, Lemanske RF. Asthma and exercise. *Clinical exercise testing*. *Clinics in Chest Medicine* 1994; 15(2): 351-368.
- 18-Dean M, Bell E, Kershaw CR, Guyer BM, Hide DW. A short exercise and living course for asthmatics. *Br J Dis Chest* 1987; 82: 155-161.
- 19-Eggleston PA. Exercise-induced asthma. In: Tinkelman DG, Naspitz CK. *Childhood asthma*. 2nd. New York: Marcel Dekker, Inc, 1993: 429-446.
- 20-Ernest O, Demissie K, Joseph L, Locher U, Becklake MR. Socioeconomic status and indicators of asthma in children. *Am J Respir Crit Care Med* 1995; 152: 570-575.
- 21-Ferrari FP, Rosário Filho NA, Ribas LFO, Calfe LG. Prevalência de asma em escolares de Curitiba - projeto ISAAC (International Study of Asthma and Allergies in Childhood). *J Pediatr* 1998; 74(4): 299-305.
- 22-Ferreira S. Saúde pulmonar e tabagismo passivo em amostra de escolares na cidade do Rio de Janeiro. Estudo Piloto. Dissertação de mestrado em pediatria. Rio de Janeiro: Universidade Federal do Rio de Janeiro, 1992.
- 23-Gamkrelidze A, Khetsuriani N, Gotua M, Gunia N. ISAAC study in the Republic of Georgia: childhood asthma. *Eur J Allergy Clin Immunol* 1996; 51(30): 44.
- 24-Gerstman BB, Bosco LA, Tomita DK, Gross TP, Shaw TP. Prevalence and treatment of asthma in the Michigan medicaid patient population younger than 45 years, 1980 to 1986. *J Allergy Clin Immunol* 1989; 83: 1032-1039.
- 25-Godfrey S, Bar-yishay E. Exercise-induced asthma revisited. *Respiratory Medicine* 1993; 87: 331-344.
- 26-Godfrey S, Springer C, Novisky N, Maayan C, Avital A. Exercise but not methacholine differentiates asthma from chronic lung disease in children. *Thorax* 1991; 46: 488-492.
- 27-Hendrickson CD, Lynch JM, Gleeson K. Exercise induced asthma: a clinical perspective. *Lung* 1993; 172: 1-14.

- 28-Johnston SL, Perry D, O'Toole S, Summers QA, Holgate ST. Attenuation of exercise induced asthma by local hyperthermia. *Thorax* 1992; 47(8): 592-597.
- 29-Lemanske RF Jr, Dick EC, Swenson CA, Busse WW. Rhinovirus upper respiratory infection increases airway hyperreactivity and late asthmatic reactions. *J Clin Invest* 1989; 83: 1-10.
- 30-Macfarlane PI, Heaf DP. Selective histamine blockade in childhood asthma; the effect of terfenadine on resting bronchial tone and exercise induced bronchoconstriction. *Respiratory Medicine* 1989; 83: 19-24.
- 31-Melo RE, Sole D, Naspitz CK. Eficácia da furosemida inalada na asma induzida por exercício em crianças. *J Pneumol* 1996; 22(4): 171-176.
- 32-Murphy S. Exercise - induced immunological response. Part 1: exercise - induced asthma. *CUTIS* 1984; 34(4): 332-336.
- 33-Murphy S. Asthma: an inflammatory disease. In: Hilman BC. *Pediatric respiratory disease: diagnosis and treatment*. Louisiana: WB Saunders Company 1993, 66: 621-651.
- 34-Murphy S, Bleecker ER, Boushey H, et al. Guidelines for the Diagnosis and Management of Asthma-National Institutes of Health. National Heart, Lung and Blood Institute. Prepared for the 1997 Meeting of the American Academy of Asthma, Allergy, and Immunology, 1997: 1-50.
- 35-Nickerson BG. Exercise testing. In: Loughlin GM, Eigen H. *Respiratory disease in children. Diagnosis and management*. Baltimore: Williams & Williams, 1994: 147-157.
- 36-Perdrizet S, Neukirch F, Cooreman J, Liard R. Prevalence of asthma in adolescents in various parts of France and its relationship to respiratory allergic manifestations. *Chest* 1987; 91(6): 1045-1065.
- 37-Pierson WE. Exercise-induced bronchospasm in children and adolescents. *Ped Clinic North Am* 1988; 35(5): 1031-1040.
- 38-Robertson CF, Heycock E, Bishop J. Prevalence of asthma in Melbourne schoolchildren: changes over 26 years. *BMJ* 1991; 302: 116-118.
- 39-Robertson CF, Bishop J, Sennhauser FH, Mallol J. International comparison of asthma prevalence in children: Australia, Switzerland, Chile. *Pediatr Pulmonol* 1993; 16: 219-226.
- 40-Rozov T. Contribuição ao estudo do broncoespasmo induzido pelo exercício em crianças e adolescentes com asma. Tese apresentada à Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo para concurso de Livre Docência no Departamento de Pediatria. São Paulo, 1988.
- 41-Sano F. Prevalência e características da asma induzida por exercício em crianças asmáticas.. 134f. Tese de doutorado em medicina. São Paulo: Universidade Federal de São Paulo - Escola Paulista de Medicina, 1996.
- 42-Sano F. O exercício e a criança asmática. *Pediatria Moderna* 1993; 29(3): 357-360.
- 43- Sano F, Brunetto JR, Solé D, Naspitz CK. Comparação entre dois métodos de desencadeamento de asma induzida por exercício. *J Pediatria* 1991; 67(34): 33.
- 44-Sano F. Fisiopatologia da asma induzida por exercício. *Jornal da Asma* 1990; 4: 2.
- 45-Schwartzstein RM. Asthma: to run or not to run? *Am Rev Resp Dis* 1992; 145(4): 739-740.
- 46-Section on allergy and immunology. Section on disease of the Chest. Exercise and the asthmatic child. *Pediatrics* 1989; 84(2): 392-393.
- 47-Senhauser FH, Kuhni CE. Prevalence of respiratory symptom in Swiss children: is bronchial asthma really more prevalent in boys? *Pediatric Pulmonology* 1995; 19: 161-166.
- 48-Subiela JV, Istúriz G. Asma y ejercicio. Correlación clínica funcional. *Gaz Med Caracas* 1989; 9: 245-248.
- 49-Tabka Z, Jebria AB, Vergeret J, Guenard H. Effect of dry warm air on respiratory water loss in children with exercise-induced-asthma. *Chest* 1988; 94(1): 81-86.
- 50-Teldeschi ALG. Prevalência de sintomas respiratórios e condições clínicas associadas à asma em escolares e adolescentes de duas regiões administrativas do Rio de Janeiro. Dissertação de mestrado em pediatria. Rio de Janeiro: Universidade Federal Fluminense, 1997.
- 51-Verdiani P, Carlo SD, Baronti A, Bianco S. Effect of inhaled frusemide on the early response to antigen and subsequently change in airway reactivity in atopic patients. *Thorax* 1990; 45: 377-38.
- 52-Woolley M, Anderson SD, Quigley BM. Duration of protective effect of terbutaline sulfate and cromolyn sodium alone and in combination on exercise-induced asthma. *Chest* 1990; 97(1): 39-45. ■

Diagnóstico diferencial da asma na criança

Differential diagnosis in children's asthma

—
Sérgio Peregrino*

*"Nem tudo o que sibila é asma"
(Chevalier / Jackson)*

RESUMO

A doença do trato respiratório acompanhada de sibilo ocorre em cerca de 1/3 das crianças de até 3 anos de idade. No entanto, apenas 33% delas apresentarão asma no futuro. Assim, outras causas de sibilo devem ser pesquisadas. O autor faz uma breve revisão destas possíveis causas de broncoespasmo nas crianças.

ABSTRACT

The respiratory disease that happens with wheezing is seen in 1/3 of children under 3 years old. Among these, only 33% will have asthma in the future. Other causes of wheezing should be investigated. The author does a brief review of these causes of bronchospasm in children.

Palavras-chaves: sibilos, asma, diagnóstico diferencial.

Key-words: wheezing, asthma, differential diagnosis.

A doença do trato respiratório, acompanhada de sibilo, acomete um terço de todas as crianças nos três primeiros anos de vida, porém somente 33% destas desenvolverão quadros de asma a posteriori.

A fisiopatologia do sibilo se apóia no broncoespasmo, edema e secreções retidas, um exacerbando a intensidade do outro em um círculo vicioso. Os efeitos desta tríade independem da

idade do paciente pediátrico. No entanto, quanto mais jovem, mais grave e intenso o quadro, devido a diferenças anatômicas (calibre dos brônquios, inserção do diafragma, arcos costais mais facilmente deformáveis, menor número de poros de Khon e canais de Lambert) responsáveis por alterações funcionais, principalmente caracterizadas por aumento da resistência e facilitação de atelectasias.

*Professor Adjunto de Pediatria - UNIRIO / Setor Pneumologia Pediátrica.

Correspondência: H.U.G.G. / UNIRIO - Universidade do Rio de Janeiro - Rua Mariz e Barros, 775 - Tijuca.

Artigo recebido para publicação no dia 13/12/2000 e aceito no dia 06/02/2001, após revisão.

As doenças do trato respiratório acompanhadas de sibilos – sejam ou não asma – têm em comum o desconforto respiratório além do sibilos. Uma correlação entre elas não encontra apoio científico defensável, há fatores de risco comuns a ambas. As crises de sibilos recorrentes no primeiro ano de vida são mais provavelmente devidas a deficiências na função pulmonar provocada pelo consumo de cigarro durante a gestação e ao edema de mucosa agravado pela presença de secreções brônquicas do que devido à broncoconstrição.

O tabagismo durante a gestação, as infecções virais, a exposição passiva à fumaça do cigarro do guardião, a superpopulação associada às condições adversas de moradia, o padrão sócioeconômico aparecem como os principais fatores exógenos, enquanto o sexo (maior risco para o sexo masculino), a herança genética, patologias por intercorrências perinatais representam os principais fatores endógenos, responsáveis pelo aparecimento de doença sibilante na criança.

Algumas crianças podem ainda apresentar comorbidade em suas crises de sibilância, como asmáticas ou mucoviscidóticas que possam ser portadores de refluxo gastroesofágico

I) entre as causas que merecem citação no diagnóstico diferencial da asma na criança devem ser aventadas:

»» **A= Causas alérgicas**

- A1 Alergia ao leite de vaca
- A2 Alveolite extrínseca alérgica
- A3 Aspergilose broncopulmonar

»» **B- Causas infecciosas**

- B1. Bronquiolite
- B2. Laringites

»» **C= Causas anatômicas**

- C1. Refluxo gastroesofágico
- C2. Fístulas traqueoesofágicas
- C3. Anomalias vasculares
- C4. Massas mediastínicas

»» **D= Causas adquiridas**

- D1. Aspiração de corpo estranho
- D2. Displasia broncopulmonar

»» **E= Causas genético-metabólicas**

- E1. Deficiência de alfa-1-antitripsina
- E2. Imunodeficiência
- E3. Mucoviscidose
- E4. Discinesia ciliar

Alergia a leite de vaca

Envolvendo, provavelmente, atuação de imunocomplexos, com a participação de anticorpos IgG e IgE. Apresenta-se com anemia ferropriva, tosse crônica, sibilância mantida, podendo ocorrer surtos de agudização com cianose, choque e hemoptise, testes cutâneos com antígenos alimentares podem revelar a presença de anticorpos IgE contra o antígeno-teste. O desaparecimento dos sintomas, 7 a 10 dias após a retirada do leite e o retorno dos sintomas com sua reintrodução, são de alta relevância para o diagnóstico.

Alveolite extrínseca alérgica

Processo inflamatório imunologicamente induzido, resultante da aspiração de poeiras orgânicas e outros agentes (corantes) por hospedeiro suscetível. Oscila desde a forma aguda intermitente até a insidiosa crônica. Após exposição ao desencadeante, a criança pode apresentar febre, tosse, mal estar, crepitações e base e leucocitose. A história, o quadro sugestivo e a pesquisa de precipitinas séricas contra os agentes suspeitados, acompanhados de padrão restritivo nas provas de função pulmonar são indicativos do diagnóstico.

Aspergilose broncopulmonar alérgica (ABPA)

Representa um grupo de doenças causadas pela colonização pulmonar de fungos do gênero *Aspergillus*. A ABPA é suspeitada em crianças que apresentem nível sérico extremamente elevado de IgE, portadoras de quadros de início agudo associando tosse, sibilância e febre baixa. A presença de precipitinas específicas no soro é sugestiva. IgE específica em níveis elevados (>100ng/dl) e índice IgE/IgG maior que 2 são definitivos.

Bronquiolite

É um dos principais problemas de diagnóstico diferencial, principalmente nos dois primeiros anos de vida. O principal agente etiológico é o vírus sincicial respiratório, responsável por surtos epidêmicos no final do inverno. Pode ser, ocasionalmente, causada pelo adenovírus, outras víruses, clamídia. O quadro mais incidente, no primeiro ano de vida, associa a sazonalidade ao desconforto respiratório, sibilância, crepitações inspiratórias finas e hiperinsuflação aos Rx. Sibilância pode persistir durante algum tempo após um episódio de bronquiolite. Algumas pesquisas demonstram ser a

bronquiolite mais incidente em crianças descendentes de pais alérgicos, enquanto outros trabalhos relacionam maior incidência (33%) de asmáticos em crianças que apresentaram bronquiolite.

Aspiração de corpo estranho

A sintomatologia depende do grau de obstrução e do tempo decorrido entre a aspiração e o atendimento médico. O relato clássico é a crise, o engasgo com tosse e intenso e súbito desconforto respiratório. O sibilo é unilateral e localizado. Os achados radiológicos vão dependendo do tamanho do corpo estranho, se ele é rádio-opaco ou não, e o tempo decorrido entre aspiração e a exposição aos Rx.

Dispasia broncopulmonar

A sibilância e os estertores podem acompanhar a tosse nos prematuros ou recém-nascidos com imaturidade pulmonar submetidos à respiração mecânica. A investigação inclui gasometria arterial eletro e ecocardiograma. Os Rx são sugestivos.

Fístula traqueoesofageana em H

Formação infreqüente na qual a fístula não se acompanha de atresia esofágica. É comum a recorrência de pneumonias por aspiração associadas à sibilância. Malformações cardíacas devem ser pesquisadas. O videoesofagograma está indicado.

Anomalias vasculares

Malformações congênitas do arco aórtico e seus ramos principais resultam na formação de anéis vasculares envolvendo traquéia e esôfago em variados graus de compressão. A sibilância tende a ser crônica agravando-se com alimentação, choro ou flexão do pescoço. Esôfago contrastado e aortografia identificam a anomalia. Ecocardiograma bidimensional ou angiografia durante cateterismo cardíaco também podem ser usados no diagnóstico.

Refluxo gastroesofageano

Se o esfíncter inferior do esôfago é incompetente ou há comprometimento da motilidade do "fundus" gástrico, um importante refluxo passivo pode ser causa de sibilância, quer pela aspiração de material regurgitado, quer pela acidificação do terço inferior do esôfago que leva à hiperreatividade brônquica por via vagal. A tosse e o sibilo ainda podem ser o resultado de aspiração causada por incoordenação motora na deglutição. O esofagograma baritado, que pode em seu início analisar a coordenação da deglutição (de-

glutograma) e, mais precisamente, a pH metria esofágica são indicados no estudo dos problemas respiratórios causados por síndrome aspirativa.

Massas mediastínicas

A sibilância se acompanha de tosse, dispnéia, infecções respiratórias recorrentes, disfagia e dor torácica. Radiografia convencional e tomografia computadorizada são usadas no diagnóstico. Somente em raras ocasiões, há indícios específicos para que o diagnóstico tissular prescindia de conduta invasiva.

Dificiência de IgA

A ausência isolada ou nível baixo de IgA sérica ou secretora é distúrbio bem definido, caracterizado por infecções respiratórias (com sibilância), gastrointestinal e urogenital).

Deficiência de subclasses de IgG

A deficiência de uma ou mais subclasses de IgG ocasiona, com gravidade variável, doenças sinopulmonares, osteomielite, piodermite.

Deficiência de alfa-1/ antitripsina

Há sibilos severos e persistentes acompanhados de deformidade torácica e baqueteamento digital. É doença genética autossômica recessiva de baixa prevalência, é improvável como causa de sibilância que inicia antes do 4º ano de vida. A eletroforese de proteína apresentando baixa da fração alfa₁ da globulina e a dosagem específica de alfa₁ antitripsina são esclarecedoras.

Mucoviscidose

Distúrbio multissistêmico hereditário responsável pela precocidade de problemas pulmonares com tosse, sibilância, pneumonias de repetição, diarreia e déficit no ganho ponderoestatural.

O diagnóstico é feito pelo teste, determinando aumento do nível de cloreto no suor induzido pela iontoforese com pilocarpina.

Discinesia mucociliar

Doença hereditária, provavelmente autossômica recessiva, caracterizada pela alteração da motilidade ciliar, que pode estar ausente ou incoordenada, comprometendo a limpeza mucociliar e facilitando infecções pulmonares de repetição, sibilância, tosse crônica, otite média aguda ou otite serosa crônica.

Nas radiografias, são freqüentes o envolvimento dos seios da face, hiperinsuflação pulmonar,

bronquectasias e atelectasias. Há dextrocardia em metade dos casos. O padrão ouro é a microscopia eletrônica detectando defeitos no braço curto da dineína.

Em crianças cooperativas, pode ser tentado o teste da sacarina, colocada na concha nasal anterior.

REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

- 1-Martinez FD, Whright AI, Taussig LM, Holberg CJ, Morgan WJ. Asthma and wheezing in the first six years of life. *N Engl J, Med* 1995; 332(3): 133-138.
- 2-Yoting S, Sherrill LD, Arnot J, Dievepen D, Le Sowel PN, Landau LI. Parental factors affecting respiratory function during the first year of life. *Pediat. Pulmonal.* 2000; 29: 331-340.
- 3-Horwood LJ, Ferguson DM, Shannon FF. Social and familial factors in the development of early childhood asthma. *Pediatrics* 1985; 75: 859-868.
- 4-Jager JB, Hanrahan JP, Tosteson TD, et al. Lung function pre and post-nasal smoke exposure and wheezing in the first year of life. *Am Rev Resp Dis* 1993; 147: 811-817.
- 5- Dolds, Wysl M, von Martins E, Reitineir P, Seipel E. Genetic Risk of asthma, allergic Rhinitis and atopic dermatitis. *Arch Dis Child* 1992; 67: 1018-1022.
- 6- Michel FB, Bonsquel J, Grelilier P, Robinel Levy N, Conloma J. Comparison of cord blood immunoglobulin E concentrations and maternal allergy for the prediction of atopic disease in early infancy. *Allergy* 1998; 43: 241-251.■

V i s i t e



A Sociedade de Pneumologia e
Tisiologia do Estado do
Rio de Janeiro na internet.

www.sopterj.com.br



Luiza, 3 anos, diagnosticada aos 2 anos de idade.

Ela é um docinho.
Mas o seu suor é salgado.

Reza a lenda que, ao serem beijadas na fronte, as crianças que apresentassem sabor salgado morreriam precocemente. Tais crianças eram consideradas amaldiçoadas ou enfeitiçadas. Na França, Alemanha e Inglaterra não podiam ser batizadas. Mas isso foi há muito tempo. Felizmente, hoje, a história é outra. A ABRAM (Associação Brasileira de Assistência à Mucoviscidose) resolveu lembrar você não só para beijar a testa das crianças, mas para beijar uma causa mais importante: a vida delas. Porque a Fibrose Cística, conhecida como Grande Simuladora, é uma doença genética grave que, quando diagnosticada a tempo pelo Teste do Suor, pode ser tratada, melhorando a qualidade de vida da criança. No Brasil, existem cerca de 13 mil portadores de Fibrose Cística, mas apenas 1500 são tratados. Por isso, ao diagnosticar os sintomas típicos da doença, como diarreia crônica, desnutrição e infecções pulmonares, procure o apoio dos Centros de Referência que serão divulgados em clínicas, postos de saúde e hospitais de todo o País. Ou ligue para a ABRAM: (41) 224-0897. O tratamento é gratuito. Com certeza, sua atitude vai ser tão doce quanto um beijinho de criança.

FIBROSE CÍSTICA (MUCOVISCIDOSE)

ESSA DOENÇA EXISTE, É GRAVE E DEVE SER URGENTEMENTE DIAGNOSTICADA.



www.fibrose-cistica.com.br
abram@fibrose-cistica.com.br



Fibrose Cística.
Diagnosticar é
o primeiro passo.

Asma na criança: tratamento da crise

Children's asthma: crisis treatment


 José Dirceu Ribeiro*, Emílio Carlos Eliás Baracat**,
 Marcelo Conrado dos Reis***

RESUMO

Na últimas duas décadas, apesar dos novos medicamentos e de drogas mais específicas, a asma continua sendo um motivo comum de procura aos serviços de emergência. Além disso, a mortalidade tem aumentado, principalmente devido à falta de reconhecimento da gravidade da doença, seja esta pelo paciente ou pelo profissional de saúde. Um melhor reconhecimento das crises de asma e o tratamento padronizado pelos pediatras se fazem necessários para diminuir a mortalidade nestes pacientes.

Os autores discutem o escore de gravidade da asma e o uso de novos medicamentos para as crianças asmáticas que desencadeiam uma crise aguda.

ABSTRACT

In the last two decades, asthma continues to be a common reason of visiting the Emergency Department, despite of the introduction of new and more specific drugs for its treatment. Beside, a rise of mortality rate by this cause is observed, mainly because a lack of recognition of the gravity of the disease, even by the patient as well as by his physician. A better recognition of the gravity of the asthma crisis and a standartized treatment plan by the physicians that take care of asthmatic children are necessary for diminishing the mortality for the inpatients. A score system for asthma, rating it as mild, moderate and severe degrees, and the recognition of its gravity allowing the right therapeutic approach of the acute asthma using bronchodilators and anti-inflammatory drugs acting over the pulmonary tree.

We discuss some new therapeutic and clinical approaches, new drugs and some clinical scores to define asthma gravity and thus promote a better care to asthmatic children in acute asthma.

Palavras-chaves: asma, criança, tratamento da crise.

Key-words: asthma, children, treatment.

*Mestre em Clínica Médica e Doutor em Pediatria, Prof. Assistente do Setor de Alergia-Imunologia-Pneumologia, Coordenador do Curso de Pós-Graduação e Pesquisador do Centro de Investigação em Pediatria (CIPED) do Departamento de Pediatria da Faculdade de Ciências Médicas da Universidade Estadual de Campinas (UNICAMP-SP), Membro e Vice-Presidente do Departamento Científico de Pneumologia da SBP e do Departamento de Pediatria da SBPT.

**Mestre e Doutor em Pediatria, Prof. Assistente e Chefe do Departamento de Pediatria da Faculdade de Ciências Médicas da Universidade Estadual de Campinas (UNICAMP-SP), Membro e Vice-Presidente do Departamento de Urgência e Emergência da SPSP.

***Mestrando em Pediatria, Médico Assistente do Departamento de Pediatria da Faculdade de Ciências Médicas da Universidade Estadual de Campinas (UNICAMP-SP) do setor de Emergência, Membro do Departamento de Urgência e Emergência da SPSP, Membro Internacional do American College of Emergency Physicians (ACEP).

Artigo recebido para publicação no dia 02/10/2000 e aceito no dia 18/12/2000, após revisão.

Introdução

Nas últimas duas décadas, a despeito da introdução e da ampla utilização de drogas mais específicas para o tratamento da asma, esta continua sendo um motivo comum de procura a serviços de emergência e internações hospitalares. Observa-se um aumento da mortalidade por esta causa nos últimos anos^(1,2), sobretudo relacionada à falha no reconhecimento da gravidade da doença, tanto pelo paciente como pelo seu médico.

A asma é responsável por cerca de 2% do atendimento de emergência⁽³⁾ e por quase 25.000 mortes, em 12 anos, na Grã-Bretanha⁽⁴⁾. As mortes parecem ocorrer em duas situações clínicas: a cri-

ança com asma leve ou recém diagnosticada que é acometida, subitamente, por uma crise de broncoespasmo grave que resulta em falência cardíaca e aquela criança, córtico-dependente, que tem asma mal controlada e com história anterior de falência ventilatória^(5,6).

No Brasil, ocorrem cerca de 2.000 óbitos por asma anualmente (0,8% do total geral de óbitos), 70% dos quais durante a hospitalização, sendo que a maioria sem receber tratamento intensivo⁽⁷⁾. Um melhor reconhecimento da gravidade da doença e o uso de tratamento padronizado por parte dos médicos são necessários para que haja uma diminuição das mortes em doentes internados⁽⁸⁾.

Quadro 1- Classificação da asma pela intensidade da crise aguda na criança.

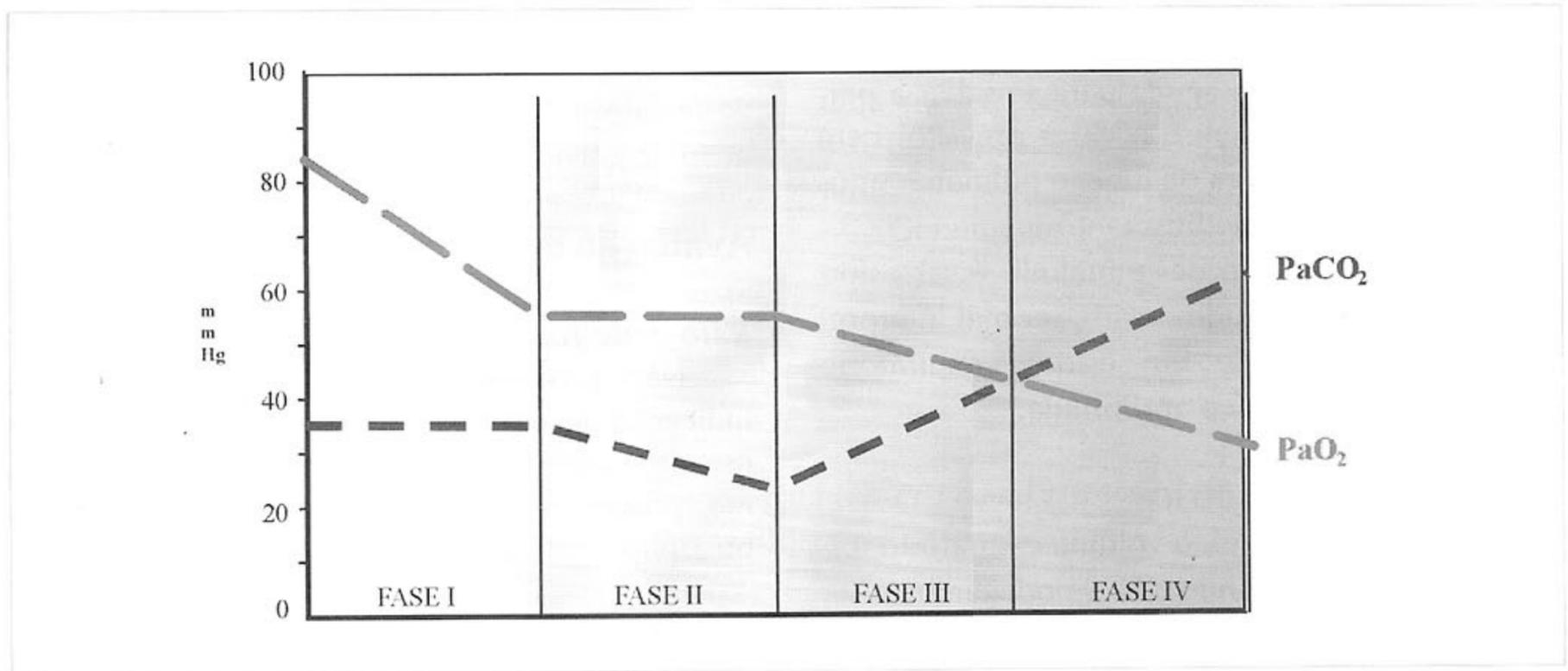
	Leve	Moderada	Grave
Dispnéia	Ausente ou leve: fala frases completas, deambula	Moderada: fala frases incompletas/parciais. Lactente: choro curto, dificuldade para alimentar	Grave: fala frases curtas, monossilábicas; posição semi-sentada, grande dificuldade para alimentar
Consciência	Normal	Normal ou excitado	Excitado ou deprimido
Frequência respiratória (*)	Normal ou aumentada	Aumentada	Aumentada
Uso da musculatura acessória	Leve ou nenhuma retração intercostal	Moderadas retrações (subcostais e do esternocleidomastóide)	Retrações intensas com batimentos de asas de nariz
Ausculta	Sibilos no fim da inspiração	Sibilos ins e expiratórios	Murmúrio inaudível; entrada pobre de ar
Pulso paradoxal	< 10mm/Hg	Entre 10 e 20mm/Hg	> 20mm/Hg
PFE (% de previsto)	Entre 70-90%	Entre 50-70%	< 50%
Saturação de O₂ em ar ambiente	> 95%	91-95%	< 90%
PaO₂ (ar ambiente)	Normal	Em torno de 60mmHg	< 60mmHg
PaCO₂	< 40mm/Hg	Em torno de 40mm/Hg	> 40mm/Hg

A presença de vários parâmetros, mas não necessariamente todos, indica a classificação geral da crise aguda da asma.

(*) Frequência respiratória (FR) em lactentes e crianças saudáveis:

Idade	< 2 meses	2-12 meses	1-5 anos	6-8 anos	> 8 anos
FR	< 60	< 50	< 40	< 30	< 20

Figura 1- Fases da insuficiência respiratória aguda.



provocadas por problemas respiratórios ou não, sempre como complemento do tratamento específico da causa precipitante. A concentração necessária é a mínima que produza uma PaO₂ normal, nunca excessiva - para não ser tóxica -, e que não cause retenção de CO₂, evitando-se a narcose atribuída a este gás⁽³¹⁾.

Devido ao desequilíbrio da relação ventilação-perfusão, a primeira anormalidade sangüínea que ocorre numa crise de asma é a hipoxemia, que pode provocar hipertensão pulmonar, broncoconstrição e incapacidade de manter a oferta de oxigênio ao miocárdio, cuja necessidade é aumentada nessas situações. Algumas drogas broncodilatadoras (catecolaminas e xantinas) reduzem a vasoconstrição pulmonar devida a hipóxia e podem aumentar o desequilíbrio ventilação/perfusão. A administração de oxigênio umidificado objetiva manter níveis adequados da PaO₂ (acima de 80mmHg) e oximetria de pulso acima de 92% (Figura 1).

Hidratação

A diminuição da ingestão de água, as perdas pela taquipnéia ou vômitos, o aumento do metabolismo basal e o efeito diurético de medicamentos (xantinas) são algumas particularidades que podem levar à desidratação na asma aguda grave. Além disso, a desidratação pode levar a uma hiperviscosidade do muco, acarretando a formação de rolhas (*plugs*). Deste modo, a umidificação do ar inspirado e a correção da desidratação estão sempre indicadas.

Por outro lado, os pacientes em crise aguda de asma liberam maior quantidade de hormônio antidiurético na tentativa de preservar os fluidos corpóreos. Demonstrou-se ainda que a pressão negativa intrapleurálica aumentada pode ocasionar acúmulo de líquido no espaço intersticial⁽³²⁾. Assim, deve ser evitada a hidratação excessiva e rápida, que poderia levar à hiponatremia e retenção de água, com agravamento do quadro clínico. A administração de líquidos deve ser lenta e em pequenos volumes.

β₂ agonistas de curta duração

Acredita-se que a reversão do broncoespasmo, o principal fator da broncoconstrição, seja obtida através da estimulação de receptores β-adrenérgicos, resultando em relaxamento da musculatura lisa na árvore brônquica. A potência dos β-agonistas é tal, que é a droga de escolha no tratamento da crise asmática grave em crianças.

Vários β-agonistas, tanto não seletivos (β₁) quanto seletivos (β₂), têm sido utilizados no tratamento das crianças em crise aguda de asma. Os β₁-agonistas não seletivos incluem a epinefrina, a efedrina e o isoproterenol. Os β₂-agonistas seletivos incluem o metaproterenol, terbutalina, albuterol (salbutamol), fenoterol, formoterol e o salmeterol. Devido aos efeitos colaterais significativos associados aos β-agonistas não seletivos, tais como o isoproterenol (por exemplo: taquicardia, isquemia miocárdica e morte), atualmente utilizam-se, de preferência, os β₂-agonistas.

A epinefrina foi o agente β -agonista de escolha para o uso por via subcutânea, reservada aos pacientes pouco cooperativos e que não respondiam à terapia inalatória. Hoje, porém, é substituída por drogas mais seletivas (salbutamol e terbutalina), já que os efeitos colaterais atribuídos a essa droga limitam sobremaneira a sua utilização.

Salbutamol, fenoterol ou terbutalina são as drogas de escolha no tratamento agudo da obstrução brônquica, sendo que a maior parte dos estudos internacionais utilizam o salbutamol como medicação de resgate. Estas substâncias, além de relaxar a musculatura brônquica, inibem a liberação de mediadores inflamatórios de mastócitos, basófilos e eosinófilos, aumentam o *clearance* mucociliar e diminuem a permeabilidade vascular e a neurotransmissão colinérgica. Quando são administrados por nebulização, produzem broncodilatação significativa após cerca de 15 minutos, durando de três a quatro horas. Seus efeitos colaterais incluem taquicardia, arritmia, tremores de extremidades, hipocalcemia, hiperglicemia, hipomagnesemia, irritabilidade, convulsões e broncoconstrição paradoxal.

O salbutamol pode ser administrado por inalação, na forma intermitente, repetidamente a intervalos de aproximadamente 20 a 30 minutos, ou na forma contínua. A administração de salbutamol por nebulização contínua ou intermitente tem se mostrado eficaz no tratamento da crise asmática grave, em relação ao uso pela via intravenosa, em infusão contínua⁽³³⁾. A administração de salbutamol por via inalatória tem a vantagem de distribuir a droga diretamente sobre os receptores β -adrenérgicos no pulmão; atingindo ação terapêutica com poucos efeitos colaterais quando comparado com agentes β_2 -adrenérgicos administrados sistemicamente.

O uso desta droga também pode ser feito por aerossóis dosimetrados (*metered-dose inhaler - MDI*), com o uso de espaçadores, de preferência valvulados e de grande volume (250ml para RN e lactentes; 500ml para escolares e 750ml para adolescentes). O uso do MDI com o espaçador é tão efetivo quanto a nebulização, com as vantagens de ter um custo menor, não utilizar oxigênio, não necessitar de fonte de energia, podendo também ser utilizado em ambiente doméstico, dando-se continuidade ao tratamento hospitalar^(34,35,36,37).

