

Sumário *Content*

Editorial *Editorial*

Pulmão RJ - Um novo ar para a Pneumologia do Rio de Janeiro
Patricia Rieken Macêdo Rocco 1

Editorial

Clemax Couto Sant'Anna 2

Artigo revisão *Review Article*

Abordagem Clínica de Lactentes Sibilantes

Clinical Approach to Wheezing Infants
Mônica C. Firmida 3

Resistência Antimicrobiana do Pneumococo aos Antibióticos Beta-Lactâmicos

Pneumococcal Antimicrobial Resistance to Beta-Lactam Antibiotics
Maria de Fátima B. P. March 9

Aerossolterapia

Aerossolterapia
Ana Alice A. I. Parente, Paula N. Maia 14

Espirometria em Pré-Escolares

Spirometry in Preschool Children
Paula C. V. Vidal, Rita Mattiello, Marcus H. Jones 20

Síndrome da Apneia Obstrutiva no Sono na Infância

Obstructive Sleep Apnea Syndrome in Children
Regina Terse-Ramos 26

Infecções Respiratórias por *Mycoplasma pneumoniae* em Crianças

Mycoplasma pneumoniae Infections of the Respiratory Tract in Children
Edna L. Souza, Naiara A. Galvão 31

Displasia Broncopulmonar

Bronchopulmonary Dysplasia
Patrícia F. B. M. Costa 37

Estresse e Asma na Infância e Adolescência

Asthma and Stress during Childhood and Adolescence
Marco A. Mendes, Sandra Cairo 43

Asma del Lactante: Bases para el Diagnostico y Tratamiento

Asthma in Infants: Fundamentals of Diagnosis and Treatment
Javier Mallol 48

Micoplasmas Genitais e seu Papel em Infecções Respiratórias em Recém-nascidos

Genital *Mycoplasmas* and their Role in Respiratory Tract Infections in Newborn Infants
Naiara G. de Araújo, Edna L. S. de Souza 53

Update on Childhood Tuberculosis

Atualização em Tuberculose na Infância

Ben J Marais ————— 58

Cr terios de Pontua o para Diagn stico de Tuberculose em Crian as

Diagnostic Scoring System for Tuberculosis in Children

Andrea M. O. Rossoni, Marssoni D. Rossoni, Cristina O. Rodrigues ————— 65

Instru o para autores *Instructions for the authors*

————— 70

A **Pulmão RJ** tem por missão fazer prospecção, promover e divulgar trabalhos científicos e educativos para médicos, pesquisadores, professores, estudantes e demais partes interessadas, visando contribuir para a pesquisa e o desenvolvimento das melhores práticas médicas relacionadas ao tórax, com ênfase na pneumologia, no Brasil e no Mundo, por meio da distribuição trimestral de uma revista criativa e inovadora que reúne a opinião e a experiência dos mais competentes profissionais e entidades correlatas.

DIRETORIA DA SOPTERJ

Presidente :

Dr. Luiz Paulo Pinheiro Loivos

Vice-presidente:

Dra. Simone Miranda

Capital e Baixada Fluminense:

Dr. Leandro Vianna

Niterói e Região dos Lagos:

Dr. Carlos Leonardo Carvalho Pessôa

Região Serrana:

Dr. Alexandre Bretas Simões

Região Norte:

Dra. Patrícia Andrade Meireles

Região Sul:

Dr. Rená Simões Clemente

Secretário Geral:

Dra. Patrícia Canto Ribeiro

Secretário Adjunto:

Dr. Paulo Cesar de Oliveira

Secretário de Assuntos Científicos:

Dr. Neio Boechat

Secretário de Divulgação:

Dr. Rafael Klas da Rocha Leal

Tesoureiro:

Dr. Luiz Roberto Fernandes Costa

Conselho Fiscal:

Dr. Arnaldo José Noronha Filho

Dr. Flávio José Magalhães da Silveira

Dr. Eucir Rabello

Presidente do Conselho Deliberativo:

Dr. Bernardo Henrique Ferraz Maranhão

Departamento de Cirurgia Torácica:

Dr. Geovanni Antônio Marsico

Departamento de Broncoscopia:

Dr. Eucir Rabello

Departamento de Pneumologia Pediátrica:

Dra. Ana Alice Ibiapina Parente

Departamento de Edição (Revista Pulmão RJ):

Dr. Bernardo Henrique Ferraz Maranhão

Comissão de Asma brônquica:

Dr. Hisbello da Silva Campos

Comissão de Câncer de Pulmão:

Dr. Mauro Zukin

Comissão de Doença Intersticial Pulmonar:

Dr. Domenico Capone

Comissão de Doenças da Pleura:

Dr. Antonio Monteiro da Silva Chibante

Comissão Doenças Ocupacionais e Ambientais:

Dra. Patrícia Canto Ribeiro

Comissão de DPOC:

Dr. Alexandre Pinto Cardoso

Comissão de Educação Médica Continuada:

Dr. Mauro Musa Zamboni

Comissão de Fisiopatologia Pulmonar:

Dr. Roberto Bravo de Souza

Comissão de Defesa Profissional e Honorários Médicos:

Dr. Marcelo Magalhães Pegado

Comissão de Imagem:

Dr. Bernardo Tessarollo

Comissão de Infecção:

Dr. Miguel Abidon Aidé

Comissão de Patologias Respir. Relacionadas ao Sono:

Dr. Ricardo Luiz Menezes Duarte

Comissão de Residência Médica:

Dr. Cristóvão Clemente Rodrigues

Comissão de Tabagismo:

Dra. Alessandra Alves da Costa

Comissão de Terap. Int. e Vent. Mecânica:

Dr. Renato Prado Abelha

Comissão de Tuberculose:

Dr. Jorge Luiz da Rocha

Comissão de Hipertensão Pulmonar:

Dra. Silvana Elena Romano

SOPTERJ

Rua da Lapa, 120 - Grupos 301/302

Centro Rio de Janeiro 20021-180

Fax: (21) 3852-3677

E-mail: sopterj@rjnet.com.br

Site: www.sopterj.com.br

Comunicação científica:

Patrícia Rosas CRB/7 3978

e Rafael de Micco Júnior CRB/8171/204

Diagramação e arte:

Mariana Castro Dias

mari.designer@gmail.com

Publicação oficial da Sociedade de Pneumologia e Tisiologia do Rio de Janeiro. Todos os direitos reservados. Indexada no banco de dados do LILACS (BIREME). **Contato:** pulmaorj@gmail.com. **Circulação:** Trimestral. **Distribuição:** assinantes e, gratuitamente, aos sócios da SOPTERJ, às sociedades regionais de pneumologia, a bibliotecas de faculdades e hospitais universitários do Brasil. **Capa:** Figura referente ao artigo Displasia Broncopulmonar.

Órgão Financiador:  **FAPERJ**

EXPEDIENTE

Editora Chefe

Profa. Dra. Patrícia Rieken Macedo Rocco
MD, PhD – Professora Titular UFRJ

Editores Adjuntos

Denise Duprat Neves - MD, PhD, Unirio
Bernardo Henrique Ferraz Maranhão - MD, MSc, Unirio
Cyro Teixeira da Silva Junior - MD, PhD, UFF
Jorge Luiz da Rocha - MD, HESM
Luis Paulo Loivos - MD, MS, UFRJ
Marcus Barreto Conde - MD, PhD, UFRJ
Pierre d'Almeida Telles Filho - MD, HERJ
Rafael de Castro Martins - MD, PUC/RIO
Rafaela Baroni Aurilio - MD, UFRJ

Conselho Editorial

Adalberto Sperb Rubin - MD, PhD
Universidade Federal do Rio Grande do Sul - RS

Alexandre Pinto Cardoso - MD, PhD
Universidade Federal do Rio de Janeiro - RJ

Antonio Monteiro da Silva Chibante - MD, PhD
Universidade Federal do Estado do Rio de Janeiro - RJ

Antonio Ruffino Neto - MD, PhD
Universidade São Paulo e Faculdade de Medicina de Riberão Preto - SP

Antonio Segorbe Luis - MD
Presidente da Sociedade Portuguesa de Pneumologia - PT

Ashley Woodcock - MD
University of Manchester and South Manchester University Hospital - UK

Carlos Alberto de Barros Franco - MD
Pontifícia Universidade Católica do Rio de Janeiro - RJ

Clemax Sant'Anna - MD, PhD
Instituto de Puericultura e Pediatria Martagão Gesteira da Universidade Federal do Rio de Janeiro – RJ

Clóvis Botelho - MD, PhD
Universidade Federal do Mato Grosso - MT

Domenico Capone - MD, PhD
Universidade do Estado do Rio de Janeiro - RJ

Edson Marchiori - MD, PhD
Univ. Federal do Rio de Janeiro e Univ. Federal Fluminense - RJ

Eduardo Pamplona Bethlem - MD, PhD
Universidade Federal do Estado do Rio de Janeiro - RJ

Elizabeth Giestal de Araujo - MD, PhD
Universidade Federal Fluminense - RJ

Emílio Pizzichini - MD, PhD
Universidade Federal de Santa Catarina e Global Initiative for Asthma - SC

Giovanni Antonio Marsico - MD, PhD
Hospital Geral do Andaraí (MS) e Instituto de Doenças do Tórax (UFRJ)

Helio Ribeiro de Siqueira - MD, MS
Universidade do Estado do Rio de Janeiro - RJ

Hermano Albuquerque de Castro - MD, PhD
Escola Nacional de Saúde Pública da FIOCRUZ - RJ

Hisbello da Silva Campos - MD, PhD
Centro de Referência Prof. Hélio Fraga - Ministério da Saúde - RJ

Hugo Goulart de Oliveira - MD, PhD
Universidade Federal do Rio Grande do Sul - RS

José Dirceu Ribeiro - MD, PhD
Universidade Estadual de Campinas - SP

José Manoel Jansen - MD, PhD
Universidade do Estado do Rio de Janeiro - RJ

José Roberto Jardim - MD, PhD
Universidade Federal de São Paulo - SP

José Roberto Lapa e Silva - MD, PhD
Universidade Federal do Rio de Janeiro - RJ

Julio Abreu Oliveira - MD, PhD
Universidade Federal de Juiz de Fora - MG

Leila John Marques Steidle - MD, PhD
Universidade Federal de Santa Catarina - SC