Brometo de ipratrópio (BI)

O BI (metilbrometo-8-isopropil-noratropina) é um derivado quaternário da atropina, tem ação tópi-

ca e foi o primeiro anticolinérgico aprovado para uso como broncodilatador. Tanto a atropina quanto o BI não são seletivos para os subtipos de receptores muscarínicos das vias respiratórias. Ao contrário da atropina, o BI não afeta o "*clearance*" mucociliar e também não altera o volume e a viscosidade das secreções pulmonares. É solúvel em água e atravessa pouco as barreiras biológicas. Menos de 1% da dose inalada é absorvida. Mesmo administrado por via endovenosa não atinge o SNC⁽³⁸⁾.

Da droga inalada, parte é deglutida e excretada nas fezes e uma pequena parte é recuperada na urina (50% como metabólitos inativos). Sua meia-vida na circulação é de cerca de três horas. O início de ação do BI é mais lento do que as drogas β -adrenérgicas. O pico de ação ocorre de 30 a 90 minutos após a inalação, enquanto os β_2 iniciam o efeito broncodilatador com 15 minutos. O BI não apresenta efeitos sobre o volume ou propriedades visco-elásticas do muco traqueal e pouco interfere na frequência ciliar e na velocidade do muco ciliar⁽³⁹⁾.

Nenhuma alteração histológica foi encontrada na mucosa brônquica de indivíduos que receberam o BI durante até 15 dias, ao serem submetidos à biópsia de mucosa respiratória.

O efeito do BI sobre a variação no calibre das vias aéreas é menor do que os β -adrenérgicos. Já a duração do efeito broncodilatador tem sido evidenciada como praticamente igual quando se comparam adrenérgicos e anticolinérgicos. Apesar da controvérsia na literatura, a maioria dos estudos revela que os agentes adrenérgicos produzem maior proteção contra o broncoespasmo induzido por alérgenos quando comparados aos anticolinérgicos. Na obstrução brônquica causada por perda de calor e água das vias respiratórias (exercício, hiperventilação, inalação de ar frio e seco), existem dúvidas sobre o grau de proteção obtido com o BI⁽⁴⁰⁾.

Vários estudos têm avaliado a associação de drogas β -agonistas e teofilina ao BI e mostrado que esta associação produz uma broncodilatação maior do que qualquer uma destas drogas utilizadas isoladamente, ou seja, a associação de BI com β -agonistas é sinérgica⁽⁴¹⁾. Além disso, a utilização do BI associado a drogas β -agonistas e teofilina permite a redução da dosagem destas drogas, minimizando seus efeitos colaterais⁽⁴²⁾.

O BI é a droga indicada no broncoespasmo induzido por betabloqueadores (exemplo: propr-

nolol) e por estímulos psicogênicos. Tem melhor ação na asma não-alérgica do que na alérgica, mas os pacientes atópicos que usam β -agonistas e apresentam tremores, insônia, náusea e taquicardia podem se beneficiar com o BI. Pacientes asmáticos apresentam diferenças individuais marcantes de resposta ao BI. Alguns apresentam pouca resposta e outros, uma efetiva broncodilatação (quase a mesma dos β_2). Alguns pacientes respondem bem ao BI e pouco aos β_2 .

A dose ideal de soluções para inalação de BI varia de 50 a 125 μ g, tanto para adultos quanto para crianças. Doses muito elevadas podem ter efeito broncodilatador maior na duração do que na amplitude. A administração de BI não é associada a tremores, taquicardia e irritabilidade, comuns aos β_2 .

Apresentação e doses do brometo de ipratrópio a serem utilizadas: cada ml (20 gotas) da solução para inalação a 0,025% contém 250mg de brometo de ipratrópio.

Adultos:

>>> 0,250 a 0,500mg (20 a 40 gotas de 6/6 horas).

Crianças:

>>> menores de cinco anos: 0,050 a 0,125mg (4 a 10 gotas) em intervalos de quatro ou seis horas; maiores de cinco anos: 0,125 a 0,250mg (10 a 20 gotas) em intervalos de quatro ou seis horas.

Pode ser administrado junto com uma droga β -agonista em 3ml de solução fisiológica de NaCl a 0,9%, de preferência com oxigênio, para alívio da broncoobstrução, na primeira hora de tratamento. Não existe evidência de resultados após a primeira hora de tratamento na asma aguda grave. Alguns estudos mostram que a adição de BI ao salbutamol e a terapia com corticosteróides reduzem significativamente a taxa de internação hospitalar⁽⁴³⁾.

β_2 - agonistas de longa duração

Dentre os β -agonistas de longa duração, o salmeterol, devido a seu demorado início de ação, não é apropriado para o tratamento da crise aguda de asma. Ao contrário, o formoterol, com um início de ação mais rápido, tem sido proposto como uma alternativa possível para essa situação⁽⁴³⁾.

O formoterol é um potente estimulante seletivo β_2 -adrenérgico, cujo efeito se inicia rapidamente (um a três minutos) e é, ainda, significativo até

12 horas após a inalação, com poucos efeitos cardiovasculares. Atua, também, inibindo a liberação de histamina e leucotrienos no pulmão. A broncodilatação atinge o máximo após duas horas e é equivalente, em doses terapêuticas, à produzida por doses-padrão dos β_2 -agonistas tradicionais. A eficácia terapêutica do formoterol inalado parece ser igual ou maior do que a do salbutamol⁽⁴³⁾. Devido à sua ação de longa duração, o formoterol oferece significativas vantagens terapêuticas sobre os β_2 -agonistas de curta duração, principalmente na asma noturna e na desencadeada por exercícios. Ainda não existem estudos controlados sobre a eficácia do uso do formoterol na sala de emergência.

O uso regular do salmeterol em crianças, associado ou não a corticóides, promove uma broncodilatação significativa, tendo a mesma duração do efeito de broncodilatação, porém com um início de atuação mais lento, e sendo indicado para o tratamento da asma noturna e a desencadeada por exercício⁽⁴³⁾.

Xantinas

A aminofilina foi a principal droga na terapia da asma por muitos anos, produzindo broncodilatação por mecanismos que incluem a inibição da fosfodiesterase, modulação do cálcio intracelular e antagonismo das prostaglandinas, além do efeito inotrópico sobre o diafragma, o *clearance* mucociliar e a estimulação do centro respiratório.

Com a disponibilização de novas drogas com menos efeitos colaterais para o tratamento da asma aguda grave, a administração endovenosa de aminofilina ficou restrita àquelas crianças que não responderam à utilização máxima da terapia com β -agonistas, em infusão contínua, com monitoração cuidadosa de níveis séricos^(43,44).

Corticóides

Apesar de os corticosteróides serem bastante efetivos na diminuição da inflamação induzida pela asma, ainda são subutilizados, principalmente por receio de seus efeitos adversos. Seus mecanismos de ação ainda não estão claros, porém atuam provavelmente sobre vários componentes da resposta inflamatória na asma⁽⁴⁵⁾.

A administração precoce de corticóides é importante no tratamento da crise asmática. Os benefícios da pronta administração de prednisona por períodos curtos para evitar a progressão da

asma em crianças em tratamento ambulatorial já foram amplamente demonstrados, bem como na diminuição da taxa de hospitalização da criança em asma aguda⁽⁴⁶⁾.

Na asma grave, a administração de corticosteróides (CE) é de vital importância, pois a inflamação da árvore brônquica é um dos principais componentes da obstrução da via aérea. A administração precoce de metilprednisolona, por via endovenosa ou intramuscular, ou de prednisona por via oral podem reduzir as taxas de internação hospitalar e prevenir a recaída dos sintomas⁽⁴⁷⁾.

Estudos recentes mostram eficácia comparável entre a budesonida inalatória e prednisolona ou prednisona oral, tornando-se uma alternativa útil para as crianças que estão vomitando ou não toleram esteróides orais ou parenterais ou nas que têm algum problema com o uso de corticosteróides^(48,49,50).

O uso de corticóides por curtos períodos, após um episódio agudo de asma, reduz significativamente o número de recaídas e de reinternações, podendo diminuir o uso de β -agonistas sem um aumento aparente nos efeitos colaterais. Os corticóides parenterais parecem ser tão efetivos quanto os orais⁽⁵¹⁾.

Alternativas terapêuticas para pacientes refratários às medidas usuais

Sulfato de magnésio

O sulfato de magnésio é um dos íons mais abundantes no organismo e está envolvido em vários processos fisiológicos. Seu mecanismo de

ação na asma não está completamente definido, parecendo atuar na inibição da contração do músculo liso. Esta ação estaria ligada ao metabolismo do cálcio, à inibição da liberação de acetilcolina na junção neural e à inibição da liberação de histamina. Entretanto, não há evidências significativas para o seu papel no tratamento da asma grave. Pode ser utilizado na asma com risco de vida, em unidades de terapia intensiva, sob a forma de administração endovenosa contínua^(52,53).

Oxigênio e hélio (HeliOx)

O fluxo de gases em uma via aérea obstruída resulta em uma turbulência considerável. A resistência da via aérea em tais situações é mais dependente da densidade do gás do que da viscosidade das secreções presentes na luz brônquica. Ao trocar o nitrogênio por um gás menos denso, como o hélio, reduz-se a resistência ao fluxo gasoso em uma via aérea obstruída. O HeliOx (79% de hélio e 21% de oxigênio) pode ser utilizado isoladamente ou misturado com O_2 para diminuir a resistência da via aérea^(54,55). Entretanto, nas situações em que há necessidade de ser atingida FiO_2 maior do que 40%, a redução da resistência da via aérea pelo hélio não tem papel preponderante na melhora dos parâmetros clínicos. Estudos recentes demonstram que a mistura HeliOx pode diminuir a indicação de intubação em pacientes com asma aguda grave⁽⁵⁶⁾.

A abordagem objetiva da asma e a implementação de protocolos de tratamento e seguimento devem facilitar a resolução dos muitos

Quadro 4 - Fatores a serem considerados nas crises repetidas de asma aguda grave em crianças.

- >> Falta de profilaxia ambiental,
- >> Presença de doenças associadas
 - refluxo gastroesofágico
 - sinusite
 - verminose
- >> Uso de aditivos alimentares
- >> Asma ocupacional
- >> Uso de betabloqueadores
- >> Aspergilose broncopulmonar
- >> Uso de antiinflamatórios não hormonais
- >> Falta de aderência ao tratamento
- >> Distúrbios emocionais graves

Quadro 5 - Erros mais comuns na asma aguda grave.

- >> Percepção inadequada da gravidade da crise por parte do paciente ou da equipe de saúde
- >> Falta de suplementação de oxigênio
- >> Utilização de baixas doses de (2-agonistas por via inalatória
- >> Uso de aminofilina como tratamento central
- >> Uso de sedativos
- >> Hiper-hidratação
- >> Falta de reposição de potássio
- >> Demora ou não indicação de corticóides
- >> Alta hospitalar no período entre meia-noite e seis horas
- >> Falta de intensificação do tratamento após a alta
- >> Administração rotineira de antibióticos

problemas clínicos envolvidos no tratamento da asma nas salas de emergência⁽⁵⁷⁾.

O médico atendente em uma unidade de emergência deve conhecer os mecanismos desencadeadores de uma crise aguda, bem como os fatores responsáveis por suas repetições (Quadro 4) e os associados à gravidade⁽⁵⁸⁾, evitando erros de conduta (Quadro 5). Nos Estados Unidos, a maioria das crianças com asma moderada ou grave, muitas com inúmeras hospitalizações, não estavam recebendo terapia adequada para a asma. Estas crianças estão sob morbidade evitável⁽⁵⁹⁾.

Dessa forma, devem-se encaminhar para tratamento especializado os pacientes com asma moderada e grave que não estejam sob acompanhamento médico (Quadro 6).

Como conclusão, apresentamos um sumário para o tratamento da crise aguda de asma, levando em consideração as drogas de eficácia comprovada, além dos esquemas propostos durante a Oitava Conferência Internacional em Medicina de Emergência (2000) - realizada em Boston (Quadro 7), e o aplicado na Unidade de Urgência e Emergência Pediátrica do Hospital de Clínicas da Universidade Estadual de Campinas (Figura 2).

Quadro 6 - Quando encaminhar para o especialista após a alta.

>> Asma grave, incluindo episódio único de perda de consciência, convulsão por hipoxia, falência respiratória
>> Controle inadequado da asma, evidenciado por:
<ul style="list-style-type: none"> • sintomas interferindo freqüentemente com a atividade diária • sintomas noturnos interrompendo o sono • falta escolar > 7 vezes no ano • necessidade de consulta médica > 1x em 2 meses • necessidade "pushes" de CE > 1x em 6 meses • visitas a pronto-socorro > 1x em 6 meses • necessidade de hospitalização > 1x em 2 anos
>> Sazonalidade das exacerbações ou episódios claramente relacionados à exposição a um agente específico
- Questões a serem respondidas pelo médico consultor
>> Existe outro diagnóstico ao invés, ou além, da asma?
>> Quais os fatores que precipitam a crise asmática da criança?
>> Sugestões para eliminação das exposições para reduzir a asma.
>> A criança é atópica? A imunoterapia está indicada?
>> Sugestões para a farmacoterapia.

Quadro 7 - Sumário da seqüência de tratamento da crise asmática.

Tratamento	Leve	Moderada	Grave	Risco de vida
b2-agonista inalatórioM	DI + espaçador 1 x	MDI + espaçador 3X	MDI /nebulização 3 x na 1ª hora	Nebulização contínua(salbutamol)
Brometo de Ipratrópio	Não	Não	MDI/ nebulização 3 x na 1ª hora	Neb (250µg) 3 x na 1ª hora
Corticosteróides	Não na maioria	Pred oral	Metilpred EV	Metilpred EV
b2 agonistas EV	Não	Não	Não	Sim, se baixa resposta ao inalatório
Aminofilina EV	Não	Não	Não	Se baixa resposta ao salbutamol EV

- 14-Blomberg GR, Strunk RC. Crisis in asthma care. *Pediatr Clin North Am* 1992; 39(6): 1225-1241.
- 15-McFadden ER Jr, Gilbert IA. Asthma. *N Engl J Med* 1992; 327(27): 1928-1937.
- 16-Ernst P, Spitzer WO, Suissa S, et al. Risk of fatal or near fatal asthma in relation to inhaled corticosteroid use. *JAMA* 1992; 268(24): 3462-3464.
- 17-Fletcher HJ, Ibrahim SA, Speight N. Survey of asthma deaths in the northern region, 1970-1985. *Arch Dis Child* 1990; 65(2): 163-167.
- 18-Schuh S, Johnson D, Stephens D, Callahan S, Canny G. Hospitalization patterns in severe acute asthma in children. *Pediatr Pulmonol* 1997; 23: 184-192.
- 19-DeNicola LK, Monem GF, Gayle MO, Kissoon N. Treatment of critical status asthmaticus in children. *Pediatr Clin North Am* 1994; 41(6): 1293-1324.
- 20-Expert Panel Report 2: Guidelines for the Diagnosis and Management of Asthma. Bethesda, Maryland: National Institutes of Health. NIH Publication 1997; 97-4051.
- 21-Piva, JP, Canani SF, Pitrez PMC, Stein RT. Asma aguda grave na infância. *J Pediatr* 1998; 74(1): S59-S68.
- 22-Wood DW, Downes JJ, Lecks HI. A clinical scoring system for the diagnosis of respiratory failure. Preliminary report on childhood status asthmaticus. *Am J Dis Child* 1972; 123(3): 227-228.
- 23-Becker AB, Nelson NA, Simons ER. The pulmonary index. *Am J Dis Child* 1984; 138(6): 574-576.
- 24-Garcia Martinez JM. Round table: severe asthma in pediatrics: treatment of acute crisis. *Allergol Immunopathol (Madr)* 1999; 27(2): 53-62.
- 25-McFadden ER Jr, Hejal R. Asthma. *Lancet* 1995; 345: 1215-1220.
- 26-Manthous CA. Management of severe exacerbations of asthma. *Am J Med* 1995; 99: 298-308.
- 27-Solé D, Komatsu MK, Carvalho KV, Naspitz CK. Pulse oximetry in the evaluation of the severity of acute asthma and/or wheezing in children. *J Asthma* 1999; 36(4): 327-333.
- 28-Paro MLZ. Fatores preditivos da evolução da crise asmática na infância. Dissertação de mestrado. São Paulo: USP, 1999.
- 29-Maneker AJ, Petrack EM, Krug SE. Contribution of routine pulse oximetry to evaluation and management of respiratory illness in a pediatric emergency department. *Ann Emerg Med* 1995; 25: 36-40.
- 30-Shim C, Williams MH Jr. Pulsus paradoxicus in asthma. *Lancet* 1978; 1(8063): 530-531.
- 31-Guglielmi AAG. Oxigenioterapia. In: Rosov T. Doenças pulmonares em pediatria – diagnóstico e tratamento. Ed. Atheneu, 1999; 70: 576-594.
- 32-Stalcup AS, Mellins RB. Mechanical forces producing pulmonary edema and acute asthma. *N Engl J Med* 1977; 297: 592.
- 33-Warner JO, Naspitz CK, Cropp GJA. Third International Pediatric Consensus Statement on the Management of Childhood Asthma. *Ped Pulmonol* 1998; 25(1): 1-17.
- 34-Lin Y-Z, Hsieh K-H. Metered dose inhaler and nebuliser in acute asthma. *Arch Dis Child* 1995; 72: 214-218.
- 35-O'Callaghan C. Delivery systems: the science. *Pediatr Pulmonol Supplement* 1997; 15: 51-54.
- 36-Mandelberg A, Tseheri S, Houry S, Gilad E, Morag B, Priel IE. Is nebulized aerosol treatment necessary in the pediatric emergency department? *Chest* 2000; 117: 1309-1313.
- 37-Souza LSF. Aerosolterapia na asma da criança. *J Pediatr* 1998; 74(3): 189-204.
- 38-Gross NJ. Drug therapy: ipratropium bromide. *N Engl J Med* 1988; 319(8): 486-495.

- 39- Cholinergic pathway in obstructive airways disease - proceedings of a symposium. *Am J Med* 1986; 81(5): 1-102.
- 40- Mallozi MC, Solé D. Drogas anticolonérgicas. *Rev Bras Alerg Imunol* 1988; 11(6): 216-218.
- 41-Naspitz CK, Solé D. Tratamento da crise aguda de sibilância e dispnéia em crianças menores de dois anos de idade: associação de fenoterol e brometo de ipratrópio versus salbutamol. *Rev Bras Alerg Imunol* 1989; 12(1): 24-29.
- 42-Zorc JJ, Pusic MV, Ogborn CJ, Lebet R, Duggan AK. Ipratropium bromide added to asthma treatment in the pediatric emergency department. *Pediatrics* 1999; 103(4): 748-752.
- 43-Strauss RE, Wertheim DL, Bonagura VR, Valecer DJ. Aminophyllina therapy does not improve outcome and increases adverse effects in children hospitalized with acute asthmatic exacerbations. *Pediatrics* 1994; 93(2): 205-210.
- 44-Littenberg B. Aminophylline treatment in severe, acute asthma – a meta-analysis. *JAMA* 1988; 259(11):1678-1684.
- 45-Barnes PJ. A new approach to the treatment of asthma. *N Engl J Med* 1989; 321(22): 1517-1527.
- 46-Scarfone RJ, Fuchs SM, Nager AL, Shane AS. Controlled trial of oral prednisone in the emergency department of children with acute asthma. *Pediatrics* 1993; 92: 513-518.
- 47-Bartow RA, Brogden RN. Formoterol. An update of its pharmacological properties and therapeutic efficacy in the management of asthma. *Drugs* 1998; 55(2): 303-322.
- 48-Matthews EE, Curtis PD, McLain BI, Morris LS, Turbitt ML. Nebulized budesonid versus oral steroid in severe exacerbations of childhood asthma. *Acta Paediatr* 1999; 88: 841-843.
- 49-Devidayal, Singhi S, Kumar L, Jayshree M. Efficacy of nebulized budesonid compared to oral prednisolone in acute bronchial asthma. *Acta Paediatr* 1999; 88: 835-840.
- 50-Rowe BH, Bota GW, Fabris L, Therrien AS, Milner RA, Jacono J. Inhaled budesonid in addition to oral corticosteroids to prevent asthma relapse following discharge from the emergency department. *JAMA* 1999; 281(22): 2119-2126.
- 51-Rowe BH, Spooner CH, Ducharme FM, Bretzlaff JA, Bota GW. Corticosteroids for preventing relapse following acute exacerbations of asthma (cochrane review). In: *The Cochrane Library* 2000; Issue 2. Oxford: Update Software.
- 52-Gurkan F, Haspolat K, Bosnak M, Dikici B, Derman O, Ece A. Intravenous magnesium sulphate in the management of moderate to severe acute asthmatic children nonresponding to conventional therapy. *Eur J Emerg Med* 1999; 6(3): 201-205.
- 53-Landon RA, Young EA. Role of magnesium in regulation of lung function. *J Am Diet Assoc* 1998; 93: 674-677.
- 54-Kass JE, Castriotta RJ. Heliox therapy in acute severe asthma. *Chest* 1995; 107: 757-760.
- 55-Shaeffer EM, Pohlman A, Morgan S, Hall JB. Oxigenation in status asmaticus improves during ventilation with helium-oxygen. *Crit Care Med* 1999; 27(12): 2666-2670.
- 56-Kudukis TM, Manthous CA, Schmidt GA, Hall JB, Wylam ME. Inhaled helium-oxygen revisited: effect of inhaled helium-oxygen during the treatment of status asthmaticus in children. *J Pediatr* 1997; 130(2): 217-224.
- 57-Beasley R, Miles J, Fishwick D, Leslie H. Management of asthma in the hospital emergency department. *Br J Hosp Med* 1996; 55(5): 253-257.
- 58-Smith SR, Strunk RC. Acute asthma in the pediatric emergency department. – review. *Pediatr Clin North Am* 1999; 46(6): 1145-1165.
- 59-Halterman JS, Aligne CA, Auinger P, McBride JT, Szilagyi PG. Inadequate therapy for asthma among children in the United States. *Pediatrics* 2000; 105(1): 272-276. ■

Nas infecções respiratórias é importante estar utilizando o produto adequado



TAV 0041 FEV/01

"Informações Resumidas do Produto" - TAVANIC (LEVOFLOXACINA) - **Comprimidos**; Indicações: no tratamento de infecções bacterianas causadas por agentes sensíveis à levofloxacina, tais como: Infecções do trato respiratório superior e inferior, incluindo sinusite, exacerbações agudas de bronquite crônica e pneumonia; Infecções da pele e tecido subcutâneo, tais como impetigo, abscessos, furunculose, celulite e erisipela; Infecções do trato urinário, incluindo pielonefrite, e em Osteomielite. **Contra-indicações**: Hipersensibilidade à levofloxacina, a outros agentes antimicrobianos derivados das quinolonas, ou a quaisquer outros componentes da fórmula do produto; em pacientes com histórico de problemas no tendão relacionados a administração de quinolonas. **Gravidez e Lactação**: não deve ser utilizado em mulheres grávidas ou durante a lactação. **Precauções**: Em todas as quinolonas, a levofloxacina deve ser usada com cautela em pacientes com distúrbios do SNC suspeitos ou confirmados, os quais possam predispor a convulsões ou diminuir o limiar de convulsão. Em pacientes com insuficiência renal é necessário o ajuste das doses. Se ocorrer fototoxicidade, o tratamento deve ser interrompido. TAVANIC pode provocar efeitos neurológicos adversos como vertigem, tontura e distúrbios visuais. Portanto, o paciente deve ser aconselhado a não dirigir automóvel, operar máquinas ou dedicar-se a outras atividades que exijam coordenação motora e atenção plena, até que se saiba qual a reação individual do paciente frente à droga. Em casos de infecções nosocomiais causadas por P. aeruginosa, pode ser necessária terapia combinada. Nos casos extremamente graves de pneumonia pneumocócica, o uso de TAVANIC pode não ser a melhor escolha. **Interações Medicamentosas**: É recomendado que preparações contendo cátions bivalentes e trivalentes como sais de ferro ou antiácidos contendo alumínio e magnésio sejam administradas duas horas antes ou depois da administração de TAVANIC. Pode ocorrer redução pronunciada no limiar da convulsão na administração concomitante de quinolonas e teofilina, drogas anti-inflamatórias não esteroidais ou outros agentes que diminuem o limiar da convulsão. Portanto, os níveis de teofilina devem ser cuidadosamente monitorados e os necessários ajustes em suas doses devem ser realizados, se necessário, quando a levofloxacina for co-administrada. A meia-vida da ciclosporina aumenta em 33% quando é administrada concomitantemente com a levofloxacina. Há interação também com a probenecida e cimetidina. **Reações Adversas**: As reações adversas comumente observadas foram: diarreia, náusea, vaginite e aumento das enzimas hepáticas. **Posologia**: Em pacientes com função renal normal as posologias são as seguintes: **Exacerbação de bronquite crônica**: 500 mg, cada 24 horas por 5 a 7 dias; **Pneumonia**: 500 mg, cada 24 horas por 14 dias; **Sinusite**: 500 mg, cada 24 horas por 10 a 14 dias; **Infecção da pele e tecido subcutâneo**: 500 mg, cada 24 horas por 7 a 10 dias; **Infecções do trato urinário e pielonefrite aguda**: 250 mg, cada 24 horas por 10 dias; **Osteomielite**: 500 mg, cada 24 horas por 6 a 12 semanas. **pacientes com insuficiência renal ("clearance" de creatinina 50 ml/min), deve-se sempre consultar a tabela posológica para estes pacientes, impressa na bula do produto. **Composição e apresentações**: Comprimidos revestidos: embalagens contendo 7 comprimidos de 250mg ou 500mg. **VEHDA SOB PRESCRIÇÃO MÉDICA. Registro no MS: 1.1300.0259 Data da revisão: 01/09/98. "Para maiores informações antes de sua prescrição, favor ler bula completa do produto".****



TAVANIC[®] 500

LEVOFLOXACINA

A primeira quinolona especialmente desenvolvida para infecções respiratórias com eficácia comprovada e dose única diária^(1,4,10,13,89,140)

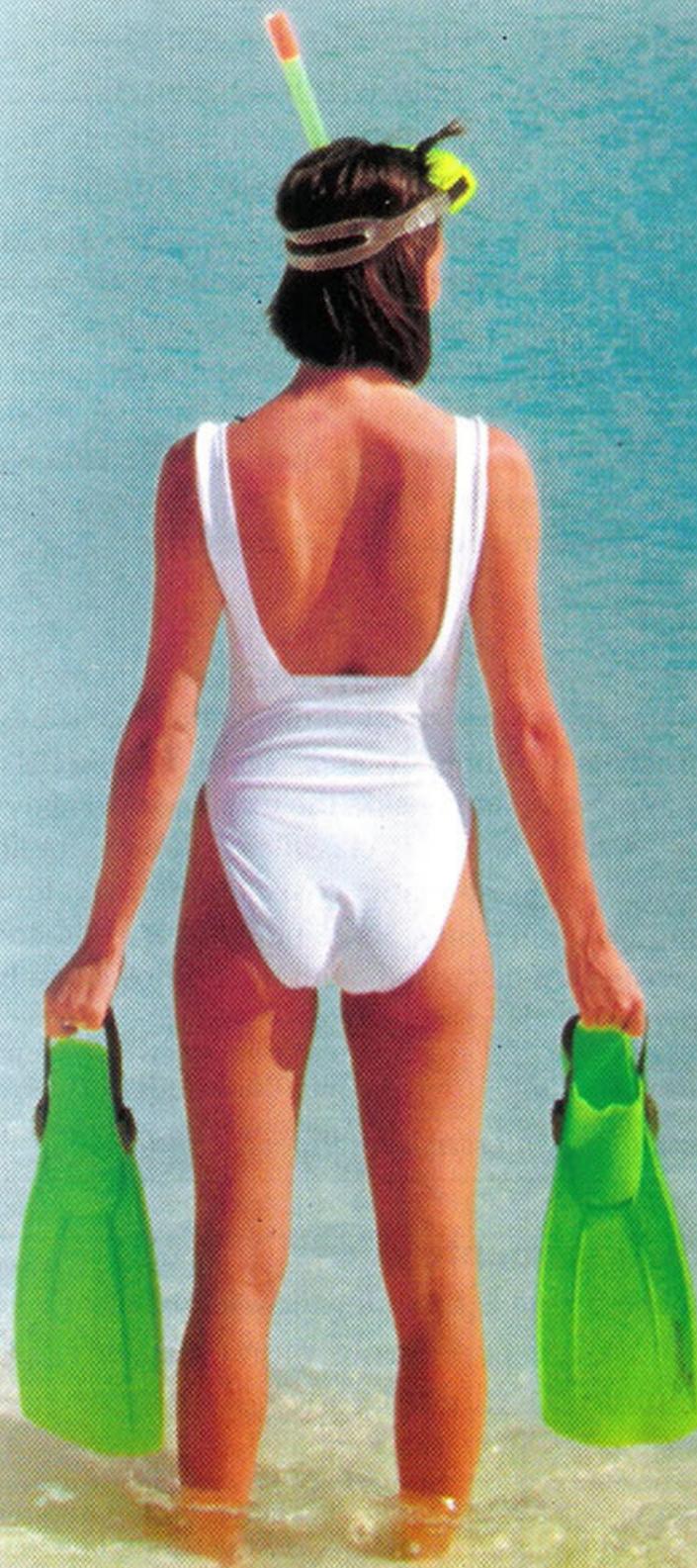
- **Amplo espectro de ação**^(1,13,140)

100% ativo contra
Streptococcus pneumoniae
penicilino-resistente

- **Alta eficácia clínica e bacteriológica**^(4,11,41)

- **Elevada penetração e distribuição nos líquidos e tecidos respiratórios**^(10,89)

- **Excelente perfil de segurança**⁽¹⁾



1 VEZ
ao dia

Bibliografia: 1) DAVIS, R. & BRYSON, H. M. Levofloxacin: a review of its antibacterial activity, pharmacokinetics and therapeutic efficacy. *Drugs*, 47 (4): 677-700, 1994. 4) FILE, T. M. et al. A multicenter, randomized study comparing the efficacy and safety of intravenous and/or oral levofloxacin versus ceftriaxone and/or cefuroxime axetil in treatment of adults with community-acquired pneumonia. *Antimicrob. Agents Chemother.*, 41(9): 1965-1972, 1997. 10) FILE, T. M. Levofloxacin in the treatment of community acquired pneumonia. *Can. Respir. J.*, 6 (Suppl. A): 35A-39A, 1998. 11) LANGTRY, H. D. & LAMB, H. M. Levofloxacin: its use in infections of the respiratory tract, skin, soft tissues and urinary tract. *Drugs*, 56 (3): 487-515, 1998. 13) CASELLAS, J. M. et al. Comparative in-vitro activity of levofloxacin against isolates of bacteria from adult patients with community-acquired lower respiratory tract infections. *J. Antimicrob. Chemother.*, 43(Suppl. C): 37-42, 1999. 41) DeABATE, C. A. et al. Safety and efficacy of oral levofloxacin versus cefuroxime axetil in acute bacterial exacerbation of chronic bronchitis. *Respir. Care*, 42 (2): 206-213, 1997. 89) LEE, L. J. et al. Penetration of levofloxacin into lung tissue after oral administration to subjects undergoing lung biopsy or lobectomy. *Pharmacotherapy*, 18 (1): 35-41, 1998. 125) PHYSICIANS' Desk Reference, 54th ed. Montvale: Medical Economics, 2000. p. 1572-1573; 2978-2979. 140) STAMBOULIAN, D. Levofloxacin: una nueva generación de quinolonas para infecciones respiratorias. *Rev. Argent. Infectol.*, 10 (13): 3-7, 1997.

Aventis Pharma Ltda

Av. Pasteur, 480 - Marion Roussel e Rhodia Farma.

Parque Industrial do Rio Pinheiros, 5200 - Ed. Atlanta

CEP 05593-000 - São Paulo - SP

011-3093-0000 - www.medicalservices.com.br



Asma na criança: tratamento da intercrise

Children's asthma: treatment stable asthma

—
José Dirceu Ribeiro*
Emílio Carlos Elias Baracat**

RESUMO

Em todos os países do mundo, a asma é considerada a doença crônica mais comum da infância, resultando em absenteísmo escolar, gasto com medicamentos e internações e necessidade de tratamento prolongado para os pacientes classificados como moderados e graves.

A classificação da gravidade da asma nos períodos entre crises, de acordo com o "II Consenso Brasileiro no Manejo da Asma", pode ser dividida em leve, moderada e grave, baseada na frequência das crises, testes de função pulmonar, sintomas, qualidade de vida e necessidade de medicamentos.

Algumas modalidades terapêuticas e "approach" clínico, são abordados com propósito de melhor planejar e tratar o paciente pediátrico na intercrise.

ABSTRACT

All over the world, asthma is considered the most common chronic disease in childhood, resulting in school absenteeism, money spent in medications and hospitalizations and need of prolonged treatment for patients classified as moderate and severe asthmatics. Scoring asthma in the intercritical period helps the therapeutic approach, and beside the existence of many classifications and clinical scores, the "II Consenso Brasileiro no Manejo da Asma" classifies asthma in the intercritical period as mild, moderate and severe based upon the number of asthmatic crisis, pulmonary function tests, symptoms, patient's activity, sleeping disorders and drug necessity. Some new therapeutic and clinical approaches, new drugs and its use based on clinical scores are discussed, with the proposal of a better care plan to treat the asthmatic children in the intercritical period.

Palavras-chaves: asma, criança, tratamento intercrítico.

Key-words: asthma, intercrisis treatment, children.

Objetivos do tratamento

Embora a asma seja uma enfermidade crônica que não tem cura até o presente momento, um adequado conjunto de atitudes pode controlar os

sintomas e permitir uma vida saudável. Estas atitudes incluem cinco objetivos: diminuir as internações, prevenir o desenvolvimento de obstrução brônquica irreversível, manter a função

*Mestre em Clínica Médica e Doutor em Pediatria. Prof. Assistente do Setor de Alergia-Imunologia-Pneumologia, Coordenador do Curso de Pós-Graduação e Pesquisador do Centro de Investigação em Pediatria (CIPED) do Departamento de Pediatria da Faculdade de Ciências Médicas da Universidade Estadual de Campinas – UNICAMP-SP. Membro e Vice-Presidente do Departamento Científico de Pneumologia da SBP e do Departamento de Pediatria da SBPT.

**Mestre e Doutor em Pediatria. Coordenador do Serviço de Emergência, Prof. Assistente e Chefe do Departamento de Pediatria da Faculdade de Ciências Médicas da Universidade Estadual de Campinas – UNICAMP-SP. Membro e Vice-Presidente do Departamento de Urgência e Emergência da Sociedade de Pediatria de SP.

Artigo recebido para publicação no dia 21/10/00 e aceito no dia 18/12/00, após revisão.

pulmonar normal, minimizar os custos da terapêutica e prevenir as exacerbações e a mortalidade. Para conseguir estes objetivos, o tratamento no período intercrise também pode ser trabalhado em cinco etapas: o controle do ambiente físico, mudanças de hábitos de vida⁽¹⁾ e a educação da família e do paciente⁽²⁾ devem ocorrer com todos os pacientes. O uso de medicamentos⁽³⁾ varia e deve ser utilizado conforme a gravidade da doença; a investigação de enfermidades associadas (sinusite, refluxo gastroesofágico, verminose, etc)⁽⁴⁾ e imunoterapia⁽⁵⁾ deve ser realizada quando não há melhora com o tratamento medicamentoso proposto para os graus de gravidade.

Além dessas etapas, o paciente asmático no período intercrise poderá necessitar de terapias adicionais, como fisioterapia e psicoterapia. Os pacientes graves e crônicos que não respondem ao tratamento proposto muitas vezes necessitam de

terapias pouco utilizadas que devem ser administradas por especialistas. Entre estes fármacos, estão a gamaglobulina intravenosa, ciclosporina, alfa 1 antitripsina, dnase, ibuprofem, azatioprina, ciclofosfamida, troleandromicina, antimaláricos, metotrexate, furosemide inalado, imunomoduladores, sais de ouro e anestésicos, os quais podem proporcionar redução nas doses de corticóides orais e garantir melhor qualidade de vida e sobrevida. Apesar de várias tentativas em seu uso, suas indicações são muito restritas e só devem ser utilizadas por pessoal com muitos conhecimentos no uso destas medicações⁽⁵⁾.

A descoberta da origem genética e a participação de vários genes envolvidos na reatividade brônquica exacerbada e na asma, causando vários fenótipos, permitem supor que, no futuro, teremos tratamentos individualizados para cada fenótipo de asma. Na atualidade, os tratamentos propostos quando adequadamente realizados podem causar

Tabela1 - Classificação da gravidade da asma segundo o II Consenso Brasileiro no Manejo da Asma, 1998.

Característica	Asma leve	Asma moderada	Asma grave
Sintomas	(chiado, aperto no peito, falta de ar, tosse) – nenhuma ou *duas vezes/semana ou apenas com exercício aliviados rapidamente com broncodilatores.	Sintomas mais de duas vezes/semana, mas não contínuos	Sintomas contínuos
Atividades	Em geral normais, sem perda de mais do que um dia ocasional de trabalho ou escola; sintomas com exercícios intensos, apenas como correr.	Prejudicadas, com algumas faltas ao trabalho ou à escola; sintomas com exercícios moderados, como subir escadas.	Atividades usuais prejudicadas, com faltas freqüentes à escola ou ao trabalho; sintomas com exercícios leves, como andar no plano.
Crises	Durando *um dia/mês, controladas com BD e sem idas à emergência	Duração de mais de um dia/mês, mas não requerendo cursos de esteróides sistêmicos para controle ou internações	Crises com risco de vida, necessitando de internações ou cursos freqüentes de esteróides sistêmicos
Sono	Em geral é normal, ou interrompido por asma* duas vezes/mês duas vezes/mês.	Sintomas noturnos comuns, sono interrompido por asma menos de duas vezes/semana e mais que asma mais ou menos.	Sintomas noturnos freqüentes; sono interrompido por duas vezes/semana.
Medicação	Uso de BD para alívio mais de duas vezes/semana, e menos considerando uso eventual, para prevenção de asma por exercício.	Uso de BD para alívio mais de duas vezes/semana e menos que duas vezes/dia.	Uso diário de BD; uso contínuo de esteróides oral ou parenteral.
Pulmonar	PFE pré-BD, nas consultas, é usualmente >90% MVP ou na faixa prevista.	PFE <90% do previsto, mas com resposta ao BD.	PFE <90% do previsto, mas com pouca resposta ao BD.

significativa melhora na qualidade de vida e bem-estar do paciente.

De acordo com o II Consenso Brasileiro, o tratamento pode ser esquematizado do seguinte modo:

Asma leve

O tratamento deve ser limitado apenas às exacerbações agudas, de preferência utilizando-se um medicamento beta 2 agonista de curta duração associado ao brometo de ipratrópio. Na impossibilidade de administração destas substâncias por via inalatória, os beta 2 agonistas ou teofilina podem ser administrados por via oral. Para crianças maiores com asma induzida por exercícios, o uso prévio de um beta 2 agonista de curta duração, cromoglicato dissódico ou nedocromil sódico, pode ser indicado.

Asma moderada

Os pacientes classificados como moderados e graves devem usar um beta 2 agonista de curta duração associado a corticóide inalatório (CI) durante quatro a seis semanas. Após este período, havendo controle, a dose de CI deverá ser reduzida gradativamente e ser substituída por cromoglicato dissódico (CGDS) ou nedocromil sódico (NS). Caso não haja controle, recomenda-se acrescentar ao esquema de tratamento um agente beta 2 agonista de longa duração (formoterol ou salmeterol) para as crianças maiores de cinco anos ou teofilina de longa duração, com posterior reavaliação em três meses. Havendo melhora, o beta 2 agonista de longa duração ou a teofilina deverão ser substituídos por CGDS ou NS. Caso não haja controle, a dose de CI deve ser dobrada e, se não houver controle, a criança deve ser reclassificada quanto à gravidade da asma.

Na impossibilidade do uso destes medicamentos, os antagonistas de receptores de leucotrienos e o cetotifeno podem ser considerados como profiláticos.

Asma grave

Usar um beta 2 agonista de curta duração quatro vezes por dia associado a corticóide inalatório (CI) em doses altas ou à teofilina de liberação lenta. Se não houver controle clínico após o uso de fluticasona em dose alta, a adição de corticóide oral pode ser necessária. Obtido o controle, retirar gradativamente os esteróides. Deve-se ter em mente que os efeitos sobre a reatividade e o relaxamento das vias aéreas é maior quando utiliza-

mos um beta 2 agonista de longa duração associado aos corticóides inalatórios em baixas ou médias dosagens do que quando se utilizam esteróides inalatórios administrados isoladamente em altas doses⁽⁶⁾.

Para os pacientes com asma induzida por exercícios, a inalação de beta 2 agonista de curta duração administrado 5 a 60 minutos antes das atividades físicas ou de beta 2 agonista de longa duração pelo menos 30 minutos antes do exercício são os medicamentos de escolha para esses indivíduos. NS e CGDS também podem ser utilizados, mas têm eficácia menor⁽⁶⁾.

Controle do ambiente físico e mudanças dos hábitos de vida

Suscetibilidade genética e estimulação ambiental são as duas condições fundamentais para o aparecimento das manifestações alérgicas nas vias respiratórias. Numerosos estudos são unânimes em afirmar que a exposição precoce a aeroalérgenos na infância em indivíduo geneticamente suscetível pode levar ao aparecimento de asma⁽⁷⁾. Isto pode ser confirmado pela presença da elevada positividade dos testes cutâneos de hipersensibilidade imediata a estes alérgenos, com resultados positivos em 60 a 80% das crianças asmáticas. Estudos recentes têm relacionado mudanças nos hábitos de vida e modificações nos ambientes intra e extradomiciliar com uma maior prevalência e piora da asma. Estes estudos têm incluído muitas condições como fatores de risco para o aparecimento de asma e sibilância recorrente, tais como poluição intra e extradomiciliar, pouco tempo de aleitamento materno, idade de entrada em creches, estilo de vida ocidental, tamanho do perímetro cefálico ao nascer, vida sedentária, dieta sem vegetais, famílias pequenas, exposição ao vírus sincicial respiratório e à fumaça de cigarro^(8,9,10,11,12). Tais observações sugerem que os pacientes asmáticos devem ser orientados e educados para identificar e evitar os alérgenos intra e extradomiciliares que iniciam ou pioram as suas crises de asma, ter acesso à monitorização da gravidade da doença e utilizar de maneira correta os medicamentos prescritos⁽⁵⁾.

Medicamentos

Os medicamentos utilizados no manejo da asma se dividem em dois grupos: os de alívio, administrados para o controle dos sintomas agudos (beta 2 agonistas de curta duração, brometo de

ipratrópio, teofilina e derivados e esteróides sistêmicos) e os controladores (beta 2 agonistas de longa duração - usados principalmente no controle da broncoobstrução noturna e cromoglicato dissódico, nedocromil sódico, cetotifeno, esteróides inalatórios e antileucotrienos - utilizados por tempo prolongado para o controle da inflamação das vias aéreas)⁽¹³⁾.

Atualmente, é consenso que a via inalatória é a melhor via de administração de fármacos na asma. Menor dose, ação local com broncodilatação máxima e poucos efeitos sistêmicos estão entre as propriedades favoráveis. Tanto os broncodilatadores quanto os antiinflamatórios devem, preferencialmente, ser utilizados nas apresentações de aerossóis dosimetrados, em associação com espaçadores de preferência valvulados e na apresentação de pó seco para as crianças maiores⁽⁵⁾.

Beta 2 agonistas de curta duração

Salbutamol, terbutalina e fenoterol são as drogas de primeira linha no tratamento do alívio da asma aguda e da asma induzida por exercício^(6,13). Estes medicamentos exercem muitas ações positivas nas vias aéreas, incluindo relaxamento da musculatura lisa, aumento do *clearance* mucociliar e diminuição da permeabilidade vascular, além de inibir e modular a liberação de mediadores de mastócitos⁽¹⁾.

A necessidade do uso crônico de beta 2 agonistas de curta duração pode ser utilizada como um marcador de asma grave e deve alertar o médico para a necessidade do uso de antiinflamatório associado. Nestes pacientes, os broncodilatadores ficariam como medicamentos de resgate.

Beta 2 agonistas de longa duração

Formoterol e salmeterol são broncodilatadores de longa duração de grande auxílio, principalmente nos sintomas noturnos, pelos benefícios da broncodilatação efetiva e administração, de 12 em 12 horas^(14,15).

Anticolinérgicos

Os agentes anticolinérgicos têm ação broncodilatadora, porque diminuem o tônus vagal e consequentemente reduzem a resistência das vias aéreas, bloqueando a obstrução das vias aéreas causada por irritantes inalados e vírus. A associação de brometo ipratrópio com Beta 2 agonistas causa maior broncodilatação (sinergismo) do que cada um deles administrados isoladamente no tratamento da asma aguda^(16,17).

Teofilina e derivados

Recentemente, dois estudos mostraram a ineficácia da aminofilina adicionada ao esquema de associação de Beta 2 agonistas com esteróides em asma aguda na infância^(18,19). Devido a estes estudos, aos efeitos colaterais, à grande variação de nível sérico entre diferentes pacientes e à dificuldade de sua dosagem, as xantinas só devem ser utilizadas nos raros pacientes em que existe falha no uso de esteróides associados aos beta 2 agonistas⁽¹⁾.

Cromoglicato dissódico (CGDS) e nedocromil sódico (NS)

São medicamentos antiinflamatórios muito seguros, mesmo quando administrados por longos períodos de tempo. O CGDS tem sido utilizado há muitos anos no tratamento da asma. Em adultos, perdeu lugar para os corticóides inalatórios. Em muitos países, é o profilático mais utilizado na asma da criança, devido aos poucos estudos sobre a segurança dos esteróides inalatórios em indivíduos desta faixa etária⁽¹⁾. O NS é seguramente quatro vezes mais potente do que o CGDS, com a vantagem de poder ser utilizado de 12 em 12 horas; tem se mostrado eficaz em adultos, embora não muito utilizado em crianças devido aos poucos estudos existentes⁽¹⁾.

Cetotifeno

Na asma do lactente e do pré-escolar, pode ser considerado com dermatite atópica associada e rinite alérgica associada^(20,21).

Antileucotrienos

Os leucotrienos, derivados dos fosfolípidos da membrana celular, são mediadores importantes da resposta inflamatória na asma. Agem contraindo a musculatura das vias aéreas, aumentando a permeabilidade vascular, causando vasodilatação, hipersecreção de muco, edema de mucosa e redução do transporte mucociliar. Existem dois grupos de antileucotrienos: os antagonistas de receptores (zafirlukaste, pranlukaste e montelukaste) e os inibidores de síntese de leucotrienos (não disponíveis em nosso meio).

No Brasil, estão disponíveis o zafirlukaste (para adolescentes a partir de 12 anos), em comprimidos de 20mg duas vezes ao dia, e o montelukaste (para indivíduos maiores de 6 anos), em comprimidos mastigáveis de 5mg (6 a 12 anos) e de 10mg para maiores de 12 anos e adultos⁽⁵⁾.

Corticóides orais e sistêmicos

Estimulam a produção de uma proteína denominada lipocortina, que inibe a fosfolipase A₂, enzima que leva à formação de ácido aracdônico e PAF. São os medicamentos de escolha para as crises agudas quando não há resposta aos beta agonistas. São os medicamentos com maior poder antiinflamatório no controle da asma. Devem ser administrados em uma dose única, no período da manhã, ou em dias alternados. Alguns estudos atualmente sugerem que o melhor horário para a administração de esteróides é às 15 horas em dose única. Não é necessária a redução gradual quando os utilizamos por até cinco dias nas doses preconizadas:

- »» Prednisolona: apresentação - solução oral de 15mg/5ml e de 1mg/1ml; dose - 1-2 mg/kg/dia; horário: 1-2xs/dia.
- »» Prednisona: apresentação - comprimidos de 5 e de 20mg; dose - 1-2 mg/kg/dia; horário: 1-2xs/dia.
- »» Deflazacort: apresentação - comprimidos de 6 e 30mg e suspensão de 1mg/1gota; dose - 1-2mg/kg/dia; horário: 1-2xs/dia.

Corticóides inalatórios

Os corticóides inalatórios (CI) constituem a terapêutica de escolha em escolares, adolescentes e adultos com asma moderada e grave há mais de 20 anos. Numerosos estudos mostram eficácia, segurança, poucos efeitos colaterais e relação custo/benefício favorável e recomendam utilizar a menor dose no menor tempo possível para se controlar a doença nestes grupos etários. Em contrapartida, o uso destes medicamentos em lactentes e pré-escolares é motivo de debates^(22,23,24,25,26,27,28).

Argumentos contra o uso de CI em lactentes e pré-escolares

- »» Entre os lactentes, nem sempre é possível identificar precocemente os asmáticos, e as crises de obstrução brônquica se devem a várias doenças com fisiopatologias diferentes, vias aéreas estreitas e infecções virais, muitas vezes constituindo uma condição transitória, que só necessita de medicação sintomática.
- »» Cerca de 80% dos lactentes chiadores não continuarão a apresentar crises de obstrução brônquica na infância e adolescência. O fator mais associado à alta probabilidade de sibilância recidivante é a presença de atopia

e, mais especificamente, de dermatite atópica. No entanto, mesmo entre os lactentes com dermatite atópica, somente 50-60% terão asma. Dessa maneira, é impossível prever se um lactente chiador será asmático no futuro baseando-se em critérios clínicos.

- »» A maioria dos episódios de obstrução brônquica nos lactentes chiadores é de origem viral, sendo que, quando não há atopia associada, permanece-se assintomático entre as crises.
- »» Recém-nascidos com baixo peso para a idade gestacional e filhos de mães fumantes têm função pulmonar reduzida, mas melhoram com o crescimento pulmonar.
- »» Existem poucos estudos em animais sobre o uso de CI e crescimento pulmonar, assim como poucos trabalhos sobre o uso de CI em lactentes. As conclusões obtidas até o presente momento mostram que há risco potencial de o uso de CI afetar o crescimento pulmonar - principalmente nos dois primeiros meses de vida - e que o impacto da perda de fibras elásticas na velhice deverá ser maior na população que utilizou CI precocemente.
- »» As conclusões de estudos realizados em adultos não devem ser aplicadas aos lactentes.

Estes conhecimentos nos permitem concluir que prescrever CI para todo lactente chiador não é correto. Por outro lado, o diagnóstico de asma no lactente chiador permanece uma arte e é necessário evitar o subdiagnóstico, bem como o excesso destes. Somente os lactentes chiadores e pré-escolares que apresentem quadro clínico mais frequente ou persistente é que são candidatos ao uso de CI, como resumido a seguir.

Argumentos a favor do uso de CI nos lactentes chiadores e pré-escolares e situações possíveis

1. Com base na gravidade dos sintomas

- »» Sintomas contínuos ou mais do que duas vezes por semana.
- »» Crises mais do que duas vezes por mês.
- »» Lactentes que apresentam ALTE ("apparent life threatening event"), evento quase ameaçador da vida por insuficiência respiratória aguda grave.
- »» Lactentes com função pulmonar anormal entre as crises (difícil de avaliar em nosso meio).
- »» Lactentes chiadores graves: iniciar com altas doses e diminuir o mais rápido possível.

»» Lactentes chiadores moderados: iniciar com baixas doses e retirar em, no máximo, três meses; manter ou aumentar a dose dependendo da resposta clínica.

2. Com base em evidências de atopia

»» Lactentes chiadores atópicos moderados e graves.

3. Com base na evidência de sibilância recidivante após episódio de bronquiolite viral aguda

»» Em pacientes internados por insuficiência respiratória aguda, em unidade de tratamento intensivo e que, após a alta, mantêm sibilância persistente.

Regras fundamentais para o uso de CI em lactentes e pré-escolares

- »» Usar a menor dose no menor tempo possível.
- »» Tentar não utilizar por mais de três meses.
- »» Utilizar espaçadores valvulados.
- »» Suspensões de corticosteróides inalatórios devem ser evitadas em nebulizadores ultrassônicos.

Para evitar efeitos indesejáveis dos CI é útil

- »» Utilizar, sempre que possível, bocal em vez de máscara facial nas crianças maiores.
- »» Ajustar firmemente a máscara à face para evitar névoa nos olhos.
- »» Lavar o rosto com água e sabão e limpar o aparelho após o uso.
- »» Crianças maiores devem ser estimuladas a enxaguar a boca com água e cuspir após o uso de CI.

A budesonida e a fluticasona têm melhor índice terapêutico do que os demais CI. Enquanto a fluticasona tem potência tópica maior, a budesonida tem poucos efeitos sistêmicos, e o dipropionato de beclometasona é o único em forma de suspensão para aerossolterapia (1 ml = 200mg), mas apresentações em "aerossol dosimetrado", utilizados como espaçadores, são preferíveis às suspensões para nebulização.

Outros medicamentos

Em pacientes com asma grave e dependentes de esteróides orais, alguns medicamentos têm sido utilizados na tentativa de reduzir as doses de esteróides e seus efeitos colaterais. Dentre eles a gamaglobulina

intravenosa, metotrexate, ciclofosfamida, ciclosporina, sais de ouro, antimaláricos e troleandromicina. Estes medicamentos devem ser utilizados sob rigoroso controle de especialistas⁽⁵⁾.

Tabela 2

Doses de esteróides inalatórios, em mcg, por 24 horas, em menores de 12 anos.

Esteróide	Dose baixa	Dose média	Dose alta
Beclometasona	200-400	400-800	> 800
Budesonida	100-200	200-400	> 400
Triancinolona	400-800	800-1.200	>1.200
Fluticasona	100-200	200-400	> 400
Flunisolida	500-750	750-1.250	>1.250

Investigação de sinais, sintomas e enfermidades associadas

Refluxo gastroesofágico, rinosinusite, polipose nasal, deficiência de IgA e de subclasses de IgG, verminose e alterações de crescimento estão entre as entidades mais frequentemente associadas aos asmáticos e, dependendo da anamnese, da evolução da enfermidade e da não-melhora com o tratamento, deverão ser investigadas⁽⁴⁾.

Imunoterapia

A asma é uma doença multifatorial e complexa, com fatores alérgicos e não alérgicos envolvidos (infecção viral, irritantes, exercício, drogas, estresse, fatores ocupacionais e poluição atmosférica), que interagem e causam obstrução e inflamação das vias aéreas.

Embora controversos, vários estudos utilizando antígenos selecionados de pólen e poeira domiciliar documentaram que a imunoterapia pode ser benéfica no tratamento da asma quando não é possível evitar o contato com o alérgeno e quando o tratamento medicamentoso não é efetivo^(29,30,31,32).

As bases que apóiam as evidências de melhora da asma com a imunoterapia se baseiam na redução da inflamação nas vias aéreas, nas alterações nas imunoglobulinas séricas e nas modificações nas subclasses de linfócitos⁽²⁴⁾.

Caso o médico opte pela imunoterapia, deverá ter em mente as 10 recomendações básicas do *International Consensus Report on Diagnosis and Management of Asthma, Allergy*^(30,31,33) para iniciar, minimizar os riscos e melhorar a eficácia da imunoterapia específica na asma. São elas:

1. A imunoterapia deve ser administrada por especialista treinado e com manejo em reações anafiláticas graves e deve ser realizada apenas na asma atópica, demonstrada por IgE aumentada e testes cutâneos de hipersensibilidade imediata positivos. Se possível, documentar a hiper-reatividade brônquica.
2. Pacientes com sensibilização múltipla (vários alérgenos) podem não se beneficiar do tratamento imunoterápico. Verificar e insistir se a profilaxia ambiental está sendo realizada corretamente. Caracterizar outros desencadeantes que possam estar envolvidos na gênese da asma.
3. A imunoterapia é mais efetiva em crianças e adolescentes do que em adultos. Evitá-la o máximo possível em indivíduos menores de 5 e maiores de 50 anos.
4. Por razões de segurança, o paciente deverá estar fora de crise no momento da aplicação da injeção, já que os efeitos colaterais de maior gravidade têm sido observados em indivíduos com asma grave em crise aguda.
5. Para pacientes em terapia farmacológica, antes de administrar a injeção é aconselhável verificar se o VEF1 está maior do que 70% do previsto.
6. Realizar sempre prova de função pulmonar e excluir os asmáticos leves e os muito graves (monitorizados com PFE - pico de fluxo expiratório).
7. Evitá-la naqueles pacientes que respondem bem à profilaxia ambiental e ao tratamento farmacológico.
8. Contra-indicá-la em pacientes com outras doenças imunológicas ou auto-imunes associadas, nos que recebem drogas betabloqueadoras e naqueles que não apresentam aderência ao tratamento.
9. Avaliar a relação custo/benefício/aderência ao tratamento frente ao poder aquisitivo do paciente.
10. Avaliar a confiabilidade dos extratos disponíveis.

Princípios gerais do tratamento do asmático:

- Independentemente da gravidade da doença, todos os pacientes devem ser orientados quanto à profilaxia ambiental.
- Os pacientes classificados como asmáticos leves devem receber medicamentos só nas crises (não utilizar medicamentos na intercrise).
- Pacientes que têm aderência ao tratamento, em consultas sempre com o mesmo médico ou gru-

po definido de médicos, têm melhor resposta ao tratamento.

- Os corticóides e os broncodilatadores devem preferencialmente ser administrados nas apresentações de aerossóis dosimetrados, com o auxílio de espaçadores ou em pó seco, para crianças maiores e adolescentes.
- Os broncodilatadores de curta duração devem ser os medicamentos de resgate para as crises agudas.
- Os medidores de pico de fluxo expiratório devem ser estimulados em crianças maiores de cinco anos com asma moderada e grave.

O boletim da NHLBI/WHO (Organização Mundial da Saúde) evidencia que acupuntura, homeopatia, medicina de ervas naturais, hipnose e terapia comportamental não têm mostrado eficácia no tratamento da asma (tanto na fase aguda quanto na crônica). Assim, ainda não merecem a confiança e a certeza de sua aplicação como rotina na fase intercrítica da asma.

Nas últimas décadas, houve um progresso significativo no entendimento da fisiopatologia e nos aspectos epidemiológicos da asma em todo o mundo. Apesar disso, poucos progressos foram obtidos no tratamento, pois a maioria das classes de medicamentos já era utilizada há mais de 20 anos. Atualmente, os excelentes resultados obtidos com os modernos corticóides inalatórios, de poucos efeitos colaterais e com eficácia no controle da inflamação das vias aéreas, os medicamentos que bloqueiam os receptores dos leucotrienos e os beta agonistas de longa duração por via inalatória, somados à educação dos pacientes e suas famílias, sem dúvida constituem um avanço significativo na melhora da qualidade de vida dos indivíduos asmáticos.

O tratamento da asma no futuro certamente envolverá a biologia molecular, a imunologia e a genética, na tentativa de melhor compreender a intrigante rede de citocinas, neurotransmissores, células e moléculas de adesão envolvidas na fisiopatologia dos muitos fenótipos da asma^(34,35,36,37).

REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

- 1-Hakonarson H, Grunstein MM. Management of childhood asthma. In: Barnes et al. Asthma. Vol. 2. Lipincott-Rave, 1997: 1847-1868.
- 2-Sociedades Brasileiras de Alergia e Imunopatologia, Pediatria e Pneumologia e Tisiologia. II Consenso Brasileiro no Manejo da Asma. J. Pneumol. 1998; 24(4): 171-276.

- 3-Fiore RW. Modificações na prevalência da asma e atopia em amostra de escolares de Porto Alegre, RS. Dissertação de mestrado. Curso de pós-graduação em pediatria do Departamento de Pediatria da Faculdade de Medicina da PUC de Porto Alegre, 2000.
- 4-Lemanske RF, Green CG. Asthma in infancy and childhood. In: Middleton E Jr. et al. Allergy - principles and practice. Vol. 2. 5th ed. Mosby, 1998: 887-900.
- 5-Solé D et al. Asma na criança: classificação e tratamento. *Jornal de Pediatria* 1998; 74 (S1): S48-S58.
- 6-Sporic R, et al. Natural history of asthma in childhood: a birth cohort study. *Arch Dis Child* 1991; 66: 1050-1053.
- 7-Godfrey K. House dust mite avoidance the way forward. *Clin Exp Allergy* 1991; 21: 1-2.
- 8-Martinez FD et al. Increased incidence of asthma in children of smoking mothers. *Pediatrics* 1992; 89: 21-26.
- 9-Murray AB, Fergusson AC. Dust-free bedrooms in the treatment of asthmatic children with house dust mite allergy: a controlled trial. *Pediatrics* 1983; 71: 418-422.
- 10-Tovey ER. Environmental control. In: Barnes et al. *Asthma*. Vol. 2. Lipincott-Raven, 1997: 1883-1904.
- 11-Farhat SCL. Efeitos da poluição atmosférica na cidade de São Paulo sobre doenças do trato respiratório inferior em uma população pediátrica. Tese de doutorado. Departamento de Patologia Clínica da Faculdade de Medicina da USP. São Paulo, 1999.
- 12-Zhong NS. Management of asthma in developing countries. In: Barnes et al. *Asthma*. Vol. 2. Lipincott-Raven, 1997: 1869-1882.
- 13-National Institute of Health, National Heart, Lung, and Blood Institute. Practical guide for the diagnosis and management of asthma. NIH Publication. Number 97-4043, 1997 October.
- 14-Sociedade Brasileira de Alergia e Imunopatologia, Sociedade Brasileira de Pediatria, Sociedade Brasileira de Pneumologia e Tisiologia. II Consenso Brasileiro no Manejo da Asma. *J. Pneumol.* 1998; 24 (4): 171-276.
- 15-Andersen GP, et al. Why are long-acting beta-adrenoceptor agonists long acting? *Eur Respir J* 1994; 7: 569-578.
- 16-Solé D, et al. Duração do efeito broncodilatador do salmeterol inalado (pó seco e aerossol dosificador) em crianças com asma aguda. *J Pediatr* 1996; 72: 14-19.
- 17-Beck B, et al. Combined salbutamol and ipatropium by inhalation in the treatment of acute severe asthma. *J Pediatr* 1985; 107: 605-608.
- 18-Rebuck AS, et al. Nebulized anticholinergic with symphatomimetic: treatment of asthma and chronic obstructive airways disease in the emergency room. *Am J Med* 1987; 82: 59-64.
- 19-DiGiulio A, et al. Hospital treatment of asthma: lack of benefit of theophylline given in addition to nebulized albuterol and intravenously administered corticosteroid. *J Pediatr* 1993; 122: 464-469.
- 20-Carter E, et al. Efficacy of intravenous administered theophylline in children hospitalized with severe asthma. *J Pediatr* 1993; 122: 470-476.
- 21-Bretz U, et al. Beta-adrenergic tachyphylaxis in the rat and its reversal and prevention by ketotifen. *Eur J Pharmacol* 1983; 86: 312-326.
- 22-Bustos GJ et al. Prevention of asthma with ketotifen in preasthmatic children: a three year follow-up study. *Clin Exp Allergy* 1995; 25: 568-573.
- 23-Landau LI. Inhaled corticosteroids in childhood asthma. *Pediatric Pulmonology* 1999; 27(6): 365-368.
- 24-Pedersen S, Warner JO. Early use of inhaled steroids in children. *Clin Exp Allergy* 1997; 27: 995-1006.
- 25-Fox GF, Marsh MJ, Milner AD. Treatment of recurrent acute wheezing episodes in infancy with oral salbutamol and prednisolone. *Eur J Pediatr* 1996; 155(6): 512-516.
- 26-Pedersen S, O'Byrne PA. A comparison of the efficacy and safety of inhaled corticosteroids in asthma. *Allergy* 1997; 52 (390): 1-34.
- 27-Sano F, et al. Inhaled budesonide for the treatment of acute attacks of wheezing and dyspnea in children up to 24 months of age. *Allergy and Clinical Immunology* 1998; 101: 36.
- 28-Svedmyr J, Nyberg E, Thunqvist P, Asbrink-Nilsson E, Hedlin G. Prophylactic intermittent treatment with inhaled corticosteroids of asthma exacerbations due to airway infections in toddlers. *Acta Paediatr* 1999; 88(1): 42-47.
- 29-Wildhaber JH, Devadason SG, Hayden MJ, Eber E, Summers QA, LeSouef PN. Aerosol delivery to wheezy infants: a comparison between a nebulizer and two small volume spacers. *Pediatric Pulmonology* 1997; 23(3): 212-216.
- 30-Bousquet JJ, et al. Specific immunotherapy in asthma. *J Allergy Clin Immunol* 1990; 86: 292-306.
- 31-Bousquet JJ, et al. Specific immunotherapy. In: Barnes et al. *Asthma*. Vol. 2. Lipincott-Raven, 1997:1667-1682.

- 32-Abramson M, et al. Is allergen immunotherapy effective in asthma? A meta-analysis of randomised trials. *Am J Respir Crit Care Med* 1995; 151: 969-974.
- 33-Calvo M et al. Ten-year follow-up pediatric patients with allergic bronchospasm: evaluation of specific immunotherapy. *J Invest Allerg Clin Immunol* 1994; 4: 126-131.
- 34-International Consensus Report on Diagnosis and Management of Asthma. *Allergy* 1992; 47:1-61.
- 35-Airway inflammation in asthma. Part 2. *Am Rev Respir Dis* 1992; 145(2): S1-S58.
- 36-Baraniuk JN. Steroids in asthma: molecular mechanisms of glucocorticoid actions. Part 2. *J Allergy Clin Immunol* 1996; 97(1): 141-182.
- 37-Barnes P. Asthma therapy in the future. 1th edition. In: *Respiratory Medicine*, Butterworth - Heinemann Ltd., 1993: 72-87.
- 38-Pawels R. Future of anti-inflammatory therapy in asthma. *Allergy* 1995; 50(22): 27-31. ■

Qual a sua **opinião** sobre a nossa revista?

Nós queremos
manter aberto
este **intercâmbio**
com os **leitores**.

Envie sua opinião,
sugestão ou **crítica**.

Endereço para envio:
Editores Saúde & Qualidade de Vida
Pulmão RJ

Praça XV de Novembro, 34/4º andar
Centro - 20010-010 - Rio de Janeiro - RJ
E-mail: pulmaorj@vitro.com.br

Tratamento da criança com asma aguda grave: visão do intensivista

The treatment of a serious asthma attacks: intensive care

Werther Brunow de Carvalho*

RESUMO

O entendimento da fisiopatologia da asma aguda grave é importante na orientação das medicações a serem utilizadas na criança na sala de emergência e na U.T.I, assim como melhor orienta quanto ao manejo dos pacientes pediátricos que serão submetidos a ventilação mecânica.

O autor discute a conduta terapêutica nos pacientes em insuficiência respiratória aguda por asma.

ABSTRACT

The understanding of the physiopathology of the asthmatic status is very important to guide the physician in the right choice of the drugs to be used in emergency rooms and Intensive Care Unit for children

The author discuss the better therapeutic behavior for acute lung insufficient due to asthma in children.

Palavras-chaves: estudo de mal asmático, criança.

Key-words: status asthmaticus, children.

O entendimento da fisiopatologia da asma aguda é importante para a orientação da escolha das medicações a serem utilizadas e em relação ao manejo da ventilação pulmonar mecânica.

Para o tratamento do paciente com asma aguda grave, existe a necessidade de uma equipe (médicos, enfermeiras, fisioterapeutas) bem orga-

nizada, com experiência, que conheça e possua um bom treinamento em reanimação cardiorespiratória e seja orientada através de protocolos clínicos e terapêuticos.

Procure sempre manter o paciente calmo e cooperante, já que frequentemente a criança com asma aguda grave apresenta em sua história vári-

*Professor Livre Docente do Departamento de Pediatria da Universidade Federal de São Paulo/Escola Paulista de Medicina - UNIFESP-EPM, Responsável pela UCI Pediátrica do Hospital São Paulo, Chefe da UCI Pediátrica do Hospital Beneficência Portuguesa de São Paulo, Chefe da UCI Pediátrica do Hospital Santa Catarina de São Paulo e Chefe do Setor de Emergência do Hospital Neomater de São Bernardo do Campo.

Correspondência: Rua Maria da Grã, 333 – casa 16 - Condomínio American Village - Alto de Pinheiros – SP - CEP 05465-040
Email: wertherbru.dped@epm.br • Fone/fax: 5576 4288 / 3021-3949

Artigo recebido para publicação no dia 29/12/2000 e aceito no dia 02/02/2001, após revisão.

Quadro 1 - Indicadores de uma Obstrução Grave da Via Aérea com uma Provável Parada Cardiorespiratória.

»»» Alteração do nível de consciência

- Acidose ou hipóxia grave ($\text{PaCO}_2 < 60 \text{ mmHg}$ (8 kPa)). Pulso paradoxal $> 15 \text{ mmHg}$ (queda na pressão arterial sistólica durante a inspiração) Taquicardia, Taquipnéia
- Paciente sem condições de completar uma sentença em uma respiração
- Ausculta com murmúrio vesicular ausente
- Bradicardia
- Fadiga
- PaCO_2 normal ou elevado
- pH arterial baixo

as internações hospitalares, sendo que estas experiências talvez tenham sido negativas, podendo provocar medo e ansiedade que se soma à angústia do desconforto respiratório.

Parada Cardiorespiratória

O Quadro 1 enumera alguns sinais, sintomas e dados laboratoriais da iminência de uma parada cardiorespiratória durante o tratamento. Deve-se, inicialmente, fazer a intubação e ventilação com oxigênio a 100% juntamente com as compressões cardíacas externas. A adrenalina é a droga de primeira escolha, devendo ser fornecida por via intravenosa ou intra-óssea: (1ª dose de 0,01 mg/Kg; 2ª dose 0,1 a 0,2 mg/Kg 3-5 minutos após a 1ª dose) ou intratraqueal (1ª dose de 0,1 mg/Kg até que ocorram movimentos cardíacos espontâneos).

Terapêutica Farmacológica

Os agentes de primeira linha no tratamento da asma aguda são o oxigênio, os beta-agonistas e os corticosteróides. Os agentes de segunda linha incluem os anticolinérgicos, teofilina, sulfato de magnésio e a utilização da mistura hélio-oxigênio.

Oxigênio

Sabendo-se que o defeito primário na oxigenação é a alteração na relação ventilação/perfusão (VQ), deve-se maximizar as concentrações de oxigênio inspirado (procure manter em níveis "não tóxicos" de até 50-60%) com uma adequação da PaO_2 e da saturação em níveis normais. A utilização de oxigênio protege o paciente da hipoxemia resultante da vasodilatação pulmonar induzida pelo beta-agonista e diminui a vasoconstrição induzida pela hipoxemia. A obtenção de níveis normais de PaO_2 também melhora a função diafragmática e protege contra as arritmias cardíacas.

Corticosteróides

Os corticosteróides, além de tratar a inflamação na via aérea, diminuem a produção de muco, potencializando o efeito dos agonistas beta adrenérgicos e diminuem a taquifilaxia que pode ocorrer com estas drogas. Os corticosteróides representam atualmente a melhor terapêutica para interromper a espiral que piora a obstrução do fluxo aéreo. Entretanto, uma boa parcela dos pacientes que dá entrada no serviço de emergência, recebeu doses inadequadas de corticosteróides.

Desde que os corticóides têm um início de ação retardado, após 5 a 12 horas de uma injeção IV, eles devem ser dados precocemente e, de preferência, por via inalatória ou IV. Com base em dados atuais, eles são os agentes mais eficazes no controle da asma aguda, sendo que muitos casos de asma aguda grave resultam da falha no controle do processo inflamatório. Por causa da ação mineralocorticóide não-desejável, existe uma vantagem teórica na utilização de metilprednisolona comparativamente à hidrocortisona. Nós recomendamos a utilização de metilprednisolona IV (1-2 mg/kg/dose) até que o paciente melhore clinicamente quando, então, passamos a utilizar a via inalatória. O uso de corticóide por via inalatória (propionato de fluticasona, flunisolida ou budesonida) tem utilidade no paciente com asma aguda, além de ter um papel importante no controle da asma crônica.

Beta -2 Agonistas Específicos

Existe um consenso de que os agentes beta-2 agonistas são a principal arma no tratamento imediato do paciente com asma aguda grave. Na nossa unidade, a inalação contínua ou intermitente, a curtos intervalos, de fenoterol ou salbutamol tem sido utilizada como tratamento de primeira linha

na asma aguda grave, independente da idade da criança. Tem sido sugerido que a utilização precoce da inalação contínua pode reduzir ou prevenir a necessidade de internação em unidades de cuidados intensivos.

Quando utilizados por via IV, os beta-2 agonistas devem ser dados por meio de infusão contínua em uma dose que determine uma resposta máxima, sem efeitos colaterais significantes de acordo com o quadro 2.

Agentes Anticolinérgicos (Brometo de Ipratrópio)

O único broncodilatador anticolinérgico, antimuscarínico que está livre de efeitos tóxicos importantes e que tem sido extensivamente estudado em crianças é o brometo de ipratrópio. A dose adequada de ipratrópio, para todas as idades, varia de 40-80mg por nebulização. A utilização do brometo de ipratrópio em associação com beta agonistas tem uma aplicação clínica em crianças escolares com asma aguda grave. Nas crianças, a terapêutica combinada com beta-agonista diminui o tempo de tratamento no serviço de emergência e as doses necessárias de beta-agonista antes da alta para casa. Nas crianças chiadoras, o ipratrópio é o único broncodilatador que pode ser benéfico sem o risco de hipoxemia. O brometo de ipratrópio tem também melhorado a função de via aérea em pacientes com bronquite crônica e mucoviscidose.

Metilxantinas (Teofilina)

A utilização de teofilina em crianças fornece uma melhora clínica significativamente menor do

que a inalação dos beta-2 agonistas. A teofilina parece ser benéfica em alguns pacientes corticodependentes e com asma noturna. Ela é recomendada como um tratamento adicional ou alternativo nos pacientes com asma leve, moderada ou grave que não respondem à terapêutica de primeira linha. É muito comum ocorrer erro de dosagem em crianças abaixo de 1 ano de idade. As crianças acima de 1 ano de idade mostram um aumento progressivo do metabolismo da teofilina (Quadro 3).

Sulfato de Magnésio

A utilização de sulfato de magnésio IV tem demonstrado ter alguma eficácia quando utilizado no pronto atendimento, no tratamento da asma aguda moderada ou grave, podendo melhorar o fluxo da via aérea e diminuir as taxas de hospitalização. Um estudo recente também demonstrou que a utilização da nebulização de sulfato de magnésio sem beta-2 agonista tem um efeito broncodilatador significativo na asma aguda.

Mistura Hélio-Oxigênio (Heliox[®])

O efeito de diminuição da densidade com o emprego da mistura hélio-oxigênio é significativo apenas quando se empregam altas concentrações de hélio (70 – 80%). Em termos específicos, o heliox[®] diminui o gradiente de pressão para fluxo turbulento e converte parte deste fluxo em fluxo laminar. Recentemente, alguns autores observaram um aumento significativo no pico do fluxo expiratório e uma diminuição significativa no pulso paradoxal em pacientes com asma agu-

Quadro 2 - Drogas Beta Agonistas - Infusão Contínua

Droga	Dose Ataque	Manutenção	Dose Máxima
Salbutamol	10 ug/Kg/10 min	iniciar com 0,2 ug/Kg/min aumentar 0,1 ug/Kg/min	4 ug/Kg/min
Terbutalina	10 ug/Kg/10 min	aumentar 0,1 ug/Kg/min	4 ug/Kg/min
Isoproterenol (não utilizado atualmente)		iniciar com 0,1 ug/Kg/min aumentar 0,1 ug/Kg/min	1 ug/Kg/min

Manter até melhora clínica e laboratorial evidente. Suspende se FC > 200 bpm ou presença de alterações cardiocirculatórias

Quadro 3 - Dosagem de Aminofilina IV (80% de Teofilina)

IDADE	TAXA DE INFUSÃO
1 - 6 meses; 6 meses - 1 ano; 1 - 9 anos; 10 - 16 anos	0,5 mg/kg/hora; 1,0 mg/kg/hora; 1,5 mg/kg/hora; 1,2 mg/kg/hora

Objetivo: manter a concentração sérica de teofilina menor do que 15 mg/ml

DOSE DE ATAQUE

- » Se a concentração sérica da teofilina for desconhecida:
- » Se não recebeu aminofilina/teofilina previamente: - 6 mg/kg
- » Se recebeu aminofilina/teofilina previamente: -3 mg/kg
 - < 6 horas - aminofilina oral ou IV
 - < 12 horas - teofilina de liberação lenta

da grave após receberem a mistura hélio-oxigênio por um período de 15 minutos. Estes dados indicam a redução da resistência de vias aéreas inspiratória e expiratória, com a aplicação do gás podendo diminuir a fadiga muscular e servir como uma ponte para uma terapêutica efetiva com agentes antiinflamatórios / broncodilatadores.

Cetamina

A cetamina diminui a resistência de vias aéreas por um mecanismo não conhecido. Pode ser utilizada após a falha de terapêutica convencional maximizando a terapêutica broncodilatadora na dose de 1,0 - 2,5 mg/Kg/hora. Suas ações depressindo a função miocárdica, aumentando o fluxo sanguíneo cerebral e a pressão intracraniana limitam a sua utilização.

Halotano, Isoflurano e Enflurano

Todos eles presumivelmente causam broncodilatação por relaxamento da musculatura lisa do brônquio. Existem várias desvantagens teóricas na utilização destes agentes (depressão miocárdica, vasodilatação, depressão da função mucociliar, aumento do fluxo sanguíneo cerebral e da pressão intracraniana, atenuação da vasoconstrição pulmonar hipóxica, sem sensibilização do miocárdico, as catecolaminas).

Furosemida

Os resultados com a utilização de furosemida por via inalatória na dose de 0,1 a 1,0 mg/kg são muito variáveis. A furosemida bloqueia o efeito broncoconstritor de uma grande variedade de estímulos incluindo o exercício.

Agentes Mucolíticos

A N-acetilcisteína pode diminuir a viscosidade do muco, mas não há evidências de que qualquer mucolítico traga algum benefício na asma aguda grave, exceto talvez quando o paciente tenha uma grande quantidade de muco e esteja em ventilação pulmonar mecânica.

REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

- 1-Carvalho WB, Oliveira NF. Estado de mal asmático. In: Matsumoto T, Carvalho WB, Hirschheimer MR. Terapia Intensiva Pediátrica. 2ª ed. São Paulo, Atheneu 1997: 301-314.
- 2-Fink J, Dhand R: Bronchodilatador resuscitation in the emergency department part 2 of 2: Dosing strategies. Respir Care 2000, 45: 497-512.
- 3-Lin RY, Pesola GR, Bakalchuk L, Heyil GT, Dow AM, Tenenbaum C, Curry A, Westfal RE: Rapid improvement

- of peak flow in asthmatic patients treated with parenteral methylprednisolone in the emergency department: a randomized controlled study. *Ann Emerg Med* 1999, 33: 487-94.
- 4-Mangat HS, D'Souza GA, Jacob MS: Nebulized magnesium sulfate versus nebulized salbutamol in acute bronchial asthma: a clinical trial. *Eur Respir J* 1998, 12: 341-44.
- 5-McFadden Jr ER: Inhaled glucocorticoids in acute asthma. Therapeutic breakthrough or nonspecific effect. *Am J Respir Crit Care Med* 1998, 157: 677.
- 6-Nuhoglu Y, Daí A, Barlan IB, Basaran MM: Efficacy of aminophylline in the treatment of acute asthma exacerbation in children. *Ann Allergy Asthma Immunol* 1998, 80: 395-8.
- 7-Qureshi F, Pestian J, Davis P, Zaritsky A: Effect of nebulized ipratropium on hospitalization rates of children with asthma. *N Engl J Med* 1998, 339: 1030-5.
- 8-Volovitz B, Bentur L, Finkelstein Y, et al: Effectiveness and safety of inhaled corticosteroids in controlling acute asthma attacks in children who were treated in the emergency department: a controlled comparative study with oral prednisone. *J Allergy Clin Immunol* 1998, 102: 605-9.
- 9-Weber EJ, Levitt MA, Covington JK, Gambrioli E: Effects of continuously nebulized ipratropium bromide plus albuterol on emergency department length of stay and hospital admission rates in patients with acute bronchospasm. A randomized controlled trial. *Chest* 1999, 115: 937-44.
- 10-Yung M, South M: Randomised controlled trial of aminophylline for severe acute asthma. *Arch Dis Child* 1998, 79: 405-10.
- 11-Zorc JJ, Pusic MV, Ogborn CJ, Lebet R, Duggan AK: Ipratropium bromide added to asthma treatment in the pediatric emergency department. *Pediatrics* 1999, 103: 748-52. ■

Envie seu

**artigo
científico**

para publicação

em **PULMÃO RJ**

Endereço para envio:

**Editores Saúde & Qualidade de Vida
Pulmão RJ**

Praça XV de Novembro, 34/4º andar
Centro - 20010-010 - Rio de Janeiro - RJ

E-mail: pulmaorj@vitro.com.br

⊗ Seu artigo será avaliado por nosso Conselho Editorial.

Fibrose cística (Mucoviscidose)

Cystic fibrosis

Ludma Trotta Dallalana*, Francisco J. Caldeira Reis**,
Neiva Damaceno***, Tatiana Rozov****

RESUMO

A fibrose cística é a mais freqüente doença genética letal da população caucasiana. A doença, descrita em 1938, compromete diferentes sistemas do organismo e evolui de forma crônica e progressiva. Há um transporte anormal de íons através da membrana apical das células epiteliais exócrinas.

A apresentação clínica compreende a tríade clássica de: doença pulmonar crônica, insuficiência pancreática exócrina e níveis elevados de eletrólitos no suor. Desde a identificação da gen de FC em 1989, avanços têm sido feitos não só na patogênese como no diagnóstico e na terapêutica.

Os autores discutem o diagnóstico genético, as formas de apresentação clínica e terapêutica atualizada desta patologia fatal, cuja sobrevida tem aumentado significativamente nos últimos 30 anos.

ABSTRACT

Cystic Fibrosis (CF) is the most frequently seen lethal genetic disease of Caucasian populations. It was first described in 1938. The disease involves different systems with a chronic and progressive outcome. There is an abnormal transport of ions through the apical membrane of exocrine epithelial cells. The common clinical presentation is characterized by the classical triad of chronic obstructive pulmonary disease typically associated with *Staphylococcus aureus* and/or *Pseudomonas aeruginosa* infections; exocrine pancreatic insufficiency and its nutritional consequences; and abnormal sweat chloride level. Diagnosis confirmation requires a positive sweat test ($Cl > 60,0mEq/l$). Since identification of the gene and cystic fibrosis transmembrane conductance regulator (CFTR) in 1989, research has made advances and changed on the pathogenesis, diagnosis and therapeutic approaches.

DNA analyses, with demonstration of two mutations known to be associated with CF, is another diagnostic criterion (genetic diagnosis). With this new diagnostic criterion it is possible to found out CF cases with sweat test borderline or normal results and patients lacking some diagnostic criteria. CF remains a fatal disease, however, the prognosis for survival has improved dramatically over the past 30 years, with a progressively better life quality. Full recovery is the goal of genetic therapy to be achieved in the future.

Palavras-chaves: fibrose cística, mucoviscidose, doença pulmonar obstrutiva crônica na criança.

Key-words: cystic fibrosis, chronic obstructive disease children.

*Membro Consultor do Comitê de Doenças do Aparelho Respiratório da Sociedade de Pediatria do Estado do Rio de Janeiro. Ex-Chefe do Serviço de Mucoviscidose do Instituto Fernandes Figueiras da Fundação Oswaldo Cruz. Ex-Pesquisadora do CNPq. Ex-Member of The IPA (International Paediatric Association) Advisory Expert Panel of Cistic Fibrosis.

**Prof. Adjunto de Pediatria/Pneumologia Pediátrica da UFMG. Coordenador do Centro de Referência para Diagnóstico e Tratamento da Fibrose Cística do Hospital das Clínicas da UFMG.

***Profª. Assistente do Depto. de Pediatria/Pneumologia Infantil da Faculdade de Ciências Médicas da Santa Casa de Misericórdia de São Paulo.

****Profª. de pós-graduação do Departamento de Pediatria da Universidade Federal de São Paulo- Escola Paulista de Medicina. Livre Docente do Departamento de Pediatria da Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo.

Artigo recebido para publicação no dia 10/10/2000 e aceito no dia 09/02/2001, após revisão.

Considerações gerais

A fibrose cística ou mucoviscidose é doença genética, multissistêmica, de evolução crônica e progressiva, caracterizada pelo transporte anormal de íons através da membrana apical das células epiteliais.

Com quadros clínicos bastante variados, mimetizando diversas outras patologias, a FC foi reconhecida como entidade clínica isolada, somente em 1938, quando Dorothy Andersen⁽¹⁾, em autópsia de crianças que haviam tido em vida o diagnóstico de doença celíaca, evidenciou o comprometimento pancreático (aspecto cístico e fibrosado do pâncreas), demonstrando a existência de uma patologia até então desconhecida, a qual denominou fibrose cística do pâncreas, mais tarde abreviada para fibrose cística.

Farber⁽²⁾, em 1944, observando que as secreções mucosas desses pacientes eram excessivamente espessas e viscosas, difíceis de serem removidas, denominou-a "Mucoviscidose".

O caráter genético da doença e sua transmissão autossômica recessiva foram referidos por Andersen and Hodges⁽³⁾ em 1946. Entretanto, somente em 1985, o gene da FC foi localizado no braço longo do cromossoma 7⁽⁴⁾ e, em 1989, dois grupos de pesquisadores liderados por Tsui⁽⁵⁾, em Toronto, e Collins⁽⁶⁾, em Michigan, identificaram o gene e a proteína por ele codificada CFTR (*Cystic Fibrosis Transmembrane Conductance Regulation*) que constitui o canal do Cl.

A FC nos primeiros anos após o seu reconhecimento, devido à alta e precoce mortalidade, era referida apenas dentro do grupo pediátrico (até a década de 40 os pacientes não ultrapassavam os cinco anos de idade); atualmente, a sobrevida não só é maior, mas também de melhor qualidade, sendo a FC observada cada vez mais, entre adolescentes e adultos, atingindo mesmo em raros casos a faixa geriátrica.

A FC incide com grande frequência em todos os grupos da raça caucasiana (1:2000 a 1:3500 nascidos vivos), é rara entre negros (1:17.000 nascidos vivos) e mais rara ainda entre orientais (1:90.000 nascidos vivos). Calcula-se que 5% da população caucasiana carregue este gene anormal (heterozigotos).

Acomete com maior frequência indivíduos do sexo masculino; estes também apresentam uma sobrevida um pouco maior que o feminino.

Cutting G R.⁽⁷⁾ cita que, nos Estados Unidos, a *Cystic Fibrosis Foundation National Patient*

Registry apresenta um total de 18.674 registros no ano de 1992 (referentes a 115 centros de FC credenciados, com 885 novos diagnósticos e 372 óbitos), e frisa que os sintomas respiratórios continuam sendo o principal sinal do diagnóstico. Cutting refere ainda que a epidemiologia da FC nos Estados Unidos é semelhante à da Europa caucasiana.

Em 1990, tiveram início o Registro Latino-americano de Fibrosis Quística (REGLAFQ)⁽⁸⁾ e o Registro Brasileiro de Fibrose Cística (REBRAM); o REGLAFQ com 888 registros (12 países), passando em 1995 para 1509 (16 países); o REBRAM com 204 registros, (12 estados) passando em 1995⁽⁹⁾ para 594 (9 estados).

Macri⁽¹⁰⁾ refere que o crescimento da população, na América Latina, tem sido muito rápido nesses últimos anos e essas cifras estão longe do esperado.

É importante frisar que, em 1969, no V Congresso Internacional de FC, foi sugerido que a FC, provavelmente, não era um problema na América Latina. Em 1992, entretanto, Martin R. Weibel⁽¹¹⁾ baseado no questionário anual da *International Cystic Fibrosis Association - ICF(M)A* - comparou os dados referentes à FC (anos 1988-1990) nos países em desenvolvimento (22 países, inclusive o Brasil) e nos países desenvolvidos (18 países), membros integrantes dessa associação, concluindo que, nos países em desenvolvimento 1 em 300.000 habitantes era afetado pela FC, enquanto que, nos desenvolvidos, as cifras eram de 21 em 300.000 habitantes. Ele acredita que há uma alta probabilidade de que tal significativa diferença em relação ao número de pacientes por 300.000 habitantes, isto é, a baixa prevalência nos países em desenvolvimento seja devido a um subdiagnóstico e baixa expectativa de vida e, não somente, a diferenças raciais. Ele cita como razões: (a) o pouco conhecimento da doença entre profissionais médicos, autoridades governamentais e o público em geral, (b) a falta de possibilidades para diagnóstico e tratamento, e (c) a situação social e econômica. Em nosso meio, dentre os diversos fatores contribuintes para a pequena detecção de casos, sobressai o fato de grande parte de nossa população não ter acesso ao "teste do suor".

Genética

Em 1985, o gene da fibrose cística foi localizado no cromossoma 7.

Quadro 1 - Mutações mais freqüentes que causam fibrose cística.

Mutação	Freqüência (%)	
	EE.UU	Brasil*
DF508	66,0	47,0
G542X	2,4	5,5
G551D	1,6	0,2
N1303K	1,3	2,6
W1282X	1,2	—
R533X	0,7	0,8
621+1G>T	0,7	—
1717-1G>T	0,6	—

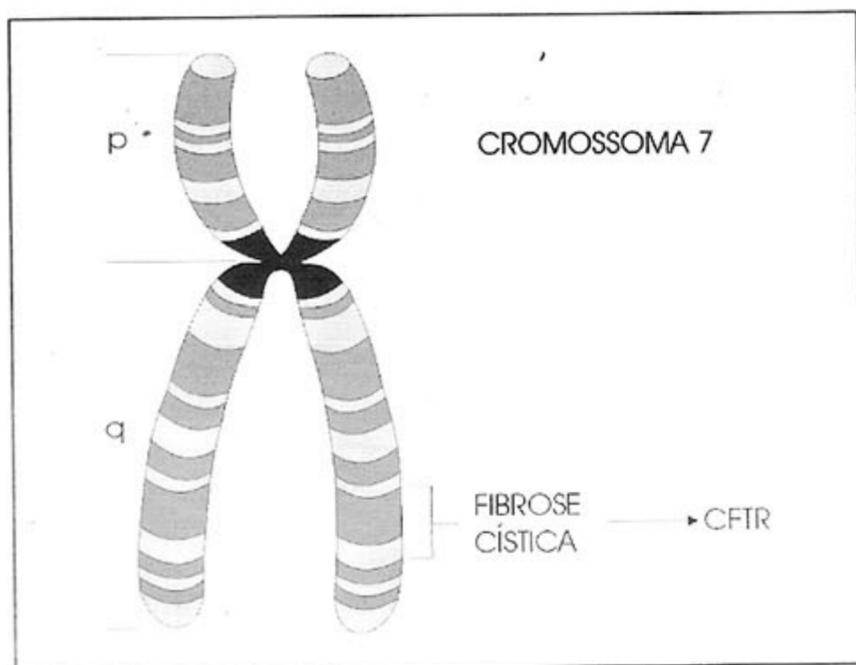
* Em pacientes caucásicos (Raskin et al, com. Pessoal, 1994).

Em três artigos publicados na *Science*, em 1989, cientistas de Toronto e Michigan descreveram seu isolamento, seqüência e mutação mais comuns no locus FC⁽⁵⁻¹²⁾.

O gene foi localizado através de extensa análise genética de famílias de pacientes com FC de muitos países, através de estudos de ligação, que são variações na seqüência do DNA e podem ser usadas para distinguir uma cópia de DNA de outra.

Com o gene delimitado por dois marcadores, Lap-Chee Tsui e Francis Collins et al., em 1989, utilizando técnicas de clonagem especiais:

Figura 1 - Localização do gene da fibrose cística no braço longo do cromossoma 7.



jumping e *walking* nos cromossomas, isolaram e mapearam o gene da FC no braço longo do cromossoma 7 (7q), locus 21-3⁽⁴⁾.

O gene da FC é grande, mais de 250.000 pares de base, com cerca de 250 quilobases (kb) de DNA genômico. O gene contém 27 exons representando cerca de 5% do DNA genômico, que codificam um RNAm transcrito de 6,5kb. Este RNAm é transcrito em uma proteína de 1480 aminoácidos denominada CFTR (*Cystic Fibrosis Transmembrane Conductance Regulator*).^(5,6)

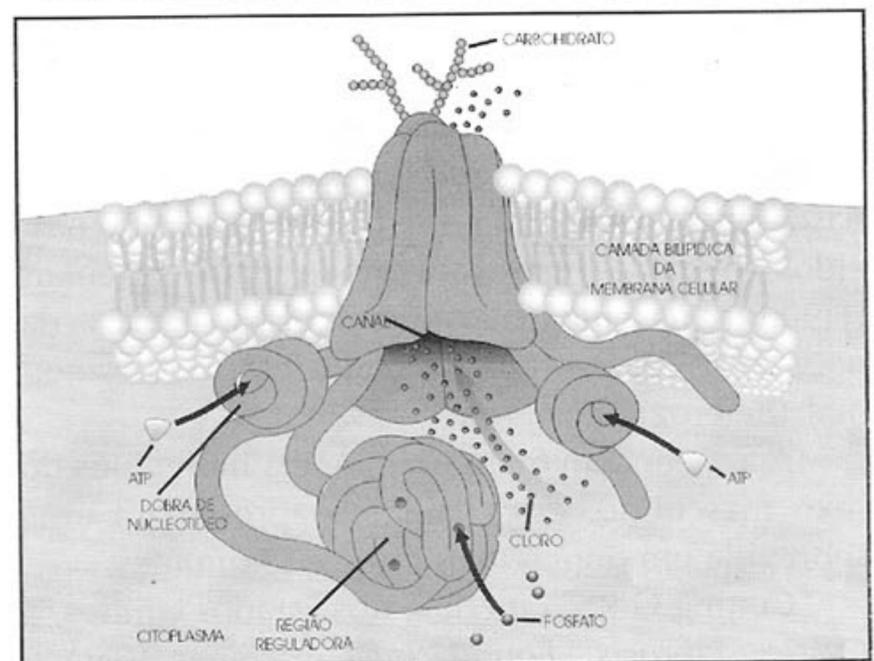
A expressão do gene da FC: a proteína CFTR está presente normalmente nas células epiteliais do trato respiratório, onde se transcreve em concentrações relativamente baixas. Os mais altos níveis de RNA são encontrados no pâncreas, glândulas salivares, glândulas sudoríparas, intestino e aparelho reprodutor.⁽⁷⁾

Uma deleção (falta) de três pares de bases, adenosina-timina-timina (ATT) foi identificada no exon 10 da proteína CFTR, o que resulta na perda de um único aminoácido, a fenilalanina na posição 508 da proteína. Esta mutação é denominada ΔF508; "Δ" significa supressão e "F", abreviação do aminoácido fenilalanina.

A mutação ΔF508 estava presente em cerca de 70% dos cromossomas FC, mas nunca nos normais; estes últimos foram definidos como cromossomos não FC em pais saudáveis de crianças com FC.⁽⁸⁾

Há uma grande variação na freqüência relativa da mutação ΔF508 entre regiões geográficas e populações diferentes. No norte da Europa e Amé-

Figura 2 - Representação esquemática da estrutura do CFTR e sua localização na camada bilipídica da membrana apical da célula epitelial (Welsh, Smith).



rica do Norte, atinge de 70 a 90% (Dinamarca), devido à origem anglo-saxônica, mas é muito menos freqüente na população mediterrânea, de origem latina, onde menos que 50% dos cromossomos de pacientes com FC apresentam esta mutação.⁽⁹⁾

A freqüência da mutação $\Delta F508$ foi estudada em 190 pacientes com FC caucasóides, de cinco diferentes estados do sul e sudeste brasileiros, encontrando-se presentes em 47% dos alelos examinados (49, 27, 44, 52, e 53%) em pacientes do RS, SC, PR, SP e MG, respectivamente.⁽¹⁰⁾

A CFTR contém doze regiões que atravessam a membrana (T1 a T12) e duas regiões de nucleotídeos (NBFs), propondo-se que os dois grupos que se fundem com a membrana sejam repetidos, hidrofóbicos e uma região hidrofílica que mostrou seqüência similar de nucleotídeos (NBFs) às proteínas de transporte ligadas às membranas. Os (NBFs) possuem sítios que ligam e clivam ATP, o que promove energia para o transporte.

A fenilalanina deletada na mutação mais comum ($\Delta F508$) fica no primeiro NBF, o qual mostra significativa homologia com outros nucleotídeos ligados à proteína.

Os dois grupos simétricos da proteína na membrana estão separados por uma região citoplasmática denominada de reguladora ou R. Essa região contém nove das dez seqüências conhecidas para fosforilação pela proteinoquinase A (PKA) e sete dos sítios de ligação para a proteinoquinase C (PKC).

Estudos recentes indicam que a CFTR é realmente um canal de cloro. As regiões transmembrana

hidrofóbicas formam um poro condutor de cloro e mutações de um aminoácido nesta região alteram a seletividade do íon cloro. A fosforilação da região R parece regular este canal de cloro⁽¹¹⁾. A CFTR, porém, parece apresentar outras funções, inclusive a regulação de canais de outras proteínas.

Quando se descreveu a mutação $\Delta F508$, pensava-se que seriam poucas as mutações no gene da FC. Entretanto, até o momento, já foram descritas mais de 850 mutações em todo o mundo através do Consórcio de Análise Genética da FC.

Não seria surpresa que as várias mutações na CFTR possam causar uma variedade enorme de manifestações clínicas, que, às vezes se superpõem. Uma lista das mutações mais freqüentes está relacionada no quadro 1⁽¹²⁾.

As mutações no gene da FC foram classificadas em quatro classes de problemas:

- »» síntese protéica defeituosa por alterarem o processamento do RNA;
- »» defeito de processamento ou trânsito intracelular da proteína (p.e.: $\Delta F508$);
- »» defeito na regulação dependente da fosforilação e/ou ATP, mas que pode transitar para a membrana apical;
- »» defeito na condução do cloro apesar da localização e quantidade normal da CFTR.

As mutações no gene da FC (genótipo) podem determinar o aparecimento ou não de deter-

Figura 3 - Representação esquemática da estrutura de revestimento das vias aéreas.

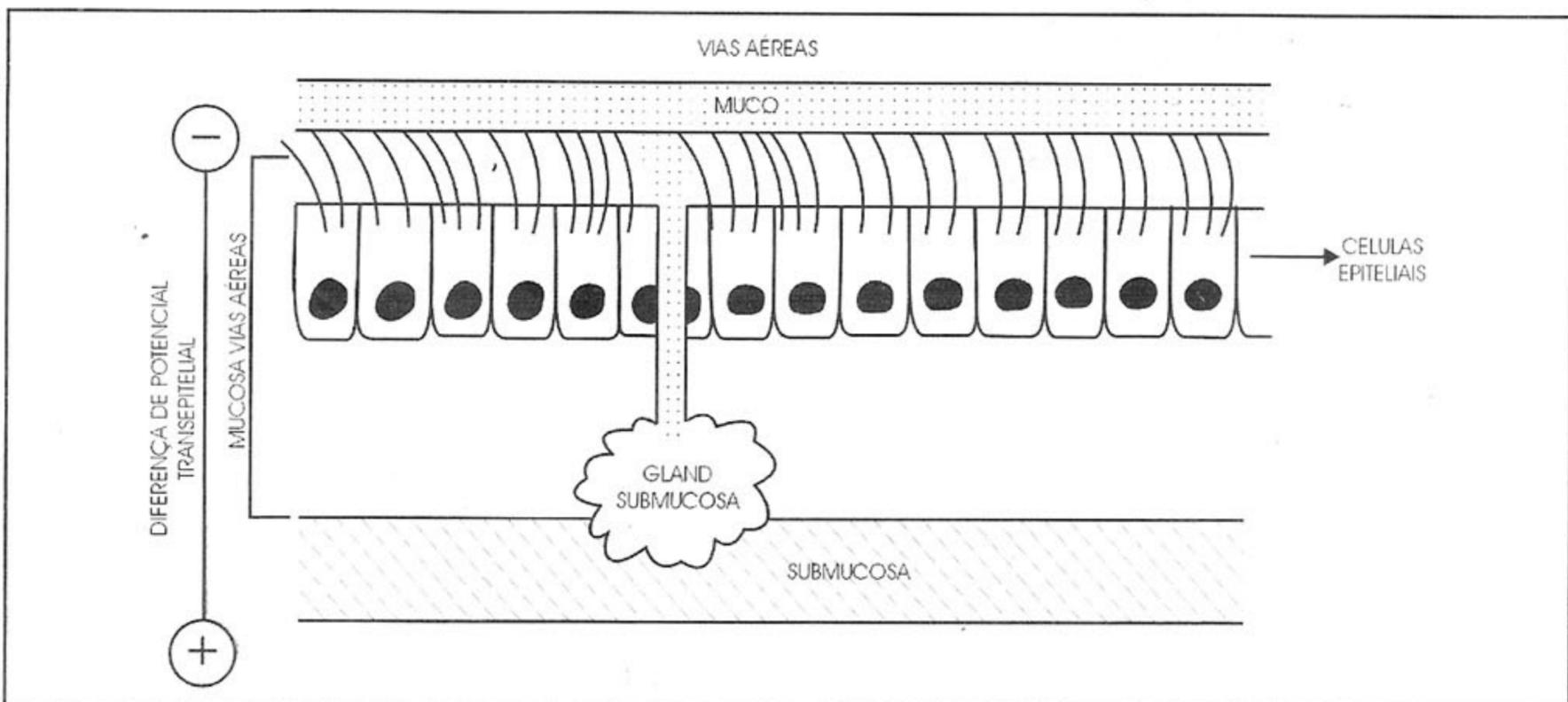


Figura 4 - Representação esquemática da célula epitelial das vias aéreas, evidenciando a falta de resposta do canal do cloro ao estímulo do AMPc. (Zack. M.).

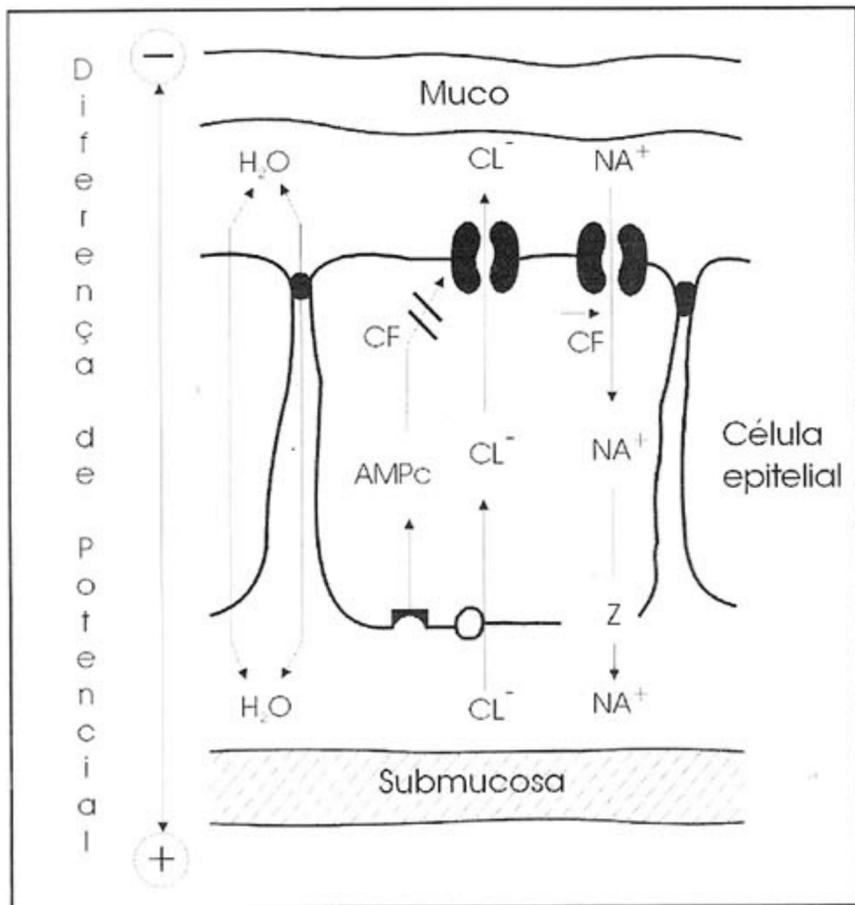


Figura 5 - Diferença de potencial nasal, antes (controle) e após aplicação de amiloride (Knowles et al.).

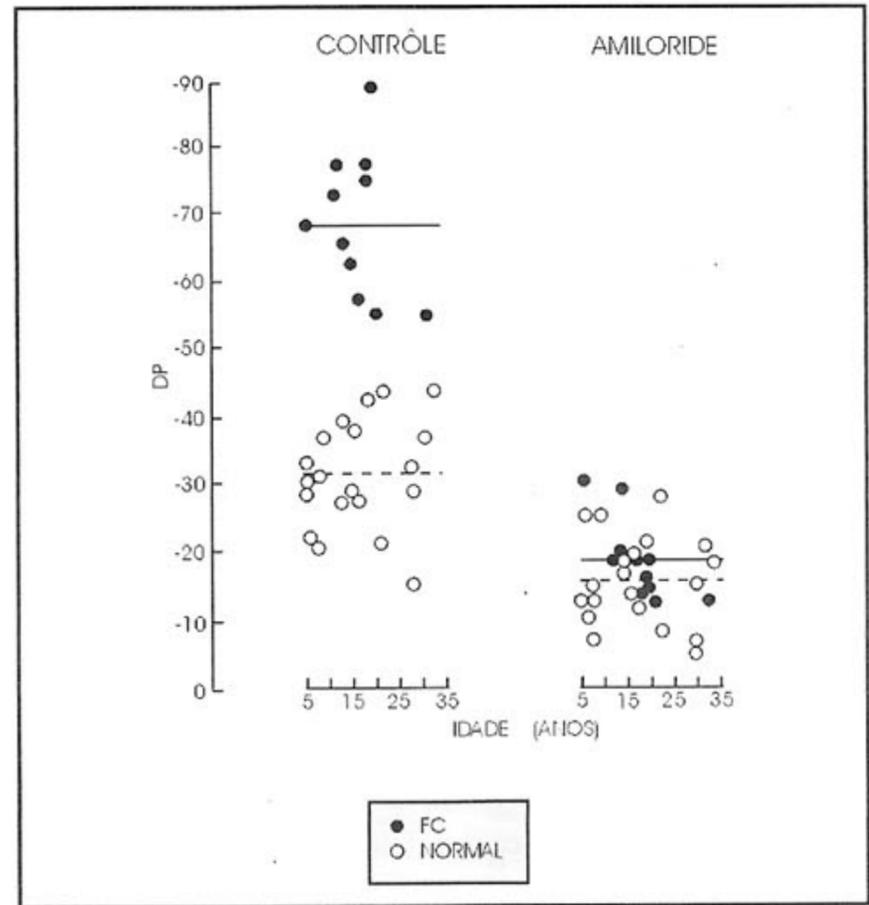
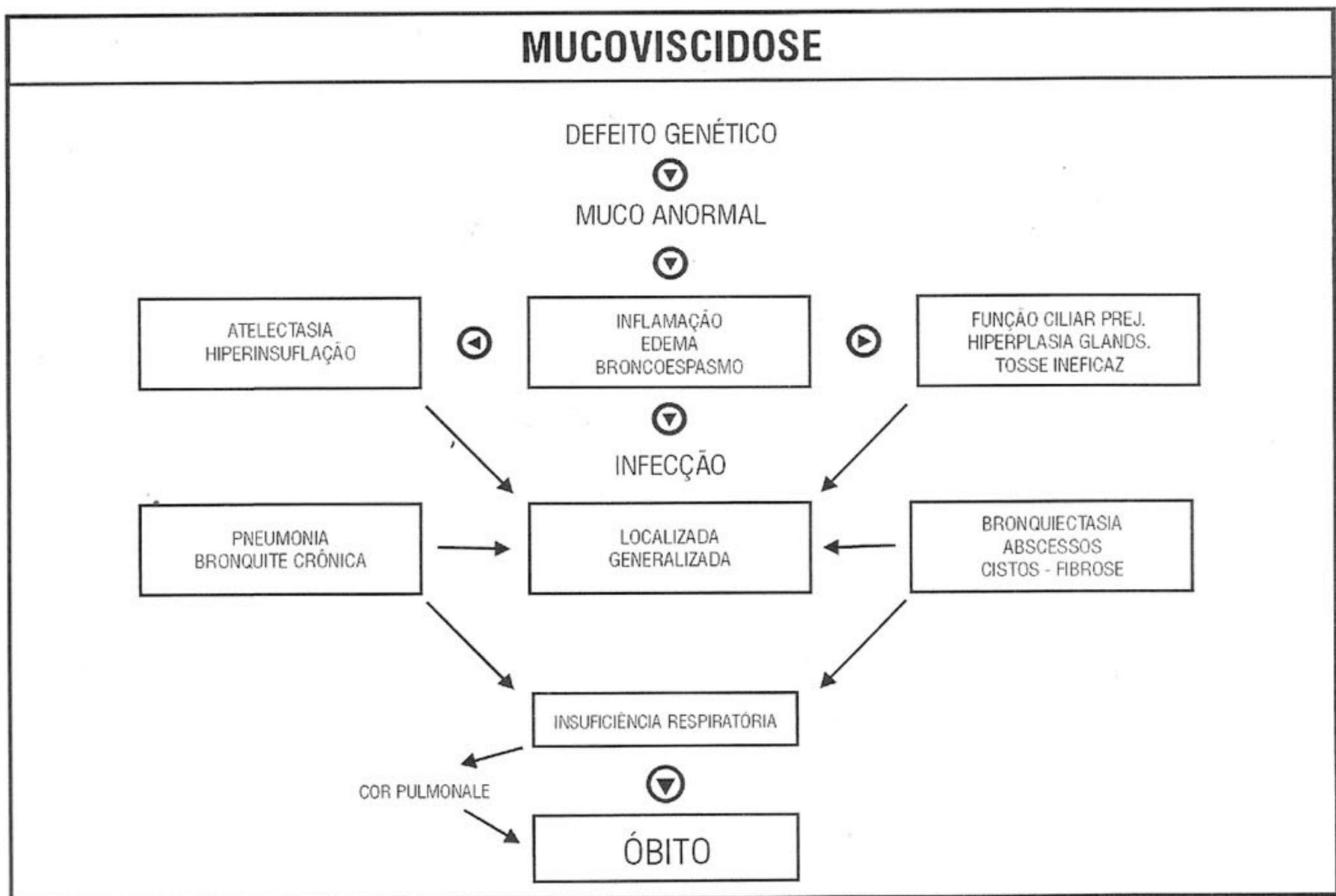


Figura 6 - Representação esquemática do círculo vicioso obstrução-infecção desencadeado pelo *Pseudomonas aeruginosa* na fibrose cística. Adaptado do "Guide to Diagnosis and Management of Cystic Fibrosis. Cystic Fibrosis Foundation".



minadas manifestações clínicas (fenótipo). Esta correlação genótipo/fenótipo tem sido objeto de estudos em vários países. Em relação à função pancreática, elas podem ser divididas em leves e graves.

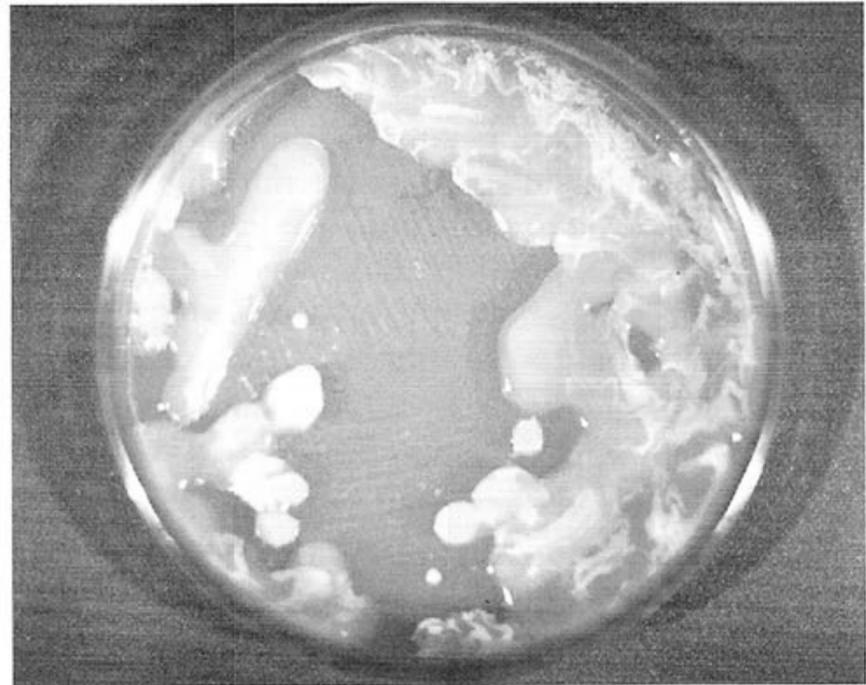
Fisiopatogenia

A FC é determinada por mutações de um gene que se localiza no braço longo do cromossoma 7 e se expressa nas células epiteliais (Figura 1).

Recentes trabalhos, após a identificação do gene, trouxeram, embora parcial, melhor conhecimento da fisiopatogenia da doença. O gene da FC codifica uma proteína (CFTR) que tem origem no núcleo das células epiteliais e migra para se localizar na membrana apical dessas células, indo constituir o canal do cloro (Figura 2).

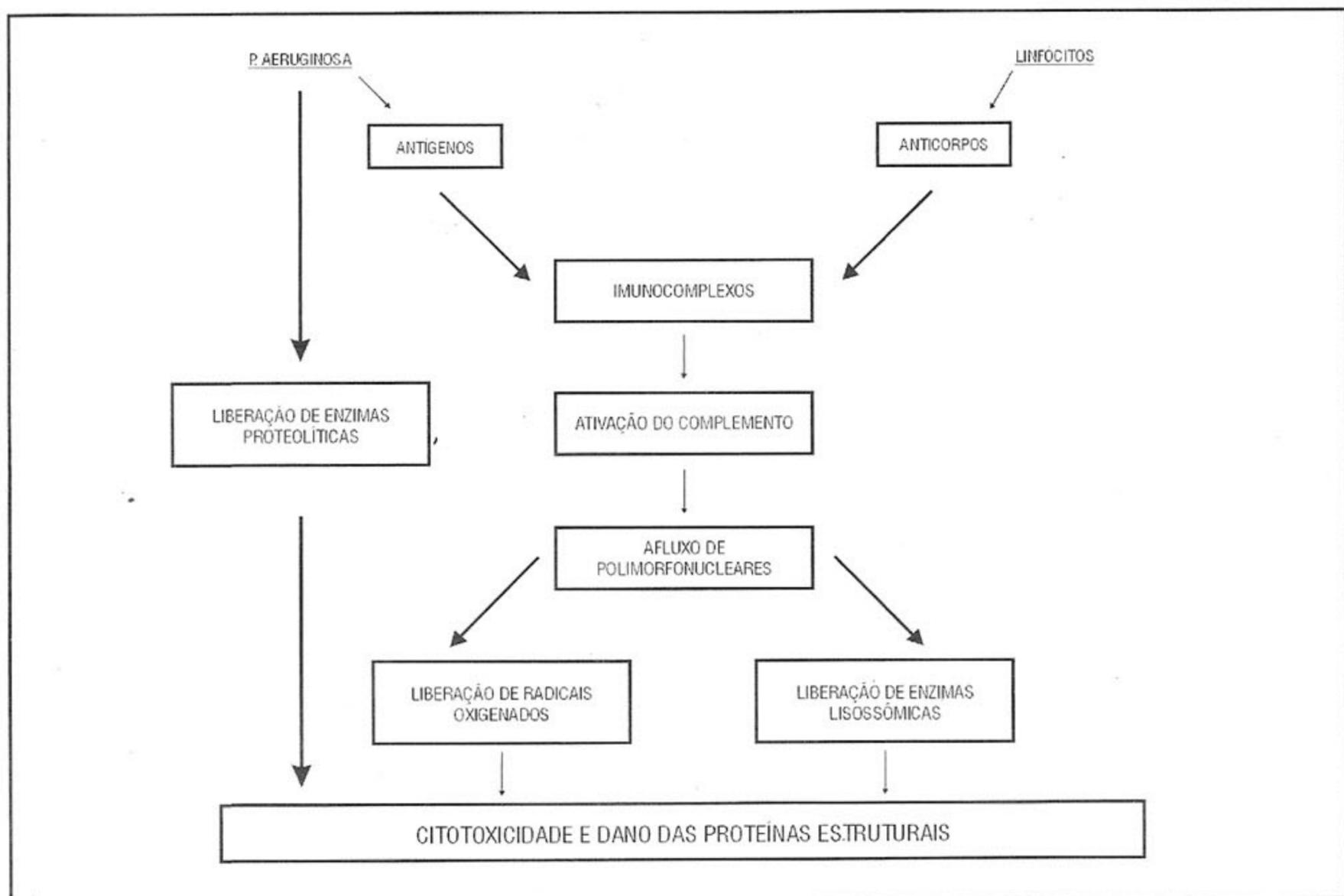
A disfunção da CFTR, determinando transporte anormal de Cl nas células epiteliais dos diversos setores comprometidos (trato respiratório, hepatobiliar, gastrointestinal, glândulas sudoríparas, pâncreas, e aparelho reprodutor), traz consequências

Figura 7 - Cultura do escarro de um paciente com fibrose cística evidenciando *Pseudomonas aeruginosa* (cepa mucóide e não mucóide).



fisiopatológicas que se acham na dependência da função exercida pelo tecido epitelial afetado, assumindo grande importância o comprometimento pulmonar, por ser o principal responsável pela morbidade e mortalidade desses pacientes.

Figura 8 - Representação esquemática do processo imunológico, desencadeado pelo *Pseudomonas aeruginosa*. Adaptado de Zach, M.S.



Fisiopatogenia pulmonar

As vias aéreas, forradas por células epiteliais ciliadas, transportam para cima uma fina camada de muco (camada gel), produzido por glândulas submucosas e por células especiais (*globet cells*) que se interpõem entre as células ciliadas. Os cílios batem em uma camada fluida: o líquido periciliar ou camada sol. Os determinantes do volume e composição do fluido periciliar e muco são as células epiteliais das vias aéreas, que transportam íons e criam forças elétricas facilitando o movimento da água através das paredes das vias aéreas (Figura 3).

Nas membranas citoplasmáticas existem organizações de moléculas (canais) ou partes de moléculas de membranas dispostas de modo que se abrem ou fecham em resposta a agentes, afetando a permeabilidade da célula⁽¹⁾. No epitélio das vias aéreas de indivíduos normais, o canal do cloro estimulado pelo AMPc ou pelo Ca ionóforo, se abre dando passagem ao íon Cl.

Nos indivíduos com FC a CFTR não responde ao estímulo do AMPc; somente os canais estimulados pelo Ca ionóforo funcionam normalmente dando saída ao íon, resultando em uma diminuição relativa da permeabilidade da membrana apical das células epiteliais ao íon Cl. Em consequência desse transporte anormal de Cl, há uma maior reabsorção de Na para manter o equilíbrio Cl/Na dentro da célula. Esta maior movimentação do Na carrega maior quantidade de água, produzindo desidratação do muco, tornando-o mais espesso e viscoso. O transporte de íons gera forças elétricas através da mucosa das vias aéreas, mantendo-se a luz sempre negativa (Figura 4).

Em 1981, Knowles et al⁽²⁾ referiram que o potencial elétrico negativo através da mucosa das vias aéreas nasais na FC (-60mV) era significativamente maior que o normal (-30,0mV) e que na presença de amiloride, um diurético que bloqueia a reabsorção epitelial do sódio, a diferença de potencial se tornava menor, apresentando-se idêntica à dos indivíduos sem FC. Este fato reafirma a hipótese de Boucher⁽³⁾ de que a excessiva reabsorção de Na é responsável pelo padrão anormal do muco na FC (Figura 5).

Assim, a doença pulmonar, iniciada pelo defeito genético (disfunção da CFTR) (Figura 6) determina produção de muco anormalmente espesso e viscoso⁽⁴⁾, difícil de ser removido, este, estagnando na árvore respiratória, desencadeia fenômenos obstrutivos. Processo inflamatório e edema tornam-se presentes, podendo em alguns casos sur-

gir broncoespasmo; áreas de atelectasia e hiperinsuflação se desenvolvem. As glândulas submucosas se hiperplasiam, aumentando sua capacidade secretora. A limpeza mucociliar fica prejudicada, a tosse torna-se ineficaz. O processo infeccioso crônico estimula a secreção mucosa agravando o processo obstrutivo; forma-se um círculo vicioso, difícil de ser interrompido. O resultado final deste círculo vicioso de obstrução e infecção crônica é: dano pulmonar irreversível, insuficiência respiratória e morte.

Os processos infecciosos na FC são determinados por um grupo restrito de microorganismos. O primeiro, invasor é o *Staphylococcus aureus*, seguindo-se o *Haemophilus influenzae* e mais cedo ou mais tarde, surge o *Pseudomonas aeruginosa* (PA) em sua forma não mucóide que posteriormente vai ser substituída ou associada à cepa mucóide. O mecanismo na interação hospedeiro-bactéria, responsável pela transformação *Pseudomonas aeruginosa* cepa não mucóide-cepas mucóide, não foi ainda completamente elucidado.

Pseudomonas aeruginosa (cepas mucóide) é raríssimamente encontrada em qualquer outra patologia, sua presença é praticamente patognômica de FC. Esta cepa mucóide assume um papel de primordial importância colonizando esses pacientes, apresentando exacerbações e acompanhando-os até o óbito. Cerca de 80 a 90% dos pacientes com FC desenvolvem infecção crônica por PA confinada aos pulmões, principal fator responsável pelas repetidas hospitalizações, declínio da função pulmonar e mortalidade precoce desses indivíduos (Figura 7).

Esta cepa produz copiosas quantidades de um exopolissacarídeo mucóide (alginate)⁽⁵⁾, que a envolve formando microcolônias (biofilm) constituindo uma importante barreira contra a atuação dos antibióticos, contribuindo para a persistência microbiana (Gerald B. Pier)⁽⁶⁾.

A resposta do hospedeiro à colonização é complexa. Diversos autores estudando imunologicamente esses pacientes levantaram a hipótese de uma reação de hipersensibilidade tipo III, servindo de ponte entre a infecção pela PA e o dano pulmonar⁽⁷⁾ (Figura 8).

O PA suprime os antígenos para a formação de imunocomplexos⁽⁷⁻⁸⁾, que podem ser detectados tanto no soro como no trato respiratório desses pacientes. Os imunocomplexos pela ativação da cascata do sistema do complemento, levam à produção de produtos quimiotáticos atraindo neutrófilos polimorfonucleares (PMN). O processo inflamatório na FC é caracterizado pelo excessivo afluxo de

PMN nas vias aéreas (nos estágios avançados da doença, cerca de 99% das células recuperadas dos pulmões pelo lavado traqueobrônquico, são polimorfonucleares)⁽⁶⁾. Embora os neutrófilos auxiliem no controle do processo infeccioso, quando presentes em quantidades excessivas, causam mais dano que bem, apresentam efeitos adversos múltiplos. Eles se infiltram e se degradam libertando DNA, que vai contribuir para o padrão anormal do muco, tornando-o ainda mais espesso e viscoso. Diversos estudos têm demonstrado que as exacerbações da infecção pulmonar na FC são acompanhadas de quantidades elevadas de DNA extracelular no escarro, mais de origem humana que bacteriana⁽⁹⁾. Nessa luta contra o PA, os PMN liberam, também, radicais oxigenados e proteases, incluindo elastase, determinando dano às paredes das vias aéreas, digerindo a elastina e outras estruturas proteicas, levando ao desenvolvimento de bronquiectasias. A produção de citocina e o acúmulo da elastase estão entre os muitos fatores perpetuando a resposta inflamatória. Há também na FC uma deficiência nas defesas pela clivagem das opsoninas e receptores necessários à fagocitose, contribuindo assim para o fenômeno da "fagocitose frustrada" que caracteriza o estado do pulmão na FC durante a infecção crônica pelo PA.

As bactérias e seus produtos também promovem a geração de quimoatraentes, principalmente IL8 e LTB4, que recrutam mais neutrófilos nas vias aéreas, estimulando o circulo vicioso de infecção-inflamação, que leva à destruição pulmonar.

Os pacientes com FC podem ser infectados com outros microorganismos. Em 1980, surgiu um importante agente da infecção pulmonar, a *Pseudomonas cepacea* (hoje designada como *Burkholderia cepacea*) caracterizada pela frequência crescente de isolamento em diferentes partes do mundo e a multirresistência aos diversos antibióticos. A infecção pela *Burkholderia cepacea* pode cursar com evolução fulminante, mas pode também, em alguns casos evoluir de forma benigna. Mais recentemente a *Xanthomonas maltophilia* está surgindo como um importante patógeno na FC.

Pilewski and Frizzeli⁽⁹⁾ referem que, embora o pulmão seja normal ao nascimento, anormalidades sutis na secreção do muco surgem muito cedo e podem representar o primeiro passo na patogênese da doença, e que a infecção bacteriana e inflamação das vias aéreas parecem ser o segundo e terceiro turno na patogênese da doença das vias aéreas na FC. Não há, entretanto, um consenso a respeito, continuando ainda questão aberta se o

que ocorre primeiro é a obstrução, infecção ou inflamação.

Konstan MW⁽¹⁰⁾ refere que observações recentes sugerem uma ligação direta entre o defeito básico, a disfunção da CFTR e a infecção e/ou inflamação. Recentemente, foi referido que as células epiteliais internalizam o PA via endocitose, com CFTR servindo como um receptor para essa bactéria. A internalização do PA, mediada pela CFTR, parece ser um componente chave da resistência inata de indivíduos saudáveis, para essa infecção pulmonar. Entretanto, para indivíduos a que faltam esse receptor, tais infecções não resolvidas, iniciam um círculo vicioso de crescimento bacteriano e inflamação. Acoplada com a imunidade inefetiva do hospedeiro, a infecção crônica pelo PA causa um declínio lento na função pulmonar, levando ao óbito antes dos 30 anos de idade devido à insuficiência respiratória.

Diversos autores têm demonstrado, na FC, uma estreita interrelação entre desnutrição e comprometimento pulmonar. Há um aumento das necessidades calóricas que, associado às perdas resultantes do comprometimento pancreático, intestinal e biliar, leva, pelo déficit energético, à perda de peso, que vai exercer influência sobre a musculatura e o parênquima pulmonar.

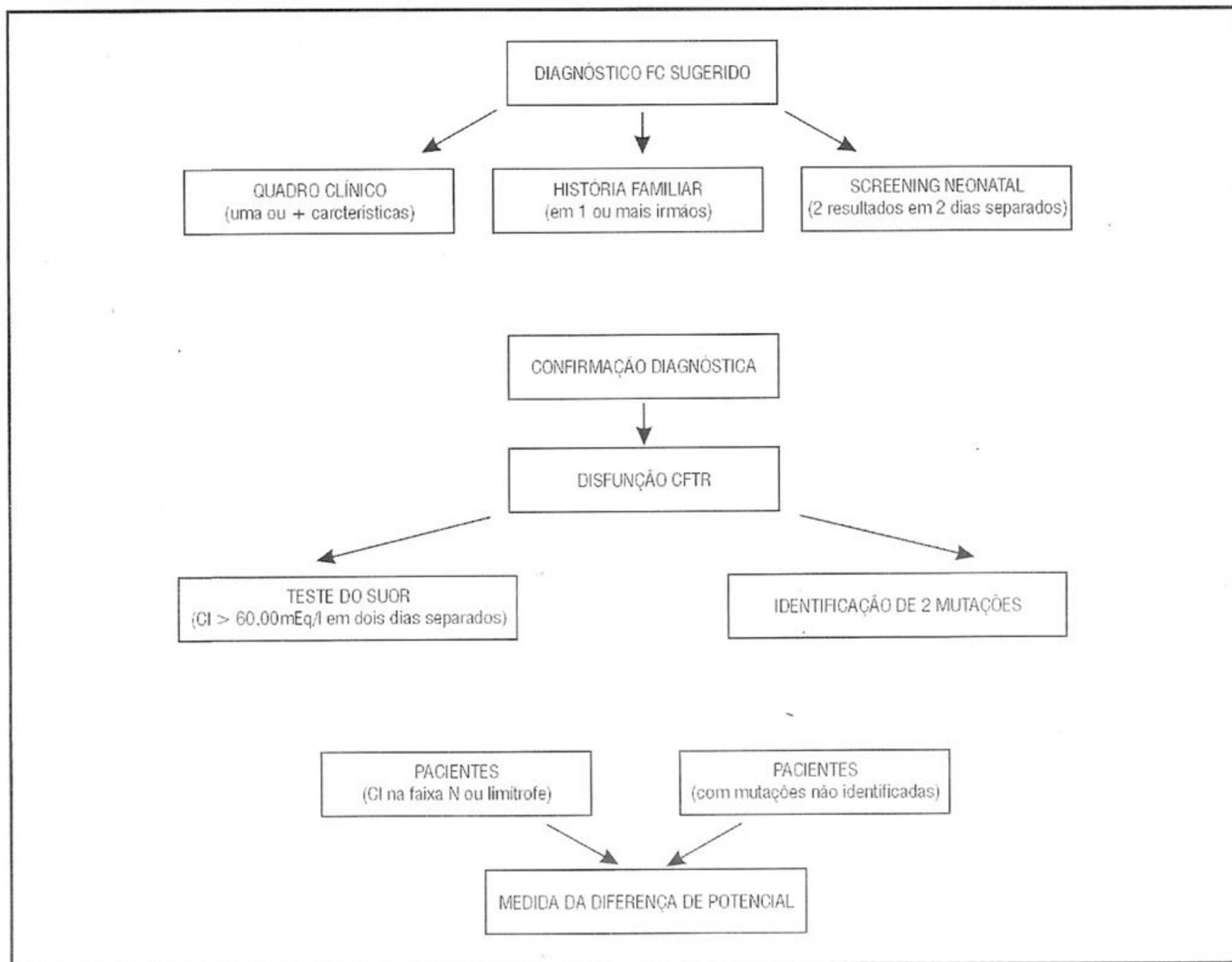
J. Navarro⁽¹¹⁾ acredita que o padrão anormal de ácidos graxos observado em pacientes com FC, (teores diminuídos de ac. linoléico e palmítico e elevados de ac. oleico, linoléico e palmitoléico), pode determinar um impacto na fisiopatologia da doença.

Assim, embora diversos mecanismos venham sendo referidos como contribuintes para o dano pulmonar desses pacientes, os conhecimentos sobre a fisiopatologia da FC são ainda parciais, necessitando de maiores esclarecimentos.

A FC foi pela primeira vez diagnosticada, em 1938, por Dorothy Andersen⁽¹⁾, ao demonstrar, em exame *post mortem*, o aspecto cístico e fibrosado do pâncreas, evidenciando a insuficiência pancreática em crianças que haviam sido erroneamente diagnosticadas como doença celíaca. A seguir, esse diagnóstico passou a ser suspeitado, em vida, pelo quadro de má absorção e confirmado por exames laboratoriais evidenciando a insuficiência pancreática.

Em 1953, Di Sant'Agnes e cols.⁽²⁾, demonstrando a anormalidade eletrolítica do suor desses pacientes (teores de Cl e Na acima de 60,0mEq/l) possibilitaram, através da realização do "teste do

Quadro 2 - Cystic Fibrosis Foundation (CFF) Consensus Panel



suor”, o diagnóstico de formas sem insuficiência pancreática (formas pulmonares “puras”) e formas mais frustas da doença. Este teste foi inicialmente realizado de forma inadequada, envolvendo o paciente em plástico para a coleta do suor, o que poderia, pela transpiração excessiva, desencadear desidratação grave, levando inclusive ao óbito.

Em 1959, Gibson e Cooke⁽³⁾ introduziram a técnica da iontoforese com pilocarpina (técnica inócua, que recolhe o suor de pequena área da pele após excitação local com pilocarpina) e que é, até hoje, a de escolha para a realização deste exame.

Em 1985, com a localização do gene da FC no braço longo do cromossoma 7⁽⁴⁾, teve início o diagnóstico genético, pela análise indireta do DNA (*linkage analise*), possibilitando o diagnóstico pré natal e de heterozigotos em indivíduos com história familiar de FC, desde que o DNA do

indivíduo afetado fosse disponível. Esta técnica foi abandonada em 1989, após a identificação do gene da FC e da proteína por ele codificada, CFTR⁽⁵⁾, passando o diagnóstico genético a ser realizado pela detecção direta das mutações do gene CFTR (através da reação em cadeia da polimerase). A detecção das mutações possibilitou o diagnóstico na população em geral, de casos ambíguos (teores de Cl e Na dentro da faixa suspeita ou da normalidade) e de indivíduos com quadro clínico incompleto, formas atípicas da doença. A mutação mais comum da CFTR ($\Delta F508$) não é a única a causar esta doença. O número crescente de mutações deste gene (já são conhecidas mais de 850 mutações)⁽⁶⁾ dificulta sobretudo o diagnóstico genético.

Assim sendo, o diagnóstico genético não pode substituir o diagnóstico convencional que, baseado na suspeita clínica e/ou história familiar

Quadro 3

Testes para avaliar o fenótipo FC
<ul style="list-style-type: none"> »» Função pancreática exócrina »» Microbiologia do trato respiratório »» Avaliação urogenital (da azoospermia obstrutiva)

de FC, e comprovado pelo "teste do suor", continua mantendo sua fundamental importância.

Screening neonatal da FC

Diferentes estratégias foram tentadas para uma triagem da FC no recém-nascido, sendo que o teste do B-M mecônio⁽⁷⁾ foi utilizado em diversos países, mas abandonado devido ao elevado número de falsos resultados.

Em 1979, Crossley et al⁽⁸⁾ demonstraram níveis elevados de tripsina imunorreativa no sangue de pacientes com FC (conseqüente ao refluxo na circulação, devido ao bloqueio dos ductos pancreáticos), e que esta análise poderia ser utilizada para um *screening* neonatal. Os teores da tripsina imunorreativa se apresentam elevados (> 200n/ml – gota de sangue): deve-se repetir o exame com duas ou três semanas de vida (após um mês de idade os níveis caem, invalidando o exame).

Devido ao grande número de resultados falsos positivos, este exame tem utilidade apenas como triagem, devendo o diagnóstico ser confirmado pela detecção das mutações ou pelo "teste do suor".

O diagnóstico neonatal da FC está sendo estabelecido com frequência aumentada devido à inclusão de testes para FC no *screening* neonatal rotineiro realizado na gota de sangue (teste de Guthrie ou teste do pezinho)⁽⁹⁾.

Diagnóstico pré-natal

Inicialmente, realizado pela dosagem de enzimas intestinais (peptidases ou fosfatase alcalina) no líquido amniótico ou na cultura de células das microvilosidade coriônicas, em fase tardia da gestação, em famílias de alto risco⁽¹⁰⁾. Em 1985, passou a ser realizado pela análise indireta (*linkage analise*); utilizando marcadores de DNA permitiu, com base na detecção de duas mutações, o diagnóstico precoce no período pré-natal,

assim como o diagnóstico pré-concepcional, em famílias de alto risco. Em 1995 Liu J, et al⁽¹¹⁾ publicaram o primeiro caso de diagnóstico pré-implantação na FC.

Em 1986, *The Consensus Conference Program - Cystic Fibrosis Foundation* reconhecendo a complexidade do problema do diagnóstico da FC, estabeleceu um consenso⁽¹²⁾, publicado em 1998, no qual o diagnóstico da FC deve ser expandido para incluir a identificação das mutações da CFTR e as propriedades anormais do epitélio nasal, em adição ao "teste do suor".

Assim, de acordo com o consenso, o diagnóstico da FC (Quadro 2) deve ser baseado em: (a) presença de uma ou mais características clínicas (fenótipicas), e/ou (b) história de FC em um irmão e/ou (c) resultado positivo do teste *screening neonatal*; e comprovado pela evidência laboratorial de anormalidade da CFTR, que é documentada por: (a) concentrações elevadas de Cl no suor ou (b) identificação de mutações conhecidas da CFTR que causem FC ou (c) demonstração *in vivo* das anormalidades características do transporte de íons através do epitélio nasal (diferença de potencial aumentada).

Referem, como testes para avaliação do fenótipo do paciente (Quadro 3):

- a) avaliação da insuficiência pancreática
- b) microbiologia do trato respiratório
- c) avaliação urogenital

Em nosso meio não se realiza rotineiramente o *screening neonatal* para FC (pelo "teste do pezinho" se faz a triagem apenas da fenilcetonúria e do hipotireoidismo) nos serviços públicos; a avaliação da diferença de potencial no epitélio das vias aéreas também não é ainda executada entre nós, e a detecção das mutações da CFTR, embora realizada em alguns Serviços de Genética, ainda é de difícil acesso.

Assim sendo, em nosso meio, como em diversos outros países, o critério utilizado para o diagnóstico da FC continua sendo o critério convencional.

Diagnóstico convencional

O primeiro e grande passo para o diagnóstico da fibrose cística é a suspeita clínica.

Em decorrência de suas numerosas manifestações clínicas, das variações no grau de comprometimento dos diversos órgãos e sistemas glandulares afetados, da seqüência e severidade dos sintomas,

Figura 9 - Fase inicial do comprometimento pulmonar - Atelectasia de LSD.

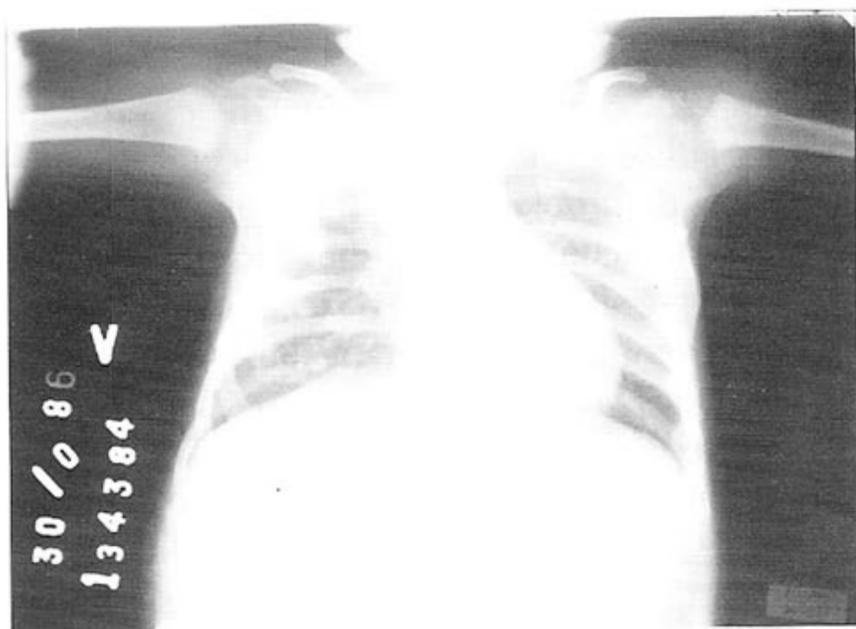
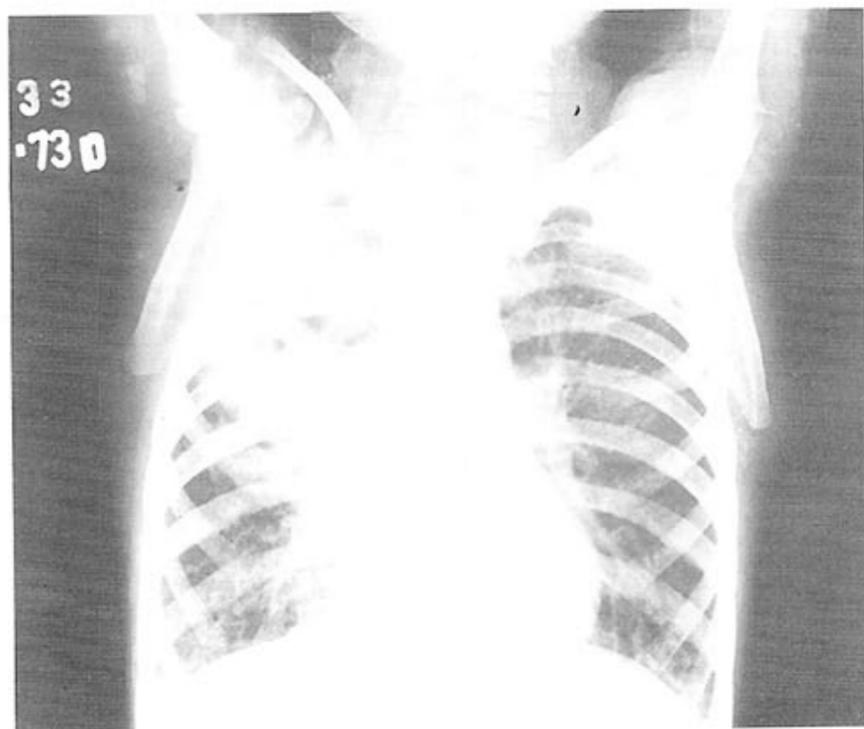


Figura 10 - Comprometimento pulmonar avançado Corpulmonale - bronquiectasias.



Figura 11 - Destruição pulmonar com bronquiectasias saculares e condensações de permeio.



são diversas as oportunidades nas quais devemos levantar essa hipótese.

Essa suspeita é formulada frente a um paciente apresentando associação de sintomas e sinais relacionados aos aparelhos respiratório e digestivo. Entretanto, estando presente apenas sintomatologia respiratória ou digestiva, como ocorre nas formas pulmonares "puras" ou digestivas "puras", ou mesmo na forma mista ou clássica em sua fase inicial, em que as manifestações pulmonares, como as digestivas, podem surgir mais tardiamente (na adolescência ou mesmo na idade adulta), o reconhecimento da doença torna-se mais difícil, sendo o diagnóstico por vezes retardado ou não formulado.

O diagnóstico da FC deve também ser considerado na ausência de quadro clínicos. Os irmãos de paciente com FC, mesmo sendo assintomáticos, devem ser submetidos ao teste do suor; meio-irmão tem também um risco aumentado de apresentar a doença comparado com a população geral.

Recentemente, com a identificação do gene da FC, o espectro clínico vem se expandindo muito, revelando casos atípicos, onde o teste do suor se situa na faixa limítrofe ou da normalidade, trazendo maiores dificuldades para o diagnóstico.

Para confirmarmos a doença, depois de levantada a suspeita clínica, recorreremos ao critério de Di Sant'Agnese, que nos dá os seguintes itens:

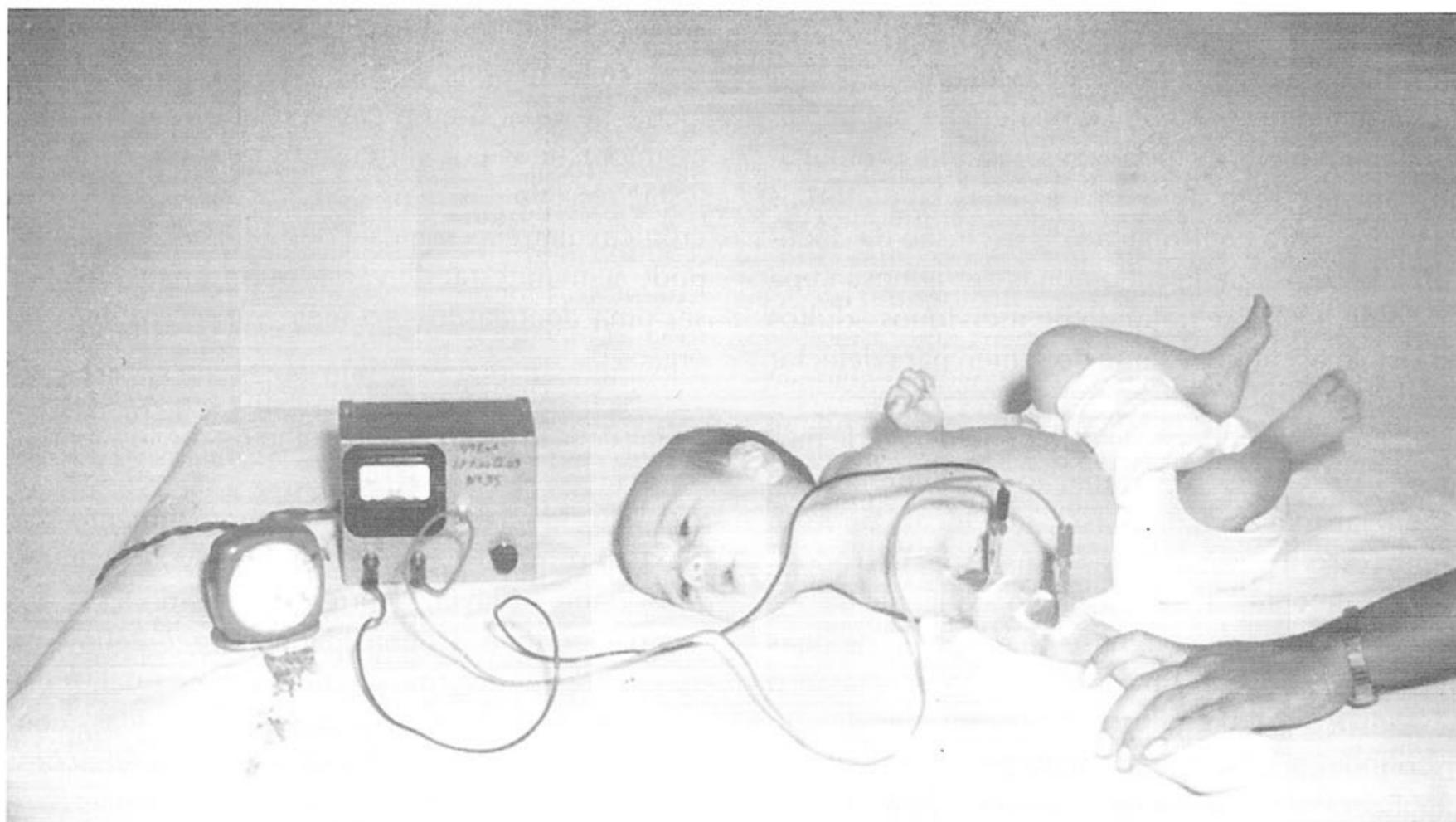
- >>> insuficiência pancreática;
- >>> comprometimento pulmonar;
- >>> história familiar;
- >>> anormalidade eletrolítica do suor.

Com dois desses itens, já podemos confirmar a doença. Assim, no grupo pediátrico, um teste do suor revelando anormalidade eletrolítica do suor (teores de Cl e Na acima de 60,0mEq/l), acompanhado de um dos outros itens já nos permite diagnosticar a doença. Em se tratando de adultos (cerca de 35% dos adultos normais apresentam teores de eletrólitos no suor acima de 60,0mEq/l), a confirmação se dá com teores acima de 80,0mEq/l.

a) *Insuficiência pancreática*

Para comprovação laboratorial da insuficiência pancreática, podem ser utilizados vários testes diretos e indiretos. Entretanto, são provas muito trabalhosas e desconfortáveis para o paciente, sendo por isso relegadas a segundo plano, lançando-se mão delas apenas nos casos de mais difícil diagnóstico.

Figura 12 - Teste do suor (fase de excitação das glândulas sudoríparas).



No entanto, a pesquisa da gordura fecal pelo Sudan III, a dosagem da gordura pelo esteatócrito ou pelo método de Van de Kamer, sendo de mais simples execução, são comumente utilizadas para evidenciar a esteatorréia.

b) Comprometimento pulmonar

Pode ser comprovado pelo exame radiológico. Não são imagens típicas, mas, às vezes, são muito sugestivas, levando o radiologista a interrogar a doença.

A radiografia normal dos pulmões não afasta este diagnóstico, surgindo as imagens sugestivas com o progredir da doença (Figuras 9, 10, 11).

Inicialmente, o quadro pulmonar obstrutivo crônico se traduz, por espessamento peribrônquico e áreas de hiperinsuflação pulmonar, difusas ou localizadas, que não cedem com o tratamento clínico. A obstrução pelo muco anormal determina o aparecimento de atelectasias, a hiperaeração torna-se mais acentuada. A evolução do quadro vai promovendo alterações irreversíveis, que caminham para bronquiectasias. Aparecem formações císticas, condensações e fibrose. A impactação mucóide é um dos aspectos mais sugestivos. A sinusite crônica é um achado freqüente. Pneumotórax e *cor pulmonale* podem ocorrer como complicações. Derrame pleural é raro.

As provas funcionais pulmonares fornecem informações quantitativas desse comprometimento, sendo entretanto, praticadas geralmente em crianças acima de cinco anos de idade.

c) História familiar

É de grande valor e comprovada pela anamnese revelando a presença de um irmão com FC.

d) Anormalidade eletrolítica do suor.

A anormalidade eletrolítica do suor se destaca na confirmação diagnóstica por estar presente em cerca de 98% dos casos e não ser observada em nenhuma outra patologia que se assemelhe clinicamente à fibrose cística. É comprovada pelo "teste do suor" demonstrando teores de Cl e Na acima de 60mEq/l (Figura 12).

Embora alguns autores preconizem a dosagem apenas do cloro, é importante realizar a dosagem de ambos os eletrólitos, pois como são executadas por métodos diferentes, uma serve de controle da outra (as diferenças entre os teores de Cl e Na não devem ser maiores que 20mEq/l).

Os teores de Cl ou Na não devem ultrapassar 160,0mEq/l. Caso isso ocorra, deve-se repetir o exame, pois há alguma causa de erro. A quantidade de suor recolhida, para uma dosagem adequada, não deve ser inferior a 75mg.

Nos casos em que o teste do suor é inconclusivo, não permite a detecção da doença, isto é, os teores de Cl e Na se situem dentro da faixa limítrofe ou suspeita (40,0–60,0 mEq/l) ou dentro da normalidade (<40,0mEq/l), além de um acompanhamento clínico por vezes bastante prolongado, lança-se mão de outros exames laboratoriais auxiliares para confirmação ou exclusão da doença: a) pesquisa de *Pseudomonas aeruginosa* cepa mucóide; b) em se tratando de indivíduos adultos do sexo masculino, exame do sêmen para detectar azoospermia obstrutiva.

Deve-se, também, recorrer à detecção de mutações da CFTR e à avaliação da diferença de potencial transepitelial nasal, nos locais onde se tem acesso a esses exames mais especializados.

Finalmente, a identificação do gene da FC permitiu, também, com base na detecção de duas mutações, o diagnóstico no período pré-natal, o diagnóstico pré-concepcional em famílias de alto risco e o diagnóstico pré-implantação⁽¹³⁾

Recentemente, foram relatados casos em que a ultra-sonografia rotineira do feto, revelando ecogenicidade intestinal, levou a suspeita de FC, sendo confirmado, em casos muito raros, o diagnóstico da doença pela detecção de mutações da CFTR.

Diagnóstico diferencial

As condições que mais facilmente se confundem com a FC, levando à solicitação do “teste do suor”, são caracterizadas por sintomatologia respiratória e/ou sintomas gastrintestinais. Referimos, a seguir, falsos diagnósticos que, após o “teste do suor”, foram corrigidos para fibrose cística:

Tuberculose pulmonar, coqueluche, asma brônquica, bronquiolite, alergia ou intolerância ao leite de vaca, estenose hipertrófica do piloro, hernia de hiato, invaginação intestinal, cardiopatia congênita, autismo.

Manifestações clínicas

Na maioria dos casos, o diagnóstico de FC é altamente sugerido pela presença de uma ou mais manifestações clínicas típicas da doença, seguida pela confirmação da concentração elevada de cloro no suor. Quase todos os pacientes apresentam doença respiratória crônica e, os adultos do sexo masculino, azoospermia obstrutiva. Aproximadamente 85% de todos os pacientes com FC têm insuficiência pancreática exócrina⁽⁴¹⁾.

Manifestações clínicas típicas

A FC se manifesta de uma maneira muito variável. Pode se apresentar já no período neonatal, mas também, pode vir a se manifestar mais tardiamente na vida. Alguns pacientes ficam totalmente assintomáticos por vários anos de vida. As manifestações clínicas mais comuns da FC são: tosse crônica, diarreia crônica e desnutrição; entretanto, pode se manifestar de várias outras maneiras; por ser uma doença que acomete vários sistemas ou órgãos⁽¹⁴⁾.

As manifestações clínicas podem ser classificadas de acordo com o aparelho ou órgãos acometidos:

»» **Aparelho respiratório:** O acometimento das vias respiratórias, que é progressivo e de intensidade variável, ocorre em mais de 95% dos pacientes e a intensidade do acometimento pulmonar determina o prognóstico final. A doença pulmonar e sinusal são crônicas, com períodos de reagudizações ou exacerbações: sinusites, bronquites, pneumonias e bronquioloectasias. A sintomatologia respiratória é geralmente constituída de tosse crônica persistente, excesso de produção de muco muito espesso e, muitas vezes, francamente purulento. Os sinais de obstrução brônquica podem ser evidenciados por sibilância e pelo aumento do diâmetro ântero-posterior do tórax, principalmente em lactentes. O comprometimento pulmonar é o aspecto mais crítico da FC. A melhor maneira de se diagnosticar e controlar os problemas respiratórios é pela radiografia de tórax. Inicialmente, pode ser normal mas, muito precocemente, apresentará sinais de hiperinsuflação pulmonar, associados ou não a sinais de obstrução completa dos brônquios, (colapsos ou atelectasias). Abscessos, cistos e sinais de destruição do parênquima (bronquiectasia sacular ou cística) ocorrem mais tardiamente. Podem ocorrer, também, pneumotórax espontâneo e fibrose pulmonar. Os lobos superiores e o médio são os mais freqüentemente acometidos. A imagem cardíaca fica diminuída pela hiperinsuflação pulmonar, mas, nas fases finais, com o *cor pulmonale* pode haver cardiomegalia e abaulamento do arco da pulmonar. Na radiografia dos seios da face o diagnóstico de sinusite está presente em mais de 90% dos pacientes. Menos de 10% dos pacientes apresentam manifestação de polipose nasal e/ou sinusal,

geralmente demonstráveis na tomografia computadorizada. Raramente, apresentam quadro de hemoptise maciça, geralmente em fases mais avançadas da doença.

- »» **Aparelho digestivo:** São várias as manifestações relacionadas ao aparelho digestivo. A mais importante e freqüente é a insuficiência exócrina do pâncreas (cerca de 85 % dos pacientes). Caracteriza-se por diarreia crônica, com evacuações de fezes volumosas, amarelo-palha, brilhantes, gordurosas e fétidas, com características de má absorção. Geralmente, são mais de cinco dejeções ao dia. Podem ser percebidos restos alimentares não digeridos nas fezes. A desnutrição se instala rapidamente pela perda de calorias e de proteínas através da má digestão alimentar, além do aumento das necessidades calóricas devido às infecções respiratórias de repetição, com grande aumento do esforço respiratório. O abdômen é globoso e flácido à palpação. Há hipotrofia muscular generalizada. No recém-nascido pode ocorrer íleo meconial. Outra manifestação precoce, no lactente, é o prolapso retal. Ocorre em 20 a 25% dos casos, estando relacionado com diarreia crônica, desnutrição e tosse intensa. Em 8 a 10% dos pacientes com FC, pode ocorrer uma manifestação muito grave que é a forma edematosa (hipoproteïnêmica). Geralmente, ocorre em lactente, muitas vezes faminto, mas que, pelo fato de apresentar diarreia crônica, recebe o diagnóstico inicial de alergia ao leite de vaca e, por isto, há introdução de leite de soja na dieta. Isto é suficiente para desencadear uma desnutrição aguda, geralmente acompanhada de anemia intensa.
- »» **Outros aparelhos:** Independentemente de apresentarem hipoxemia, quase todos os pacientes com FC apresentam dedos hipocráticos (em baqueta de tambor). Menos freqüentemente, ocorre uma ósteo-artropatia hipertrófica, provavelmente relacionada com fenômenos imunológicos crônicos no nível de grandes articulações. A esterilidade é outra manifestação marcante nos fibrocísticos: atinge mais de 95% dos homens e pelo menos 60% das mulheres.

As manifestações clínicas podem também ser analisadas de acordo com a idade de apresentação inicial:

- »» **Íleo meconial:** o íleo meconial (dificuldade de eliminação do mecônio, com sinais de obstrução intestinal, abdômen distendido, vômitos biliares ou fecalóides) é a apresentação mais precoce da FC, acometendo somente 15 a 20% dos pacientes. O diagnóstico pode ser feito intra-útero por meio de ultrasonografia e também já pode definir as complicações mais comuns do íleo que são: volvo, atresia jejunal ou ileal ou perfuração intestinal com peritonite meconial. O diagnóstico é feito pela radiografia simples de abdômen que mostra distensão abdominal acentuada, sem níveis hidro aéreos e uma aparência mosqueada, devida à mistura de ar e mecônio desidratado. A confirmação de FC é feita pelo teste de suor, desde que se consiga uma quantidade adequada de suor (> de 75mg) para a dosagem do cloro, que é difícil de se obter nesta faixa etária.
- »» **Icterícia neonatal prolongada:** A colestase neonatal é uma forma mais rara de manifestação da FC mas, em todo recém-nascido com icterícia colestática – obstrutiva – prolongada deve ser considerada a possibilidade de FC, devendo-se afastar inicialmente a possibilidade de atresia das vias biliares.
- »» **Tosse e/ou sibilância:** Tosse persistente ou sibilância, no primeiro mês de vida, deve levantar a suspeita de FC, embora se devam considerar as hipóteses de displasia broncopulmonar, bronquiolite viral aguda ou mesmo asma brônquica. Lactente chiador crônico ou com bronquiolite de repetição ou com bronquiopatia pós-viral ou paciente com asma de difícil controle, entram no diagnóstico diferencial de FC.
- »» **Diarreia e outras manifestações digestivas:** A diarreia é uma das manifestações clínicas mais precoces da FC. A caracterização de diarreia crônica ou de esteatorreia em lactentes é um pouco complicada pelo fato de o número de dejeções por dia poder variar muito: de nenhuma vez a mais de oito vezes ao dia, especialmente durante o período de amamentação.
- »» **Crescimento deficiente:** Um lactente que se alimenta com quantidade adequada ou mesmo exagerada de nutrientes e não consegue ganhar peso ou crescer se torna suspeito de ser portador de um problema de má absorção. A hipótese de má absorção de lípidos deve ser considerada.

Quadro 4: Tratamento da Doença Pulmonar em FC.

Alteração	Estratégia	Opções terapêuticas
CFTR mutante	Substituição por CFTR "normal"	Terapia gênica, substituição proteína/péptide
Transporte de Cl ⁻	Transporte Cl ⁻ via alternativa - A	UTP
Fluído periciliar R	Na ⁺ reabsorção R	Amiloride
Viscoelasticidade adesão A	Viscoelasticidade e adesão R	DNase, gelsolin, surfactante, N-acetil-cisteína
Clearance muco-ciliar R	Clearance A	Técnicas de clearance muco-ciliar (Fisioterapia, uso de Flutter)
Obstrução A	Obstrução R	Fisioterapia / broncodilatadores
Endobronquite crônica	Redução de colonização bacteriana	Vacinação, imunoterapia passiva, antibióticos
Inflamação	Redução da inflamação	Prednisona / dias alternados, ibuprofeno, antiproteases (alfa-1 IP, IPSL, anti-EN, péptides), pentoxifilina
Falência do órgão	Transplante	Duplo, coração e pulmão, ou simples sequencial, lobar bilateral

CFTR - proteína reguladora de condutância transmembrana; UTP - uridino trifosfato; alfa-1 IP - alfa-1 inibidor de proteases;

IPSL - inibidor de proteases secretadas pelo leucócito; anti-EN - anti elastase neutrofílica;

R - redução / reduzir; A - aumento / aumentar

In Moss RB. *Cystic fibrosis: pathogenesis, pulmonary infection, and treatment*. Clin Infect Dis 1995;21:839-51.

O aparecimento de desnutrição protéico calórica, na presença de oferta adequada de alimentos ou de lactente faminto, pode sugerir a presença de FC. A forma edematosa com anemia e hipoalbuminemia é a manifestação mais grave nesta faixa etária.

- »» **Suor salgado:** Mães mais perspicazes podem observar que o suor de seu filho é muito salgado ou, então, que se formam cristais de sal no rosto ou na frente da criança. A perda exagerada de eletrólitos pelo suor em regiões muito quentes pode causar desfalecimento ou síncope, podendo chegar a se manifestar com choque hipovolêmico.
- »» **Pneumonias de repetição:** Dois episódios de pneumonia, confirmados radiologicamente, em período curto de tempo como nos primeiros seis meses de vida já nos fazem suspeitar de pneumopatia crônica, situação em que se deve pensar na possibilidade de FC.
- »» **Outras manifestações raras e tardias:** Podem ocorrer ainda: cirrose hepática biliar focal, litíase biliar, hipertensão portal com esplenomegalia e varizes esofageanas, pancreatite crônica e diabetes melito. Equivalente do íleo meconial, que pode aparecer em qualquer época da vida, mas principalmente em crianças maiores de quatro anos de idade e adultos jovens, corresponde a uma obstrução intestinal, acompanhada de cólicas abdominais e constipação intestinal.

Manifestações clínicas atípicas

Quase 2% dos pacientes com FC apresentam manifestações clínicas atípicas:

- »» Doença pulmonar crônica mas, com suficiência pancreática e, concentração de cloretos no suor na faixa duvidosa (40 a 60mmol/L)⁽¹⁵⁾ ou mesmo normal (< 40mmol/L)⁽¹⁶⁾.
- »» Pacientes assintomáticos ou então com manifestações clínicas monossintomáticas, nas quais predomina um único aspecto clínico, assim como: distúrbios hidroeletrólíticos⁽¹⁷⁾, pancreatite crônica⁽¹⁸⁾, hepatopatia⁽¹⁹⁾, sinusite⁽²⁰⁾, azoospermia obstrutiva⁽²¹⁾ ou baixa estatura⁽²²⁾. Nestes casos, é importante tentar identificar as mutações genéticas da FC.

A FC pode também ser considerada na ausência de manifestações clínicas. Um indivíduo assintomático, com irmão portador de FC, tem 25% de chance de ter a doença. Este risco elevado justifica a execução do teste de suor nos irmãos de pacientes com FC, mesmo quando assintomáticos. Em algumas partes do mundo, o diagnóstico de FC é considerado no período neonatal (Tripsina Imuno Reativa (TIR): "teste do pezinho"). O diagnóstico pré-natal pode ser realizado ainda no útero, através de biópsia de vilosidade coriônica e análise das mutações da FC. O achado de duas mutações de FC é altamente específica, nesta situação.

Tratamento

Tratamento da doença pulmonar

Apesar da recente descoberta do gene da fibrose cística (FC) e das pesquisas relacionadas aos mecanismos fisiopatológicos envolvidos no genótipo/fenótipo da doença, o tratamento específico não é disponível ainda, mas abrem-se perspectivas para o futuro, com a terapia gênica.

Um tratamento vigoroso e contínuo deve ser programado, desde o diagnóstico, visando a profilaxia das infecções e das complicações, associado ao suporte psicológico e sócioeconômico do paciente e sua família.

As medidas terapêuticas devem ser individualizadas, considerando-se os aspectos clínicos e gravidade de cada caso, e orientadas num centro de FC, com abordagem multidisciplinar e uma equipe multiprofissional. A educação, a conscientização e a cooperação dos pais são importantes no tratamento precoce e correto do doente. A terapêutica precoce, eficaz e contínua, retarda a progressão das lesões pulmonares, particularmente nos lactentes, melhorando o prognóstico e a sobrevida.

Quanto à profilaxia geral, o esquema de vacinação rotineiro deve ser completado na época adequada, enfatizando a importância das vacinas antipertussis, antisarampo, antituberculose e, também, antiinfluenza. A imunoterapia passiva habitual deve ser adotada nos não vacinados, frente ao contato com as doenças infecciosas, com finalidade de impedir ou atenuar a infecção que poderia ser grave no lactente com FC.

Quanto ao programa terapêutico, alguns objetivos básicos devem ser propostos aos familiares e executados a longo prazo: vigilância do estado nutricional, medidas de alívio da obstrução brônquica, detecção precoce e controle das infecções, e vigilância das complicações pulmonares. A importância de bom estado nutricional sobre a função pulmonar foi enfatizada, em muitos estudos, e deve ser uma preocupação constante do pediatra que atende aos pacientes com FC^(51,52,53,54). A doença pulmonar do paciente FC poderá, no futuro próximo, receber uma abordagem terapêutica global, conforme esquematizado por Moss, 1995 (Quadro 4).

Desde o diagnóstico e independente do grau de comprometimento pulmonar, deve ser instituído um programa de cuidados diários a domicílio, com retornos mensais ou bimensais ao centro de FC onde será realizada a monitorização da função pulmonar e avaliação geral do paciente⁽⁶⁾. Este

programa, além de medidas fisioterápicas e farmacológicas, engloba uma atividade física espontânea, com exercícios próprios da idade, sem limitações de ordem externa, com treinamento regular em alguma modalidade de esporte, a critério da criança.

As medidas de fluidificação das secreções e uma higiene brônquica adequada, com técnicas fisioterápicas convencionais ou modernas, são importantes recursos terapêuticos e costumam ser orientados visando a independência e auto-suficiência do paciente. A fisioterapia torácica convencional deve ser realizada antes das refeições, de duas e quatro vezes ao dia, por 20-30 minutos/sessão, com ênfase nos segmentos mais comprometidos. Nos pacientes mais velhos, deve ser estimulada a técnica de autopercussão, drenagem postural combinada a manobras de tosse espontânea, uso de Flutter, técnicas da expiração forçada, técnicas de ciclo ativo de respiração e de relaxamento, correção de posturas e treinamento da musculatura inspiratória. Gondor e col. demonstraram que o uso de Flutter, por uma semana, é uma alternativa eficaz à fisioterapia respiratória convencional, realizada por duas semanas nos pacientes FC hospitalizados⁽⁷⁾. Konstan e col. relataram que o volume do escarro expectorado aumenta significativamente nos que usam Flutter em relação aos outros pacientes⁽⁸⁾.

Durante a inaloterapia, há deposição de água nas mucosas hidratando parcialmente as secreções. Além disso, é veiculada a medicação broncodilatadora, mucolítica e antibiótica. Atualmente, é dada preferência aos nebulizadores ultrasônicos, pela deposição de partículas de aerossol adequadas, entre 2-5 micra, na árvore brônquica. As inalações de mucolíticos e broncodilatadores devem ser administradas logo antes da fisioterapia, enquanto a medicação antibiótica é inalada, ao final da sessão, tendo assim maior chance de atingir as vias aéreas periféricas.

Dos mucolíticos, aproximadamente 7% dos pacientes nos EUA usam a N-acetil-cisteína, por via inalatória, nas complicações respiratórias (atelectasias, secreções retidas e impactação mucóide)⁽⁹⁾. DNase recombinante humana (dornase alfa) hidrólisa o DNA extracelular e reduz assim a viscosidade do muco. Estudos recentes⁽¹⁰⁾ mostram que a sua utilização regular é indicada em pacientes maiores de cinco anos, com CVF > 40%, por via inalatória, uma ou duas vezes ao dia, através de equipamento inalatório adequado,

com melhora da função pulmonar, diminuição do risco de exacerbações e de número de dias com antibioticoterapia EV, e está associada a poucos efeitos colaterais⁽¹¹⁾. Aproximadamente, 50% de pacientes com FC nos Estados Unidos utilizam a DNase, atualmente. Entretanto, nem todos se beneficiam igualmente, quando avaliados a longo prazo⁽¹²⁾. É importante, no futuro, avaliar seu uso nos lactentes e, também, a longo prazo, nos pacientes com CVF <40% do previsto. O gelsolin, atuando sobre actina liberada das células inflamatórias, reduz a viscosidade do escarro dos FC, e está entre as drogas mucolíticas em pesquisa⁽¹³⁾.

Os bloqueadores seletivos do transporte de sódio, inibindo sua excessiva reabsorção, no nível do epitélio brônquico, podem ter papel terapêutico importante. É o caso de amiloride, diurético que, aplicado por via inalatória, normaliza a diferença de potenciais transmembrana e melhora as propriedades reológicas do muco. Até agora, existem poucos estudos em pacientes pediátricos⁽¹⁴⁾. Por outro lado, as substâncias que atuam no transporte de cloro, como uridino 5'-trifosfato (UTP), estão sendo avaliadas como medicação potencial de futuro. A combinação de UTP com amiloride mostrou que há melhora do clearance mucociliar nos pacientes FC, devendo-se aguardar estudos da sua segurança em pacientes pediátricos⁽¹⁵⁾. Recentemente, uma nova estratégia foi tentada para ultrapassar o desbalanço iônico do epitélio respiratório, utilizando-se a inalação de solução salina hipertônica a 3%, a 6%⁽¹⁶⁾ e até 12%⁽¹⁷⁾. Foi observada melhora da função pulmonar durante o seu uso. Mas, a maior salinidade do fluido periciliar da via respiratória, reduzindo a atividade de beta-defensina-1, poderá eventualmente aumentar a colonização e infecção bacteriana⁽¹⁸⁾.

A "instabilidade de vias aéreas", resultante de vias aéreas centrais instáveis pela destruição, e de vias periféricas obstruídas pelo muco, torna o uso de broncodilatadores questionável, com respostas paradoxais nos pacientes. Assim, a sua utilização deve ser criteriosa, baseada nos resultados sequenciais dos testes de função pulmonar, individualmente⁽¹⁹⁾ ou, então, frente a uma resposta clínica significativa, nos pacientes FC e asma. O emprego irrestrito de medicação broncodilatadora oferece efeitos reduzidos⁽²⁰⁾ sobre o transporte mucociliar em alguns doentes, além de piorar o refluxo gastroesofágico, bastante comum. Acredita-se que nos lactentes, em que as vias aéreas e a

musculatura brônquica ainda estão relativamente preservadas, os broncodilatadores exercem sua ação, fato que poderá não ocorrer nas crianças mais velhas. Apesar disso, cerca de 85% dos pacientes fibrocísticos, adultos e crianças usam broncodilatadores, por via inalatória ou via oral, nos Estados Unidos⁽⁹⁾. Por outro lado, estudos recentes mostram que altas doses de salbutamol e brometo de ipratropio⁽²¹⁾, em pacientes estáveis, e de salmeterol⁽²²⁾, nos pacientes hospitalizados, melhoram a função pulmonar.

Quanto à antibioticoterapia, alguns princípios gerais devem ser seguidos durante o tratamento desses pacientes:

1. O diagnóstico bacteriológico sequencial das secreções das vias aéreas é fundamental, com perfil de sensibilidade aos antibióticos.
2. Os antibióticos usar, de preferência, os antibióticos bactericidas, em doses altas, especialmente calculadas, devido a farmacocinética peculiar, pela eliminação renal e não renal (via secreções brônquicas) aumentadas.
3. Preferir a combinação de antibióticos, ou então, o antibiótico com menor porcentagem de cepas resistentes.
4. A antibioticoterapia profilática deve ser, na medida do possível, evitada, mas com estreita vigilância das reagudizações.
5. As inalações de antibióticos são medida auxiliar na terapêutica EV anti-pseudomonas. Atuam na prevenção da colonização precoce e crônica das vias aéreas⁽²³⁾. Seu uso isolado deve ser monitorizado pelo risco de desenvolvimento da resistência⁽²⁴⁾.

Recentemente, foi observado que a administração intermitente de tobramicina inalada por 24 semanas, além de bem tolerada, proporcionou melhora da função pulmonar, diminuição da densidade de *P.aeruginosa* no escarro e redução do risco das hospitalizações⁽²⁵⁾.

S.aureus e *P.aeruginosa* (cepas mucóides e não mucóides) são os responsáveis pelas 60-70% das reagudizações nos portadores de FC e a terapêutica inicial deve ser dirigida contra esses dois agentes, enquanto são aguardados os resultados das culturas. Oxacilina, amicacina ou tobramicina e as cefalosporinas de terceira geração (ceftazidima) são as drogas freqüentemente usadas, segundo a sensibilidade dos microorganismos. Recentemente, novas drogas antiestafilocócicas (vancomocina e

teicoplanina) e as antipseudomonas (como meropenem) têm sido empregadas quando há resistência ou falta de resposta clínica. Ciprofloxacina por via oral, com ação antipseudomonas, está atualmente em uso no tratamento ambulatorial de pacientes FC, acima de dois anos de vida. As recomendações do Consenso Internacional⁽²⁶⁾ para o tratamento dos agentes infecciosos, isolados das secreções dos FC, são delineadas como segue:

1. *S. aureus* e *H. influenzae* devem ser erradicados, independentemente do quadro clínico vigente.
2. *P. aeruginosa* (cepa mucóide) é associada a uma resposta humoral pronunciada, e o aumento rápido dos títulos séricos de precipitinas anti-pseudomonas é indicativo de mau prognóstico.

Títulos de precipitinas, maiores que 2, significam infecção e não, apenas, colonização. A infecção aguda deve ser tratada com associação de um aminoglicosídeo e penicilina de espectro ampliado antipseudomonas ou cefalosporina de 3ª geração, por um período médio de 14 dias. Colonização crônica (persistência de microorganismo nas vias aéreas inferiores, por um período maior que 6 meses), aliada à resposta imunológica acentuada (títulos crescentes de precipitinas) e deterioração aparente do estado geral, devem ser agressivamente tratados, sem contar as reagudizações, quatro vezes ao ano, com objetivo de diminuir a população de *Pseudomonas spp.* intrapulmonar e melhorar a sobrevida do paciente. Recomenda-se, ainda, desde que exista infra-estrutura, que a terapêutica antibiótica EV seja administrada a nível domiciliar. Recentemente, essa terapêutica agressiva tem sido questionada pela dificuldade de reprodução de resultados, pela complexidade dos cuidados necessários aos pacientes e pelo alto custo de tratamento, nos países que não dispõem de recursos e de um sistema de saúde organizado⁽²⁷⁾. Atualmente, pesquisam-se terapêuticas, de preferência inalatórias pela sua segurança, e que possam manter a função pulmonar estável, erradicar a colonização inicial, tratar infecção aguda, prevenir a colonização crônica e diminuir o risco das hospitalizações⁽²⁸⁾. As intervenções antibióticas repetidas podem alterar significativamente o espectro de colonização bacteriana de um grupo de pacientes com FC, com emergência de cepas multi-resistentes e de novos patógenos como *P. cepacia*, existindo recomendações específicas para o seu

controle⁽²⁶⁾. Nessas situações, justifica-se inclusive a separação dos doentes, em ambulatórios distintos, para evitar colonização e infecção cruzada.

Evolutivamente, devem ser vigiados sinais de reagudização do quadro pulmonar, febre prolongada, persistência ou piora da infecção, hemoptise mais volumosa, aparecimento de novos infiltrados radiológicos, atelectasias, pneumotórax e sinais de insuficiência cardíaca, condições essas que indicam a hospitalização. Na insuficiência respiratória aguda, a ventilação assistida e a traqueostomia são em geral contraindicadas, a não ser em pacientes com doença leve/moderada ou naqueles, candidatos a transplante.

Na profilaxia da doença pulmonar, objetiva-se impedir a colonização precoce das vias aéreas, retardar a colonização crônica e atenuar a reação imunológica do hospedeiro frente aos germes patogênicos. As vacinas antipseudomonas iniciais, preparadas de extratos de "pool" de bactérias, não impediram a colonização do trato respiratório dos pacientes pela *P. aeruginosa*, existindo relato de evolução clínica muito pior, no grupo dos vacinados. As vacinas atuais são mais específicas e desenvolvidas contra pili, lipossacarídeo e alginato da *P. aeruginosa*⁽²⁹⁾. Cryz e col. utilizaram vacina contendo polissacarídeo O conjugado à toxina A da *P. aeruginosa* e demonstraram sua segurança e imunogenicidade, com resposta específica tipo IgG1, IgG2 e IgG4, além da IgA1 e IgA2 anti-LPS⁽²⁹⁾. Há também ensaios para desenvolver inibidores de síntese de alginato da *Pseudomonas spp.* ou inibidores sintéticos de elastase dos neutrófilos, todos ainda em experimentação. A imunoterapia passiva com gama-globulina hiperimune (ação da IgG-opsonina contra os antígenos solúveis de superfície da *P. aeruginosa* e neutralização dos exoprodutos e dos imunocomplexos) melhorou apenas transitoriamente a função pulmonar dos pacientes⁽³⁰⁾.

As drogas antiinflamatórias podem diminuir a resposta imune que, incapaz de promover a esterilização das vias aéreas, é prejudicial *in loco*, pela progressiva destruição do parênquima pulmonar. Drogas antiinflamatórias não hormonais (ibuprofen), usadas por 4 anos, em pacientes de 5 a 39 anos de idade, com doença pulmonar leve, retardaram a progressão das lesões pulmonares, não se relatando efeitos colaterais significativos, em relação ao grupo controle⁽³¹⁾.

O uso de corticoesteróides a longo prazo mostrou-se benéfico, em doença leve, em um estudo de 1985. Entretanto, na pesquisa multicêntrica

recente, doses altas de corticóides (2mg/kg/dia) foram associados aos importantes parafeitos, como intolerância a glicose, diabetes, retardo de crescimento e catarata, obrigando a interrupção do protocolo⁽³²⁾. Entretanto, demonstrou-se que, com 1mg/kg/dia em dias alternados, houve aumento significativo de CVF, nos primeiros seis meses de uso e que persistiu nos 4 anos da pesquisa. Simultaneamente, demonstrou-se uma redução de IgG sérica no grupo corticóide quando comparada ao grupo placebo⁽³²⁾. A conclusão foi que há claras evidências a favor do tratamento com prednisona, na dose de 1mg/kg/dia, em dias alternados, dos pacientes com doença pulmonar leve a moderada, colonizados com *P. aeruginosa*. O tratamento deve ser descontinuado se não se observar melhora significativa da função pulmonar em 6-12 meses. Essa posição foi recentemente confirmada por um estudo de metaanálise⁽³³⁾. Durante o uso de corticoterapia oral, há redução de alguns mediadores inflamatórios como IL-1 alfa, de receptor solúvel de IL2 e de IgG, o que reforça a justificativa do seu emprego⁽³⁴⁾. Persiste a necessidade de se pesar o risco/benefício do uso de corticóides por via oral⁽³³⁾, motivo porque está em progresso a avaliação crítica dos corticóides inalatórios na FC⁽³⁵⁾. O estudo em 15 pacientes portadores de FC, tratados com 1500ug/dia de dipropionato de beclometasona, por 22 semanas, mostrou redução significativa de marcadores inflamatórios⁽³⁴⁾. Também, Nikolaizik e Schöni, prescrevendo os corticóides inalatórios nas mesmas doses, via espaçador, por 30 dias, mostraram melhora da função pulmonar nos pacientes com doença moderada a grave⁽³⁶⁾. Todavia, durante o uso de propionato de fluticasona não foram observados benefícios, atribuindo -se o fato à dificuldade de penetração da medicação nas secreções muito espessas⁽³⁷⁾.

As tentativas de ativar a mutante CFTR estão sendo avaliadas experimentalmente com várias drogas disponíveis:

1. 8-ciclopentil-1,3-dipropilxantina (antagonista de receptor da xantina A1 adenosina, sendo capaz de ativar a delta F508- CFTR).
2. Genisteína (inibidor de tirosina-quinase e que move a CFTR até a superfície do epitélio, ativando CFTR tanto a mutante como a normal, permanecendo o canal de cloro mais tempo aberto).
3. Fenilbutirato (é um regulador da transcrição; pode aumentar a quantidade de RNA mensageiro e, portanto, da CFTR).

4. Milrinona e amrinona (inibidoras da fosfodiesterase e ativadoras da proteína G, podem ativar a CFTR mutante pelo aumento do AMP cíclico intracelular).
5. N-óxido de trimetilamina (tem a habilidade de auxiliar a CFTR para que a configuração final, em dobras, seja atingida impedindo assim a ação das chaperonas moleculares que degradam as proteínas defeituosas)⁽²⁷⁾.

A transferência do gene para o trato respiratório tem sido limitada pela procura de um vetor apropriado para que pudesse ocorrer a transferência gênica contínua e eficaz, com integração intracelular estável, evitando uma resposta imunológica e inflamatória do hospedeiro e possibilitando a ativação do gene transferido. Até o momento, entre as várias tentativas com adenovírus RT (Replication Defective), lentivírus, vírus adeno-associados (parvovírus) ou vírus da imunodeficiência felina (FIV), o gene CFTR já foi transferido *in vivo* com sucesso pelo vírus adeno-associado, sem ocorrerem reações imunológicas e com persistência do efeito e atividade CFTR posterior por, pelo menos, três semanas. Os liposomas catiônicos, capazes de formar complexos com DNA, conseguem uma transferência pouco eficaz de gene mas, através de novas tecnologias, a incorporação do gene melhorou, porém, o efeito permanece transitório⁽²⁷⁾.

O transplante do pulmão é a opção terapêutica final e o transplante coração-pulmão e duplo-pulmão seqüencial são os procedimentos definitivos no paciente com doença pulmonar avançada. Os critérios para a fila de transplante, hoje são:

1. VEF1 < 30%, acentuada hipoxemia e hiper carbica.
2. Disfunção pulmonar crescente com hospitalizações frequentes e prolongadas
3. Complicações com risco de vida: hemoptise
4. Resistência crescente aos antibióticos.

A taxa de sobrevivência pós transplante é de 70% no primeiro ano, de 65% no segundo ano e de 48% no 5 ano. Os óbitos pós-transplante nos primeiros 6 meses são devido a infecção e os tardios pela bronquiólite obliterante⁽³⁸⁾.

Tratamento das complicações pulmonares^(39,41)

Hipoxemia diurna e noturna: o oxigênio deve ser usado se houver hipoxemia, e nas menores con-

centrações para aliviar os sintomas com a monitorização de gases arteriais. Nas fases de reagudização, os critérios de sua utilização são os clássicos, tomando-se o cuidado de não induzir a retenção de CO₂, por hipoventilação, comum nesses pacientes. Nos hipoxêmicos crônicos, a oxigenioterapia de longa duração é benéfica (15-18 horas), pois diminui a resistência vascular pulmonar, reverte a policitemia, aumenta a sobrevida, reduz o número das hospitalizações e aumenta a performance psicomotor, além de aumentar a tolerância ao exercício.

Os critérios para administração de oxigênio aos pacientes candidatos a oxigenioterapia de longa duração já foram elaborados usando-se as mesmas indicações para os pacientes FC:

1. PaO₂ < 55 mmHg ou saturação de 88%;
2. PaO₂ = 56 a 59 mmHg ou saturação de 89% com *cor pulmonale*, policitemia, presença do edema dependente de O₂ (ICC);
3. PaO₂ > 60 com doença pulmonar e outra indicação clínica (ex. apnéia do sono)⁽⁴⁰⁾.

As *atelectasias* subsegmentares e segmentares são comuns, mas colapsos lobares ocorrem em menos que 5% dos casos, predominando no lobo médio. *Atelectasias* em lactentes são associadas ao prognóstico pior, com doença pulmonar mais grave. Caso ocorram, é indicada imediata broncoaspiração.

As *hemoptises* pequenas (laivos) durante a tosse são comuns, indicando infecção não controlada. Hemorragia maciça (300ml/24horas) ocorre em 2-7% de adultos e é de prognóstico grave com mortalidade até 30%. Costuma ser recorrente e necessita de terapêutica agressiva com visualização endoscópica do sangramento, e, eventualmente, embolização das artérias brônquicas.

Pneumotórax ocorre em até 20% dos pacientes acima de 13 anos de idade sendo uma complicação comum nos adultos. Se for pequeno (10-15%) a conduta é conservadora e expectante. Quando de volume maior, o tratamento é o clássico, com drenagem sob selo d'água. Até 50% dos pacientes têm recorrência de pneumotórax, com maior morbidade, se não for utilizada pleurodese.

A *aspergilose broncopulmonar alérgica*: apesar de colonização frequente, a invasão fúngica é rara. Vários estudos referem que mais de 50% dos pacientes com FC têm reações sorológicas e culturas positivas para *A.fumigatus* e *Candida sp.*, entretanto, os sintomas clínicos aparecem em menos

de 10% dos casos. Em princípio, níveis elevados de IgE sérica, IgG e IgE específicas positivas, eosinofilia, culturas positivas para *A.fumigatus*, acompanhados de quadro bronquítico persistente, indicam o provável diagnóstico. O tratamento é feito a longo prazo, com prednisona 0,5-1 mg/kg/dia por duas semanas, com redução gradual nos três meses seguintes.

Insuficiência respiratória crônica e cor-pulmonale

A perda de função pulmonar pelas reagudizações frequentes e a hipoxemia determinam progressiva hipertensão pulmonar com hipertrofia de câmaras direitas e fase terminal caracterizada por *insuficiência respiratória crônica e cor-pulmonale*. A CVF < 60% dos valores previstos, sinais clínicos de ICC, exame radiológico com artéria pulmonar engurgitada e/ou aumento de área cardíaca com hipertrofia do ventrículo, PaO₂ < 50mmHg, são indicativos de cor pulmonale. A insuficiência cardíaca congestiva é sinal prognóstico grave, com sobrevida de pacientes calculada em menos de um ano. A maioria dos casos tem alguma melhora com o tratamento da infecção, restrição dos líquidos e de sal, uso de diuréticos e de oxigênio. É discutível o valor dos digitálicos, embora esses sejam frequentemente utilizados nas fases finais da doença pulmonar.

Tratamento da insuficiência pancreática e das deficiências nutricionais⁽⁴¹⁾

A dieta deve ser hipercalórica e hiperprotéica, com teor de gordura 40% acima do preconizado (RDA) de lípidos, balanceada para as necessidades de crescimento e desenvolvimento adequados, e própria para a idade, oferecendo uma alimentação saudável, sem exageros e desvios do habitual da família. Em relação ao conteúdo calórico, a oferta de 30-50% acima das recomendações diárias (RDA) é necessária para compensar o gasto energético excessivo (má absorção + metabolismo acelerado + menor ingestão de alimentos + maior trabalho respiratório). Na preparação dos alimentos podem ser usados a gordura de côco e os alimentos ricos em ácido linoléico (1g/kg/dia) para evitar essa deficiência de ácidos graxos. Os triglicerídeos de cadeia média constituem ainda um suplemento dietético relativamente caro. Nas crianças bem pequenas, hidrolizados de caseína pré-digerida, leites desnatados, mas concentrados, são bem tolerados. Nos escolares e adolescentes,

lanches oferecidos nos intervalos das refeições e à noite aumentam o valor calórico das dietas. A ingestão calórica diária costuma ser abaixo da ideal e até abaixo da normal para a idade, quando se instala doença pulmonar mais grave. Os pacientes com FC podem ter crescimento e desenvolvimento normais se um programa nutricional intensivo for desenvolvido desde o diagnóstico. Quando a relação P ideal/A \leq 85-89%, além das orientações nutricionais adequadas com suplementos orais, alguns centros preconizam o uso de alimentação nasogástrica noturna; uns, infusões endovenosas de intralípidos; e outros, alimentação por gastrostomia/jejunostomia, naturalmente nos doentes mais graves. É absolutamente imprescindível tentar manter adequado estado nutricional do doente, assegurando-lhe o crescimento e o desenvolvimento normais, para o grupo etário.

A suplementação enzimática (preparados orais de enzimas de origem porcina, administrados antes e durante as refeições, nas doses de até 1.500U lipase/kg/refeição grande e de 750U lipase/kg/refeição pequena), consegue suprir a deficiência enzimática, controlando satisfatoriamente a má digestão, e, conseqüentemente, a má absorção, com melhora do estado nutricional do paciente. As doses devem ser ajustadas individualmente, em função da resposta clínica, ganho ponderal e perdas fecais de gordura, observando-se grande variação nas necessidades enzimáticas, conforme o grau de insuficiência, o conteúdo da dieta e o apetite da criança. A família é orientada para que aumente a quantidade da enzima quando a comida é mais gordurosa, e nas refeições imprevistas. Na prática, as enzimas são progressivamente aumentadas até que a esteatorréia seja reduzida, tornando-se as fezes consistentes e sem gordura visível. Doses maiores que 2.500U lipase/kg/refeição não são recomendadas. As enzimas são inativadas pelo pH baixo do suco gástrico, motivo pelo qual devem ser administradas na forma de microesferas ácido-resistentes (a enzima é protegida completamente do pH baixo, por polímeros que só se dissolvem atingindo o meio alcalino de intestino delgado). Para administrá-las aos lactentes, os preparados de microesferas não podem ser triturados e nem devem ser mastigados.

As vitaminas A e D devem ser administradas em doses diárias correspondentes ao dobro das necessidades usuais; suplemento de vitamina K é recomendado na dose de 2,5-5mg, duas vezes por

semana, no primeiro ano de vida, antes da eventual cirurgia, na cirrose biliar, hipertensão portal com hematêmese, ou após antibioticoterapia prolongada; nos pacientes com queilite e nos submetidos à antibioticoterapia longa, os preparados de complexo B podem ser necessários: a riboflavina (B2) na dose 10-30mg/dia tem ação mais rápida sobre a queilite.

A vitamina E, hidrossolúvel, é recomendada na dose de 5-10 unidades/kg/dia em vista de níveis baixos de alfa-tocoferol, manifestados através de anemia hemolítica (aumento de hemólise de eritrócitos quando expostos ao peróxido de hidrogênio), e de câimbras e mialgias, em alguns pacientes. A dose diária de 200UI normaliza os níveis de tocoferol. Preparações multivitamínicas, hidrossolúveis (de A, D, E e K) são disponíveis, que podem aumentar a aceitação do paciente.

Em relação à suplementação de minerais, a perda de sal pelo suor manifesta-se pela desidratação aguda hiponatremica e é descrita durante as épocas de calor, com febre, exercício, ou durante o teste de suor em que a criança é embrulhada em plástico. É denominada "prostração ao calor" ou "síndrome de depleção de sal". Esta situação é prevenida com administração adicional de sal nos períodos críticos: 1g/dia-nos menores de 1 ano; 2g/dia nos de 2-3 anos de vida e 3-4g/dia nas crianças acima de 4 anos. Quando depleção de sal é crônica e não suplementada, caracteriza-se por hiponatremia, hipocloremia e alcalose metabólica, nas crianças com anorexia e hipodesenvolvimento. Comida mais salgada, comprimidos de sal ou a solução oral de hidratação podem corrigir as perdas adequadamente.

A má absorção de cálcio, fósforo e magnésio afeta negativamente o transporte jejunal desses íons, podendo interferir na correta mineralização óssea. Em vista de recentes achados de mineralização defeituosa nos FC, é recomendada a suplementação enzimática aliada à ingestão adequada de produtos lácteos, ricos nesses minerais.

A infecção crônica interfere com absorção de ferro mas, no caso de pacientes portadores de FC, a absorção é descrita como normal. Mesmo assim, a anemia ferropriva pode ocorrer em alguns casos. É importante a monitorização do ferro sérico e de ferritina, que podem estar baixos em até 30% dos casos.

O zinco é importante no crescimento, atua nos níveis de vitamina A e retinol, tem ação na conversão de ácido linoléico a araquidônico e

prostaglandinas e, também, atua prevenindo a oxidação de radicais livres dos lípidos poliinsaturados. Costuma estar baixo nos FC desnutridos com diarreia. São recomendados 15mg/Zn elemental/dia (75mg de sulfato de zinco ou 45mg de acetato) se não existir possibilidade de monitorização plasmática deste metal.

Embora os níveis, sérico e urinário, de selênio sejam baixos, por perdas intestinais, esse metal não tem recomendação quanto à suplementação.

Prognóstico

Fatores prognósticos e de sobrevida

Sem tratamento, a maioria dos pacientes com FC morre na infância. Entre 1930 e 1940, quando a doença foi descrita por Dorothy Andersen⁽²³⁾, a sobrevida mediana não atingia os 5 anos de idade. Nesta ocasião, 80% das crianças com FC morriam no primeiro ano de vida.

Embora a sobrevida tenha aumentado substancialmente nas últimas décadas, 15% a 20% dos pacientes com FC, nos Estados Unidos e no Canadá, morrem antes de seu décimo aniversário⁽²⁴⁾.

Com o aumento da sobrevida, o número de pacientes registrados nos EUA subiu de 8.000 em 1969 para mais de 22.000 em 1997.

A proporção de pacientes com mais de 18 anos de idade aumentou quatro vezes entre 1969 (8%) e 1990 (32%). A sobrevida mediana dobrou neste mesmo período de 14 para 27,6 anos⁽²⁵⁾.

Em 1989, enquanto a sobrevida mediana era de 27 anos nos EE UU e de 30 anos no Canadá, na América Latina, era de apenas 6 anos, após o diagnóstico⁽²⁶⁾. Em Minas Gerais, com números ainda pequenos (menos de 200 pacientes), a estimativa de sobrevida mediana na década de 70 foi de 5,4 anos. Na década de 80, subiu para 9,2 anos e, nos primeiros quatro anos da década de 90, a sobrevida média foi de 12,6 anos. Isto demonstra bem uma diferença de quase 20 anos em relação aos índices dos EUA e Canadá⁽²⁷⁾.

A expectativa de vida é de 40 anos para as crianças da década de 90, de acordo com Elborn⁽²⁸⁾.

Os problemas pulmonares são os fatores prognósticos mais importantes, pois determinam a maior parte da morbidade e mortalidade, 80% dos óbitos são devidos às complicações pulmonares⁽²⁹⁾.

As possíveis causas que têm levado a um melhor prognóstico na sobrevida dos pacientes com FC são: diagnóstico mais precoce, melhor abordagem no íleo meconial, melhor suporte nutricional,

terapia antibiótica mais agressiva e mais precoce, desenvolvimento de centros regionais de referência para o diagnóstico e tratamento da FC, promoção de suporte médico e educação para todos os pacientes com FC.

Como em toda doença crônica, é muito importante que todo paciente portador de FC, seja avaliado periódica e individualmente, para melhor estimativa de seu prognóstico.

Íleo Meconial

Considerava-se que pacientes com íleo meconial tinham taxa de sobrevida menor que pacientes sem íleo meconial. Posteriormente, se chegou-se à conclusão de que este fato não era relevante e que a sobrevida dos pacientes com íleo meconial era a mesma da população de pacientes com FC, sem íleo. Não houve diferença significativa até a idade de 13 anos, em relação à função pulmonar, entre os pacientes com ou sem íleo meconial.

Nutrição

A grande melhora na sobrevida na década de 80 coincide com a mudança de conduta em relação à dieta: passou-se a recomendar uma dieta com elevado teor de gordura no lugar de uma dieta com restrição a gorduras. Este fato tem sido considerado como o principal fator de melhoria no prognóstico na maioria dos centros de tratamento de FC. Apesar desta mudança de conduta, uma grande percentagem dos pacientes não consegue se nutrir adequadamente.

Há uma clara associação entre desnutrição e deterioração da função pulmonar. O índice de massa corporal, correlaciona-se com a função pulmonar, sugerindo que desnutrição e função pulmonar anormal têm um impacto negativo no prognóstico. O estado nutricional geralmente declina paralelamente com a função pulmonar e esta é um importante fator prognóstico⁽³⁰⁾. Uma melhor compreensão de como esses dois fatores se correlacionam e sua influência na sobrevida pode contribuir para uma melhor abordagem desses pacientes⁽³¹⁾.

A desnutrição pode ser consequência da demanda calórica aumentada, baixa ingestão de calorias e má absorção. A demanda de energia está aumentada, entre outras causas, pelo aumento do trabalho respiratório secundário à doença pulmonar crônica.

As deficiências de vitaminas A e E ocorrem freqüentemente. A deficiência de vitamina K ocorre mais provavelmente durante a infância ou em associação com doença colestática. A deficiência de vitamina D ocorre mais raramente.

A má absorção de gorduras, secundária à insuficiência pancreática, é a principal anormalidade com repercussões nutricionais. Apesar de essa má absorção poder ser corrigida pela reposição de enzimas pancreáticas, pacientes com FC perdem em torno de 15% das calorias ingeridas diariamente.

Outras duas situações, mais comuns em adolescentes e adultos jovens, interferem com o estado nutricional: diabetes mellitus e doença colestática do fígado. A doença hepática com cirrose biliar focal pode exacerbar a gravidade da desnutrição devido à secreção inadequada de ácidos biliares.

A deficiência nutricional entre os pacientes com FC varia desde uma depleção moderada de gordura até uma franca desnutrição energético-protéica. Desta maneira, é consensual que um adequado suporte nutricional tenha uma contribuição fundamental para a melhoria do prognóstico da FC.

Colonização com *Pseudomonas aeruginosa*

Alguns estudos têm procurado correlacionar a colonização por *P. aeruginosa* e o prognóstico na FC. Cultura positiva para *P. aeruginosa* é o principal fator preditivo de sobrevida dentro do período de cinco anos. Hoiby⁽³²⁾ relatou rápida deterioração clínica após a colonização pela *P. aeruginosa*. Foi relatada uma diferença de 10% na queda do VEF₁ naqueles pacientes colonizados por *P. aeruginosa* quando comparados aos pacientes não colonizados, em todas as idades. A colonização por *P. aeruginosa* aumenta o risco de mortalidade quando o VEF₁ está abaixo de 40% do valor previsto.

Colonização com *Burkholderia cepacea*

Uma outra bactéria para a qual tem sido atribuído um significado prognóstico é a *Burkholderia cepacea*. Essa bactéria foi descrita pela primeira vez como um patógeno oportunista na infecção pulmonar de pacientes com FC em 1972. Sua presença tem sido associada a um aumento na resposta humoral, a uma pior condição clínica e a uma pior sobrevida. A presença de *B. cepacea* foi associada com aumento da mortalidade em todos os graus de disfunção pulmonar sendo que o risco foi maior para pacientes mais jovens.

Antibioticoterapia

A infecção crônica por *P. aeruginosa* é um fator importante de prognóstico e a prevenção desta cronificação pelo uso de esquemas de antibióticos de maneira intensiva melhoraria a sobrevida^(33,34).

Os fatores apontados para se explicar a grande diferença nas sobrevidas medianas entre três centros norte-americanos foram: uso intensivo de antibióticos nas exacerbações pulmonares, controles clínicos ambulatoriais mais freqüentes e o número de dias internados no hospital para uso dos antibióticos.

Função pulmonar

A expectativa de vida dos pacientes com FC depende da gravidade e evolução do comprometimento pulmonar associado com a doença. A progressão da doença pulmonar crônica é a causa mais proeminente de morbidade e morte em pacientes com FC.

Muitos trabalhos relatam que a desnutrição e o declínio da função pulmonar são relacionados e dependentes, com declínio paralelo de ambos. A ocorrência de desnutrição parece estar associada com pior função pulmonar e menor sobrevida e, ao contrário, a prevenção da desnutrição parece melhorar a função pulmonar e aumentar a sobrevida.

As infecções pulmonares induzem à anorexia e aumentam o consumo de energia pelo aumento do catabolismo e do trabalho respiratório.

Na prova de função pulmonar, o fator prognóstico que tem sido preditivo de mortalidade nesses pacientes, é o volume expiratório forçado no primeiro segundo (VEF₁). Este teste avalia o distúrbio ventilatório assim como o grau de obstrução das vias aéreas. É também o teste que melhor reflete a disfunção pulmonar com a progressão da doença pulmonar.

A taxa de declínio do VEF₁, assim como da CVF (capacidade vital forçada) para todos os pacientes com FC, é em torno de 2% ao ano. É evidente que esta taxa varia de acordo com a freqüência e gravidade das exacerbações pulmonares.

Alguns autores não conseguiram determinar que as provas de função pulmonar fossem adequados marcadores prognósticos. Entretanto, esses autores acompanharam, por período relativamente pequeno, apenas pacientes maiores de 18 anos. Um estudo mais recente, com uma metodologia adequada, demonstrou que as provas de função

pulmonar são importantes marcadores prognósticos⁽³⁰⁾.

Centros de tratamento

A melhora na sobrevida observada nestas duas últimas décadas tem sido atribuída à criação de centros de tratamento especializado em FC. A experiência adquirida nestes centros tem como objetivo principal melhorar a qualidade de vida desses pacientes.

Pacientes tratados em serviços especializados têm infecção pulmonar menos grave e apresentam maior ganho de peso. Centros que introduziram programas coordenados de controle e de tratamento padronizado obtiveram um grande aumento na sobrevida de seus pacientes^(24,25).

REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

- 1-Andersen DH. Cystic Fibrosis of the pancreas and its relations to celiac disease. *Am J Dis Child* 1938; 56: 334-399.
- 2-Farber S. Pancreatic function and disease in early life. *Arch Pathol* 1944; 37: 238.
- 3-Andersen DH, Hodges RG. Celiac syndrome v genetics of cystic fibrosis of the pancreas with consideration of the etiology. *Am J Dis Child* 1946; 72: 62-80.
- 4-Tsui LC, Bucwald M, Baker D. Cystic Fibrosis locus defined by a genetically polymorphic DNA marker. *Science* 1985; 230: 1054-1057.
- 5-Kerem BS, Rommens JM, Buchanan JA, et al. Identification of the cystic fibrosis gene. Genetic analysis. *Science* 1989; 245: 1073-1080.
- 6-Riordan S, Rommens JM, Kerem BS, et al. Identification of the cystic fibrosis gene cloning and characterization of the complementary DNA. *Science* 1989; 245: 1066-1073.
- 7-Cutting GR. An overview of the epidemiology of Cystic Fibrosis in the United States. VI Congresso Latinoamericano de Fibrosis Quística. VI Latin American Cystic Fibrosis Congres. I Simposio Nacional de Asma. Costa Rica, August, 1994.
- 8-Macri CN, Gentile AS, Manterola AC, Castorina SB, Bertelegni SC, Maillie AJ. REGLAFQ Registro Latinoamericano de Fibrosis Quística. Primer año de registro. 1990.
- 9-Reis FJC, Rozof T, Abreu e Silva F, Rosário Silva N, et al. REBRAM: Registro Brasileiro de Fibrose Cística: Análise Clínica de 594 pacientes. VIII Congresso Latinoamericano de Fibrosis Quística (Mucoviscidosis) Ciudad de Habana, Cuba. 1997.
- 10-Macri CN. Registro Latinoamericano de Fibrosis Quística. VIII Congresso Latinoamericano de Fibrosis Quística (Mucoviscidose) III Jornada Hispanolatinoamericano 1994; 58-59. Ciudad de la Habana, Cuba.
- 11-Weibel MR. The situation of Cystic Fibrosis in the world. *Pediatric Pulmonol* 1992; (8): 327-328.
- 12-Rommens JM, Iannuzzi MC, Kerem BS, et al. Identification of the cystic fibrosis gene: chromosome walking and jumping. *Science* 1989; 245: 1059-65.
- 13-Beaudet AL. Genetic testing for cystic fibrosis. *Medical Genetic II: Pediatric Clinics of North America* 1992; 39(2): 213-28.
- 14-Hodson ME, Geddes DM. Basic Molecular Genetics. In *Cystic Fibrosis*, 1st Ed. Chapman & Hall 1995; 15-39.
- 15-Tsui LC. The cystic fibrosis transmembrane conductance regulator gene. *Am J Respir Crit Care Med* 1995; 151: S47-S53.
- 16-Trezise AEO, Buchwald M. In vivo cell-specific expression of the cystic fibrosis transmembrane conductance regulator. *Nat. Lond* 1991; 353: 434-7.
- 17-Tsui LC., Rommens J, Kerem BS, et al. Molecular genetics of cystic fibrosis. *Pediatr. Pulmonol* 1990; 5: 58-9.
- 18-Morral N, Bertranpetit J, Estivill X, et al. The origin of the major cystic fibrosis mutation (DF508) in European populations. *Nature Genet*, 1994; 7: 169-75.
- 19-Raskin S, Phillips Iii Ja, Krishnamani Mrs, et al.
- 20-Collins Fs. Cystic fibrosis: molecular biology and therapeutic implications. *Science* 1992; 256: 774-9.
- 21-Cystic Fibrosis Foundation – Consensus Conferences – The Diagnosis of Cystic Fibrosis: Consensus Statement 1996; 7:1.
- 22-Holtzman E, Novikoff AB. Transporte através da membrana in Células e estrutura celular. 3ª ed. Interamericana 1985; 62.

- 23-Knowles M, Gatz J, Boucher R. Increased bioelectric potential difference across respiratory epithelia in Cystic Fibrosis. *N Engl J Med* 1981; 305 (25): 1489-1495.
- 24-Boucher RC. Human airway ion transport. *A J respir Crit care Med.* 1994; 150: 581-593.
- 25-Guide to diagnosis and management of cystic fibrosis. A Syllabus for Physicians. Professional Education Committee. November 1971. National Cystic Fibrosis Research Foundation.
- 26-Hoiby N, Doring G, Schiøtz PD. The role of immune complexes in the pathogenesis of bacterial. *Ann Rev Microbiol* 1986; 40: 29-30.
- 27-Pier BG. *Pseudomonas aeruginosa*: a key problem in cystic fibrosis. Missing or defective CFTR receptors may allow this pathogen to evade specific host cell defense mechanism. *ASM News* 1998; 64 (6).
- 28-Zach MS. Lung disease in cystic fibrosis-AN updated concept. *Pediatr Pulmonol* 1990; 8:188-202.
- 29-Zach MS. Pathogenesis and management of lung disease in cystic fibrosis. *JR Soc Med* 1991; 64 (18).
- 30-Pilewski JM, Frizzeli R. Role of CFTR in airway disease. *Physiol Rev* 1999; 79 (1): s215-s255.
- 31-Konstan MW, Berger M. Current understanding of the inflammatory process in cystic fibrosis: onset and etiology. *Pediatr Pulmonol* 1997; 4: 137-142.
- 32-Navarro J. et al. Energy balance and nutritional support in cystic fibrosis. *Pediatr Pulmonol* 1995; (11) 74-75.
- 33-Di Sant'Agnes, PA et al. Abnormal electrolytes composition of sweat in cystic fibrosis of the pancreas. Clinical significance and relationship to the disease. *Pediatrics* 1953; 12: 549-563.
- 34-Gibson LE, Cooke RE. A test for concentration of electrolytes in sweat in cystic fibrosis of the pancreas. *Pediatrics* 1959; 23: 545-549.
- 35-Zidenski J. Genotype and phenotype in cystic fibrosis. *Respiration* 2000; 57: 177-133.
- 36-Stephan U, Busch EW, Kollberg H, Hellsing K. Cystic Fibrosis Detection by Means of a Test-Strip. *Pediatrics* 1975; 55 (1): 35-38.
- 37-Crossley JR, Elliot RB, Smith PA. Dried blood spot screening for cystic fibrosis in the newborn. *Lancet* 1979; 472-474.
- 38-Brock DJH. Amniotic fluid alkaline phosphatase isoenzymes in early prenatal diagnosis of cystic fibrosis. *Lancet* 1983; 941-943.
- 39-Liu J, Lissens W, Silber SJ, et al. Nascimento Após Diagnóstico Pré-implantação da Mutação DF508 da Fibrose Cística Pela Reação em Cadeia da Polimerase em Embriões Humanos Resultantes da Injeção Intracitoplasmática de Esperma Epididimal. *JAMA* 1994; 272: 1858-1860.
- 40-Rosenstein BJ, Cutting GR. The diagnosis of cystic fibrosis: A consensus statement. *J Pediatr* 1999; 132 (4): 589-595.
- 41-Welsh MJ, Tsui L-C, Boat TF, Beaudet AL. Cystic fibrosis, In: Scriver CR, Beaudet AL, Sly WS, Valle D, Eds. *The Metabolic and Molecular Bases of Inherited Disease*. 7th ed. New York: Mc Graw-Hill, 1995; 3: 3799-3876.
- 42-The Cystic Fibrosis Genetic Analysis Consortium. Population variation of common cystic fibrosis mutations. *Human Mutation* 1994; 4: 167-77.
- 43-Stern RC, Boat TF, Abramowsky CR, Matthews LW, Wood RE, Doershuk CF. Intermediate-range sweat chloride concentration and *Pseudomonas* bronchitis. *JAMA*, 1978; 239: 2676-80.
- 44-Stewart B, Zabner J, Shuber AP, Welsh MJ, McCray PB Jr. Normal sweat chloride values do not exclude the diagnosis of cystic fibrosis. *Am J Respir Crit Care Med*, 1995; 151: 899-903.
- 45-GiovanBattista L, Pitzalis S, Podda R, et al. A specific cystic fibrosis mutation (T3381) associated with the phenotype of isolated hypotonic dehydration. *J.Pediatr.*, 1995; 127: 281-3.
- 46-Shwachman H, Lebenthal E, Khaw KT. Recurrent acute pancreatitis in patients with cystic fibrosis with normal pancreatic enzymes. *Pediatrics*, 1975; 55: 86-94.
- 47-Stern RC, Boat TF, Doershuk CF, Tucker AS, Miller RB, Mathews LW. Cystic fibrosis diagnosed after age 13: twenty-five teenage and adult patients including three asymptomatic men. *Ann Int med.*, 1997; 87: 188-91.
- 48-Wiatrak BJ, Meyer CM, Cotton RT. Cystic fibrosis presenting with sinus disease in children. *Amer J Dis Child.*, 1993; 147: 258-60.
- 49-Osborne LR, Lynch M, Middleton PG, et al. Nasal epithelial ion transport and genetic analysis of infertile men with congenital bilateral absence of the vas deferens. *Hum Molec Gen* 1993; 2: 1605-9.

- 50-Oliveira MCLA, Reis FJC, Chagas AJ, et al. Estudo de doenças de má absorção intestinal como causa de baixa estatura monossintomática. *Jornal de Pediatria*, 1998; 74: 213-6.
- 51-Ramsey BW, Farrell T, Pencharz P, Consensus Committee. Nutritional assessment and management in cystic fibrosis: a consensus report. *Am J Clin Nutr* 1992; 55: 108-16.
- 52-Weller PH. Implications of Early Inflammation and Infection in Cystic Fibrosis: A review of New and Potential Interventions *Pediatr Pulmonol* 1997; 24: 143-146.
- 53-Donald AM. Nutritional management of cystic fibrosis. *Arch Dis Child* 1996; 74: 81-87.
- 54-Green MR, Buchanan E, Weaver L. Nutritional management of the infant with cystic fibrosis. *Arch Dis Child* 1995; 72: 452-6.
- 55-Moss RB. Cystic Fibrosis: Pathogenesis, Pulmonary Infection, and Treatment. *Clin Infect Dis* 1995; 21: 839-51.
- 56-Konstan MW, Butrler SM, Scidlow DV, et al. Patterns of Medical Practice in Cystic Fibrosis: Part I Evaluation and Monitoring of Health Status of Patients. *Pediatr Pulmonol* 1999; 28: 242-247.
- 57-Gondor M, Nixon PA, Mutich R, Rebovich P, Orestein DM. Comparison of Flutter Device and Chest Physical Therapy in the Treatment of Cystic Fibrosis Pulmonary Exacerbation. *Pediatr Pulmonol* 1999; 28: 255-260.
- 58-Konstan MW, Stern RC, Doershuk CF. Efficacy of the Flutter device for airway mucus clearance in patients with cystic fibrosis. *J Pediatr* 1994; 124: 689-93.
- 59-Konstan MW, Butrler SM, Schidlow DV, Morgan WJ, Julius JR, Johnson CA. Patterns of Medical Practice in Cystic Fibrosis: Part II Use of Therapies. *Pediatr Pulmonol* 1999; 28: 246-254.
- 60-Johnson CA, Butler SM, Konstan MW, Breen TJ, Morgan. Estimating effectiveness in an observational study: A case study of dornase alfa in cystic fibrosis. *J Pediatr* 1999; 134: 734-9.
- 61-Davies J, Trindade M-T, Wallis C, Rosenthal M, Crawford O, Bush A. Retrospective Review of the Effects of rh Dnase in Children with Cystic Fibrosis. *Pediatr Pulmonol* 1999; 23: 243-248.
- 62-Milla CE. Long term effects of aerosolised rh Dnase on pulmonary disease progression in patients with cystic fibrosis. *Thorax* 1998; 53: 1014-1017.
- 63-Vaconcelos CA, Allen PG, Wohl ME, et al. Reduction in Viscosity of Cystic Fibrosis Sputum in Vitro by Gelsolin. *Science* 1994; 263: 969-971.
- 64-Knowles MR, Church NL, Waltner WE, et al. A pilot study of aerosolized amiloride for the treatment of cystic fibrosis lung disease. *N Engl Med* 1990; 332: 1189-1194.
- 65-Bennett WD, Oliver KN, Zerman KL, et al. Acute effects of aerosolized UTP+ amiloride on mucociliary clearance in cystic fibrosis. *Am J Respir Crit Care Med* 1994; 149: A670.
- 66-Eng PA, Morton J, Douglass JA, Riedler J, Wilson J, Robertson CF. Short-Term Efficacy of Ultrasonically Nebulized Hypertonic saline in Cystic Fibrosis. *Pediatr Pulmonol* 1996; 21: 77-83.
- 67-Robinson M, Hemming AL, Regnis JA et al. Effect of increasing doses of hypertonic saline on mucociliary clearance in patients with cystic fibrosis. *Thorax* 1997; 52: 900-903.
- 68-Smith JJ, Travis SM, Greenberg EP et al. Cystic fibrosis airway epithelia fail to kill bacteria because of abnormal airway surface fluid. *Cell* 1996; 85: 229-36.
- 69-Chernick V. Use of Broncodilatador Therapy in Cystic Fibrosis. *Pediatr Pulmonol* 1997; 16: 275.
- 70-Mortensten J, Hansen A, Falk M, Nielsen IK, Groth S. Reduced Effect of Inhaled B₂ - Adrenergic Agonists on Lung Mucociliary Clearance in Patients with Cystic Fibrosis. *Chest* 1993; 103: 805-11.
- 71-Sanches I, De Koster J, Holbrow J, Chernick V. The Effect of High Doses of Inhaled Salbutamol and Ipratropium Bromide in Patients with Stable Cystic Fibrosis. *Chest* 1993; 104: 842-46.
- 72-Hordvik NL, Sammut PH, Judy CG, Colombo JL. Effects of Standard and High Doses of Salmeterol on Lung Function of Hospitalized Patients with Cystic Fibrosis. *Pediatr Pulmonol* 1999; 27: 43-53.
- 73-Frederiksen B, Koch C, Hoiby N. Antibiotic Treatment of Initial Colonization with *Pseudomonas aeruginosa* Pospones Chronic Infection and Prevents Deterioration of Pulmonary Function in Cystic Fibrosis. *Pediatr Pulmonol* 1997; 23: 330-335.
- 74-Mukhopadhyay S, Sigh M, Cater JJ, Ogston S, Franklin M, Olver RE. Nebulized antipseudomonal antibiotic therapy in cystic fibrosis: a meta-analysis of benefits and risks. *Thorax* 1996; 51: 364-368.

- 75-Ramsey BW, Pepe MS, Quan JM, et al. The Cystic Fibrosis Inhaled Tobramycin Study Group. Intermittent Administration of Inhaled Tobramycin in Patients with Cystic Fibrosis. *N Engl J Med* 1999; 340: 23-30.
- 76-WHO/ICF(M)A. Therapeutic approaches to cystic fibrosis: Memorandum from a joint WHO/ICF (M)A meeting. *WHO Bulletin OMS* 1994; 72: 341-352.
- 77-Rubin BK Emerging Therapies for Cystic Fibrosis Lung Disease. Review. *Chest* 1999; 115: 1120-1126.
- 78-Littlewood MJ, Smye SW, Cunliffe H. Aerosol antibiotic treatment in cystic fibrosis. *Arch Dis Child* 1993; 68: 788-792.
- 79-Cryz SJ, et al. Immunization of non colonized cystic fibrosis patients against *Pseudomonas aeruginosa*. *J Infect Dis* 1994; 169: 1159-62.
- 80-Moss RB. Passive immunotherapy for treatment of endobronchitis in cystic fibrosis *Infusther Transfusmed* 1993; 20 (1): 42-46.
- 81-Konstan MW, Byard PJ, Hoppel CL, Davis PB. Effect of high-dose Ibuprofen in patients with cystic fibrosis. *N Engl J Med* 1995; 332: 848-54.
- 82-Eigen H, Rosenstein BJ, Simmons F, Shidlow DV, Cystic Fibrosis Foundation Prednisone Trial Group. A multicenter study of alternate-day prednisone therapy in patients with Cystic fibrosis. *J Pediatr* 1995; 126: 515-23.
- 83-Cheng K, Ashby D, Smyth R. Oral steroids in cystic fibrosis. *The Cochrane Library*- 1997; 4: 1-12.
- 84-Balfour LIM, Dinwiddie R. Role of Corticosteroids in cystic fibrosis lung disease *J R Soc Med* 1996; 89 (S 27): 8-13.
- 85-Walters S, Dezateux C. Effectiveness of inhaled corticosteroids on cystic fibrosis, *Cochrane Library* 1997; 4: 1-6.
- 86-Nikolaizik WH, Schöni MH. Pilot study to assess the effect of inhaled corticosteroids on lung function in patients with cystic fibrosis. *J Pediatr* 1996; 128: 271-4.
- 87-Balfour LIM, Klein NJ, Dinwiddie R. Randomised controlled trial of inhaled corticosteroids (fluticasone propionate) in cystic fibrosis. *Arch Dis Child* 1997; 77: 124-130.
- 88-Yankaskas JR, Mallory Jr GB, Consensus Committee. Lung Transplantation in Cystic Fibrosis. Consensus Conference Statement. *Chest* 1998; 113: 217-26.
- 89-Rozov T. Mucoviscidose *In Rozov T* (coord.) *Doenças Pulmonares em Pediatria. Diagnóstico e Tratamento* Atheneu, São Paulo, 1999; 443-459.
- 90-Guglielmi AAG Oxigenoterapia *In Rozov T* (coord) *Doenças Pulmonares em Pediatria. Diagnóstico e Tratamento* Atheneu, São Paulo, 1999; 586-594.
- 91-Cystic Fibrosis Committee. Clinical Practice Guidelines for Cystic Fibrosis. Cystic Fibrosis Foundation. Bethesda, 1997.
- 92-Corey M, Farewell V. Determinants of mortality from cystic fibrosis in Canada, 1970-1989. *Am J Epidemiol* 1996; 143: 1007-17.
- 93-FitzSimmons SC. The changing epidemiology of cystic fibrosis. *J Pediatr* 1993; 122: 1-9.
- 94-Macri CN, Gentile AS, Manterola A, Tomezzoli S, Reis FJC, Garcia IL, Fernandez JLL. Epidemiology of cystic fibrosis in Latin America: Preliminary communication. *Ped Pulm* 1991; 10: 249-53.
- 95-Reis FJC, Camargos PAM, Rocha SF. Survival analysis for cystic fibrosis in Minas Gerais State, Brazil. *J Trop Pediatrics, in press*.
- 96-Elborn JS, Shale DJ, Britton JR. Cystic fibrosis: current survival and population estimates to the year 2000. *Thorax* 1991; 46: 881-5.
- 97-Rosenfeld M, Davis R, FitzSimmons S, Pepe M, Ramsey B. Gender gap in cystic fibrosis mortality. *Am J Epidemiol* 1997; 145: 794-803.
- 98-Kerem E, Corey M, Gold R, Levison H. Pulmonary function and clinical course in patients with cystic fibrosis after pulmonary colonization with *Pseudomonas aeruginosa*. *J. Pediatr.* 1990; 116: 714-9.
- 99-Elborn JS, Bell SC. Nutrition and survival in cystic fibrosis. *Thorax* 1996; 51: 971-2.
- 100-Hoiby N. Microbiology of lung infections in cystic fibrosis patients. *Acta Paediatr. Scand.* 1982; 301: 33-54.
- 101-Valerius NH, Koch C, Hoiby N. Lancet, prevention of chronic *Pseudomonas aeruginosa* colonization in cystic fibrosis by early treatment. 1991; 338: 725-26.
- 102-Frederiksen B, Koch C, Hoiby N. Antibiotic Treatment of Initial Colonization With *Pseudomonas aeruginosa* Postpones Chronic Infection and Prevents Deterioration of Pulmonary Function in Cystic Fibrosis. *Pediatr. Pulmonol* 1997; 23: 330-35. ■

Agenda Nacional

III Congresso Brasileiro de Asma
02/8 a 04/8 - Salvador/BA
e-mail: alvaro@compos.com.br

III Congresso Brasileiro de Asma
IV Congresso Bahiano de Pneumologia
02/8 a 04/8 - Salvador/BA
Tel.: 71264-3477/264-0508
e-mail: alvaro@compos.com.br

VI Congresso Mineiro de Pneumologia
24/8 a 26/8 - Belo Horizonte/MG
Tel.: 31 273-1121/273-4770

**XI Congresso Brasileiro de Pneumologia
Pediátrica e Fibrose Cística**
**X Congresso Latino Americano de Fibrose
Cística**
**V Congresso da Sociedade Latino Americana de
Pneumologia Pediátrica**
**II Jornada Brasileira de Fisiologia Respiratória
em Pediatria**
29/9 a 03/10 - Florianópolis/SC
Tel.: 48 231-0343 • Telefax: 48 232-0329

**IX Congresso Brasileiro de Pneumologia
Pediátrica e Fibrose Cística**
**X Congresso Latino Americano de Fibrose
Cística**
**V Congresso da Sociedade Latino Americana de
Pneumologia Pediátrica**
**II Jornada Brasileira de Fisiologia Respiratória
em Pediatria**
29/9 a 03/10 - Florianópolis/SC
Tel.: 48 231-0343 • Fax: 48 232-0329

Simpósio Internacional de Ventilação Mecânica
27/10 e 28/10 - Hospital Israelita Albert Einstein
(HIAE)
Tel.: 11 3747-2300/3747-2301
e-mail: iep@einstein.br

IX Congresso Paulista de Pneumologia e Tisiologia
15/11 a 18/11 - São Paulo/SP
Tel.: 0800 17-1618 • e-mail: sppt@sppt.org.br

**IX Congresso Paulista de Pneumologia e
Tisiologia**
21/11 a 25/11 - São Paulo/SP
Tel.: 0800 171618
E-mail: sppt@zip.net

Agenda Internacional

3rd Triennial World Asthma Meeting
13 a 15 julho - Chicago/USA
e-mail: twalosz@aaaai.org

European Asthma Congress
09 a 11 setembro - Moscou/Russia
e-mail: asmacis@ibch.siob.ras.ru

**Annual Conference of the European Respiratory
Society**
22 a 26 setembro - Berlim/Alemanha
e-mail: info@ersnet.org

Programação Científica da SOPTERJ

DATA	LOCAL	ASSUNTO
24/08 9 às 11h	Hospital Federal de Jacarepaguá	Palestras sobre Asma e Vasculite Dois casos clínicos para discussão
13/09 10 às 12h	Hospital da Polícia Militar do Rio de Janeiro	Palestras sobre Tuberculose e doenças ocupacionais Dois casos clínicos para discussão

Outubro de 2001: **Encontro Internacional** >>> Universidade Federal Fluminense

1. Os trabalhos enviados para publicação na **PULMÃO RJ**, como: editoriais, conferências, artigos originais, relatos de casos, atualizações, ensaios terapêuticos e notas prévias devem ser relacionados à Pneumologia, inéditos ou originais e redigidos em português. Artigos em outros idiomas somente serão aceitos quando os autores forem estrangeiros ou, se brasileiros, estiverem radicados no exterior.

2. A redação em português deve obedecer à grafia oficial, com a alteração ortográfica determinada pela lei número 5.765, de 18 de dezembro de 1971. As palavras peculiares à linguagem biomédica, não registradas no Pequeno Vocabulário Ortográfico da Língua Portuguesa ou no Novo Dicionário Aurélio, devem seguir a orientação dos dicionários especializados. Os vocábulos da linguagem biomédica ainda não dicionarizados devem ser escritos segundo a grafia de uso mais generalizado, evitando-se, sempre que possível, os neologismos e estrangeirismos desnecessários, ainda não absorvidos pelo nosso idioma, assim como as palavras ou expressões mal formadas. A redação deve ser clara e concisa.

3. Os trabalhos devem ser digitados em espaço duplo, com amplas margens e remetidos em disquete (*Word 6.0* ou superior ou *PageMaker 5* ou superior), acompanhados de duas cópias impressas e de boa qualidade.

4. Os artigos devem conter, sucessivamente:

- a) título, em português e inglês;
- b) nome (s) completo (s) do (s) autor (es), com assinatura do autor principal;
- c) resumo em português, palavra (s)-chave (s), resumo em inglês (*abstract*), *key word* (s), incluindo obrigatoriamente os dados principais da metodologia, resultados e conclusões, sem ultrapassar o limite de 250 palavras. Essa norma aplica-se também aos ensaios terapêuticos e notas prévias;
- d) introdução, incluindo o objetivo do trabalho;

- e) material ou casuística e métodos, incluindo a estatística empregada, ou descrição do (s) caso (s);
- f) resultados;
- g) discussão ou comentários;
- h) os trabalhos em outro idioma, que não o português ou inglês, devem conter, também, resumo no idioma original;
- i) agradecimentos, quando pertinentes;
- j) referências bibliográficas;
- k) legendas, figuras e quadros.

5. É indispensável a citação, no rodapé, do Serviço no qual foi realizado o trabalho, bem como endereço para correspondência.

6. As ilustrações-figuras e gráficos-devem ser apresentadas sob a forma de desenho a nanquim, fotografias ou produzidas em computador*, que permitam boa reprodução gráfica, e referidas em números arábicos. As respectivas legendas, numeradas, devem constar de folhas separadas, uma para cada ilustração. É indispensável que as ilustrações sejam mencionadas no texto, para melhor escolha do local onde devam ser intercaladas.

* *Se as figuras (desenhos, gráficos, quadros etc.) forem feitas no computador, enviar em formato tif, bmp, wmf, obedecendo as mesmas normas de qualidade gráfica e anexando o nome do arquivo junto à cópia impressa.*

7. Tabelas e quadros devem ser referidos em números romanos, seguidos dos respectivos títulos explicativos e digitados em folhas separadas do texto, no qual devem ter assinalado o local de entrada. As unidades utilizadas para exprimir as variáveis descritas devem figurar na parte superior de cada coluna e a identificação das abreviaturas no rodapé da tabela ou quadro. Em geral, tabelas e quadros têm finalidade de tornar o artigo mais conciso e, portanto, dispensam sua descrição no texto.

8. Caberá ao Conselho Editorial julgar o excesso de ilustrações, tabelas e quadros, adequando-as

às dificuldades de espaço e devolvendo o trabalho para reformulação, quando necessário.

9. As referências bibliográficas devem ser numeradas de acordo com a ordem com que aparecem no texto. A indicação deve ser feita em números arábicos entre parênteses. Todas as citações mencionadas no texto devem ter sua correspondente referência bibliográfica e vice-versa.

a) As citações de artigos em periódicos médicos consistirão de: sobrenome do (s) autor (es), com somente a primeira letra em maiúscula, separado dos prenomes somente pelo espaço, e estes somente terão as iniciais em letra maiúscula. Separa-se os autores utilizando a vírgula. Quando a referência possuir mais que três autores, deve-se usar a redução "et al." ou "e cols.". Após o (s) autor (es), segue-se na referência: o título do trabalho, ponto; o nome do periódico, com a sua abreviação padronizada internacionalmente; ano, ponto e vírgula; volume, dois pontos; caso seja suplemento ou número, ficar entre parênteses antes de dois pontos do volume; o número da página inicial e final, ponto.

Exemplos:

1-Henderson AH, Brustsaet DI. An analysis of the mechanical capabilities of heart muscle during hypoxia. *Cardiovasc Res* 1973 Aug; 7: 763-790.

2-Fernandes WCC, Zamboni MM, Barbosa C, et al. Nódulos pulmonares em paciente com carcinoma basocelular de face. *Pulmão RJ* 1997; 6 (supl.): 23.

3-Fuhrmân AS, Joiner KA. Binding of the third component of complement C3 by *Toxoplasma gondii* [abstratc]. *Clin Resp* 1987; 35: 475A

4-American Thoracic Society. Lung function testing: selection of reference values and interpretative strategies. *Am Rev Respir Dis* 1991; 144: 1202-1218.

b) A citação de livro deve incluir: autor, título do livro, edição, editora e ano.

Exemplo:

Eisen HN, *Immunology: An introduction to molecular and cellular principles of the immune response*. 5th ed. New York: Harper & Row, 1974.

c) A citação de capítulo de livro deverá ser citado assim: Autor (es), título do capítulo, In: autor (es) do livro, título do livro, editora, ano e páginas.

Exemplo:

1-Westein L, Swartz MN. Pathogenic properties of invading microorganisms. In: Sodeman WA Jr, Sodeman WA, editors. *Pathologic physiology: mechanisms of disease*. Philadelphia: WB Saunders, 1974: 457-472.

2-Cotes JE. Basic equipment and methods. In: _____. *Lung function. Assessment and application in medicine*. 5th ed. London: Blackwell Scientific Publications, 1993:21-24.

10. As cartas aos editores devem constituir um comentário ou crítica à metodologia, resultados, conclusões ou bibliografia, porém, não devem representar uma publicação em paralelo. A extensão da carta não deve ultrapassar três páginas datilografadas em espaço duplo e as citações bibliográficas, quando couber, limitadas a dez. A resposta do autor, ao qual a carta será submetida deve seguir as mesmas normas.

11. Todos os artigos serão submetidos à apreciação do Editor, de um membro do Conselho Editorial e de um ou mais revisores científicos. Somente serão aceitos para publicação os que obedecerem às presentes normas, quer na apresentação, quer no conteúdo.

12. O envio de matéria para publicação, desde que aceita, implica na transferência do *copyright* dos autores para a PULMÃO RJ, com o (s) autor (es), recebendo 5 separatas e um exemplar da PULMÃO RJ.

13. Os originais somente serão devolvidos mediante solicitação do autor principal.

PULMÃO RJ

A S S I N A T U R A A N U A L

Indexada na base de dados do
Lilacs-Bireme e Excerpta Medica

Órgão oficial da Sociedade de Pneumologia
e Tisiologia do Estado do Rio de Janeiro (SOPTERJ)

ou pelo telefax: (21) 2507-6042

agora também pela INTERNET: assinaturas@vitro.com.br

FICHA DE ASSINATURA

CÓDIGO:

PREENCHA AQUI OS SEUS DADOS

Nome: _____

Endereço: _____

Bairro: _____ CEP: _____ Cidade: _____ UF: _____

DDD: _____ Tel.: _____ Fax: _____

Especialidade: _____, _____ É sócio de alguma entidade? _____

Qual? _____ Data: ____ / ____ / ____

Assinatura: _____

* Estou anexando cheque nominal à **Vitrô Comunicação Ltda**, no valor correspondente à assinatura anual de **Pulmão RJ**, para: **Praça XV de Novembro, 34/4º andar - Centro - 20010-010 - Rio de Janeiro - RJ.**

VITRÔ Comunicação & Editora
Pulmão RJ - Assinaturas

Praça XV de Novembro, 34/4º andar - Centro
20010-010 - Rio de Janeiro -RJ

ASSINATURA ANUAL

Periodicidade Trimestral
4 exemplares

R\$ 30,00

Zinnat®

Axetil cefuroxima

Trate as infecções das
vias aéreas sem desperdícios



250/
500mg

70ml
7 dias

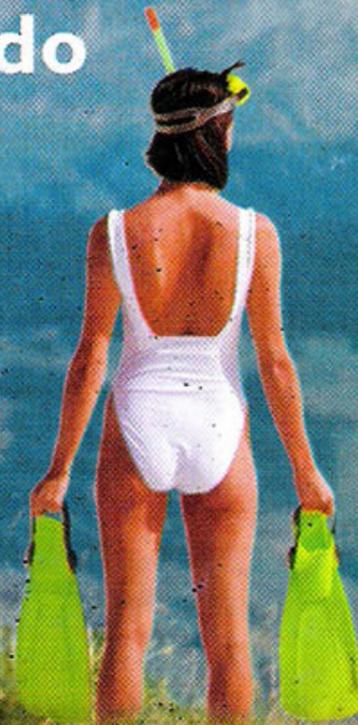
50ml
5 dias

- Otite média
- Sinusite
- Bronquite*
*Exacerbação aguda de bronquite crônica
- Pneumonia

Zinnat® Axetil cefuroxima. **Composição:** Comprimido: axetil cefuroxima 125mg, 250mg e 500mg, excipiente q.s.p. 1 comp. Suspensão oral: axetil cefuroxima 125mg e 250mg, excipiente q.s.p. 5ml. **Indicações:** Cefuroxima está indicada no tratamento de pacientes com infecções causadas por cepas suscetíveis dos microrganismos relacionados às seguintes infecções: Amigdalite, Faringite, Sinusite, Oite Média, Pneumonia, Bronquite, Infecções do Trato Urinário, Infecções da Pele. **Posologia:** Adultos (dose usual recomendada): 250mg, 2 vezes ao dia; Infecções do Trato Urinário complicadas e não complicadas: 250mg, 2 vezes ao dia; Infecções da Pele e Tecidos Moles, Amigdalite, Faringite, Sinusite e Bronquite: 250mg, 2 vezes ao dia; Pneumonia: 500mg, 2 vezes ao dia. Crianças (posologia por peso): Amigdalite, Faringite e Sinusite = 20mg/kg/dia; Oite e Pneumonia = 30mg/kg/dia. **Contra-Indicações:** Zinnat é contra-indicado em pacientes com hipersensibilidade conhecida aos antibióticos do grupo das cefalosporinas. **Precauções:** Devem ser tomadas as precauções necessárias para verificar primeiramente se o paciente apresenta reações de hipersensibilidade às cefalosporinas, penicilinas e outras drogas. Caso ocorra reação alérgica, a terapia deve ser descontinuada. O uso prolongado pode resultar no crescimento de microrganismos não suscetíveis. **Gravidez e lactação:** Estados de reprodução não relataram a presença de distúrbios na fertilidade ou dano ao feto devido à axetil cefuroxima. Não existe, entretanto, estudo controlado realizado em mulheres grávidas, portanto Zinnat deve ser usado durante a gravidez somente se for absolutamente necessário. Tendo em vista que a cefuroxima é excretada no leite humano, deve-se considerar a descontinuação temporária de aleitamento durante o uso da droga, caso haja indicação absoluta da sua prescrição. O uso de Zinnat suspensão em pacientes diabéticos deve ser avaliado devido a presença de sacarose em sua fórmula. **Uso em idosos, pacientes com insuficiência hepática e renal:** Deve ser realizado o monitoramento das doses em pacientes idosos e em pacientes com insuficiência renal e hepática, pois estas condições podem potencializar o efeito de Zinnat. **Interações:** Pode ocorrer uma reação falso-positiva para glicose na urina com os testes de redução de cobre. **Reações Adversas:** As reações adversas que têm sido relatadas, a maioria de intensidade leve e transitória, são: náusea, vômito e diarreia. Foram relatados alguns casos de ootite pseudomembranosa. Reações de hipersensibilidade - relatadas em cerca de 0,6% dos pacientes: exantemas, pruridos, dispnéia e eosinofilia. Hepáticas - foi notado um aumento transitório na SGOT e SGPT em cerca de 3% dos pacientes, mas, como ocorre com outras cefalosporinas, a significância destes dados é desconhecida. Foi relatada, com a utilização de cefalosporinas, a presença do teste de Coombs positivo. Sistema Nervoso Central: Cefaleia foi relatada em menos de 0,7% dos pacientes e vertigem em menos de 0,2%. Outros: Vaginite ocorreu em 1,9% dos pacientes. Reações alérgicas, relatadas muito raramente, incluindo anafilaxia, febre, colite, disfunção renal, nefropatia tóxica, disfunção hepática e eritema multiforme. Síndrome de Stevens-Johnson e necrólise epidérmica tóxica. **Superdosagem:** A superdosagem de cefalosporinas pode causar irritabilidade do SNC, levando a convulsões. Os níveis séricos de cefuroxima podem ser reduzidos por hemodiálise ou diálise peritoneal. **Apresentações:** Comprimido: Embalagem com 10 comprimidos (125mg, 250mg e 500mg). Suspensão Oral: Embalagem com frasco para o preparo de 50ml Zinnat Suspensão Oral 125 e frasco de 50ml e 70ml (250mg). **VENDA SOB PRESCRIÇÃO MÉDICA.**



Nas infecções respiratórias
é importante estar utilizando
o produto adequado



TAVANIC® 500

LEVOFLOXACINA

A primeira quinolona especialmente desenvolvida para infecções respiratórias
com eficácia comprovada e dose única diária^(1,4,10,13,89,140)

- Amplo espectro de ação^(1,13,140)
100% ativo contra *Streptococcus pneumoniae*
penicilino-resistente
- Alta eficácia clínica
e bacteriológica^(4,11,41)
- Elevada penetração e
distribuição nos líquidos
e tecidos respiratórios^(10,89)
- Excelente perfil de segurança⁽¹⁾

1 vez
ao dia

TAV 003 FEV/01

"Informações Resumidas do Produto" - TAVANIC (LEVOFLOXACINA) - Comprimidos; Indicações: no tratamento de infecções bacterianas causadas por agentes sensíveis à levofloxacina, tais como: Infecções do trato respiratório superior e inferior, incluindo sinusite, exacerbações agudas de bronquite crônica e pneumonia; Infecções da pele e tecido subcutâneo, tais como impetigo, abscessos, furunculose, celulite e erisipela; Infecções do trato urinário, incluindo pielonefrite, e em Osteomielite. Contra-indicações: Hipersensibilidade à levofloxacina, a outros agentes antimicrobianos derivados das quinolonas, ou a quaisquer outros componentes da fórmula do produto; em pacientes com história de problemas no tendão-relacionados a administração de quinolonas. Gravidez e Lactação: não deve ser utilizado em mulheres grávidas ou durante a lactação. Precauções: Como todas as quinolonas, a levofloxacina deve ser usada com cautela em pacientes com distúrbios do SNC suspeitos ou confirmados, os quais possam predispor a convulsões ou diminuir o limiar de convulsão. Em pacientes com insuficiência renal é necessário o ajuste das doses. Se ocorrer fototoxicidade, o tratamento deve ser interrompido. TAVANIC pode provocar efeitos neurológicos adversos como vertigem, tontura e distúrbios visuais. Portanto, o paciente deve ser aconselhado a não dirigir automóvel, operar máquinas ou dedicar-se a outras atividades que exijam coordenação e alerta mental, até que se saiba qual a reação individual do paciente frente à droga. Em casos de infecções nosocomiais causadas por *P. aeruginosa*, pode ser necessária terapia combinada. Nos casos extremamente graves de pneumonia pneumocócica, o uso de TAVANIC pode não ser a terapia de 1ª escolha. Interações Medicamentosas: É recomendado que preparações contendo cátions bivalentes e trivalentes como sais de ferro ou antiácidos contendo alumínio e magnésio sejam administradas duas horas antes ou depois da administração de TAVANIC. Pode ocorrer redução pronunciada no limiar da convulsão na administração concomitante de quinolonas e teofilina, drogas anti-inflamatórias não esteroidais ou outros agentes que diminuem o limiar da convulsão. Portanto, os níveis de teofilina devem ser cuidadosamente monitorados e os necessários ajustes em suas doses devem ser realizados, se necessário, quando a levofloxacina for co-administrada. A meia-vida da ciclosporina aumenta em 33% quando é administrada concomitantemente com a levofloxacina. Há interação também com a probenecida e cimetidina. Reações Adversas: As reações adversas mais comumente observadas foram: diarreia, náusea, vaginite e aumento das enzimas hepáticas. Posologia: Em pacientes com função renal normal as posologias são as seguintes: Exacerbação de bronquite crônica: 500 mg, cada 24 horas por 5 a 7 dias; Pneumonia: 500 mg, cada 24 horas por 7 a 14 dias; Sinusite: 500 mg, cada 24 horas por 10 a 14 dias; Infecção da pele e tecido subcutâneo: 500 mg, cada 24 horas por 7 a 10 dias; Infecções do trato urinário e pielonefrite aguda: 250 mg, cada 24 horas por 10 dias; Osteomielite: 500 mg, cada 24 horas por 6 a 12 semanas. Em pacientes com insuficiência renal ("clearance" de creatinina ≤ 50 ml/min), deve-se sempre consultar a tabela posológica para estes pacientes, impressa na bula do produto. Composição e apresentações: Comprimidos revestidos: embalagens contendo 7 comprimidos de 250mg ou 500mg. VENDA SOB PRESCRIÇÃO MÉDICA. Registro no MS: 1.1300.0259 Data da revisão: 01/09/98. "Para maiores informações antes de sua prescrição, favor ler bula completa do produto".

Bibliografia: 1) DAVIS, R. & BRYSON, H.M. Levofloxacin: a review of its antibacterial activity, pharmacokinetics and therapeutic efficacy. *Drugs*, 47 (4): 677-700, 1994. 4) FILE, T.M. et al. A multicenter, randomized study comparing the efficacy and safety of intravenous and/or oral levofloxacin versus ceftazidime and/or cefuroxime axetil in treatment of adults with community-acquired pneumonia. *Antimicrob. Agents Chemother.*, 41(9): 1965-1972, 1997. 10) FILE, T.M. Levofloxacin in the treatment of community acquired pneumonia. *Can. Respir. J.*, 6 (Suppl. A): 35A-39A, 1998. 11) LANGTRY, H.D. & LAMB, H.M. Levofloxacin: its use in infections of the respiratory tract, skin, soft tissues and urinary tract. *Drugs*, 56 (3): 487-515, 1998. 13) CASELLAS, J.M. et al. Comparative in-vitro activity of levofloxacin against isolates of bacteria from adult patients with community-acquired lower respiratory tract infections. *J. Antimicrob. Chemother.*, 43(Suppl. C): 37-42, 1999. 41) DEABATE, C.A. et al. Safety and efficacy of oral levofloxacin versus cefuroxime axetil in acute bacterial exacerbation of chronic bronchitis. *Respir. Care*, 42 (2): 206-213, 1997. 89) LEE, L.J. et al. Penetration of levofloxacin into lung tissue after oral administration to subjects undergoing lung biopsy or lobectomy. *Pharmacotherapy*, 18 (1): 35-41, 1998. 125) PHYSICIANS' Desk Reference. 54ª ed. Montvale: Medical Economics, 2000. p. 1572-1573; 2978-2979. 140) STAMBOULIAN, D. Levofloxacin: una nueva generación de quinolonas para infecciones respiratorias. *Rev. Argent. Infectol.*, 10 (13): 3-7, 1997.

Aventis Pharma Ltda

A fusão da Hoechst Marion Roussel e Rhodia Farma.
Av. Marginal do Rio Pinheiros, 5200 - Ed. Atlanta
CEP 05693-000 - São Paulo - SP
www.aventispharma.com.br - www.medicalservices.com.br

 **Aventis**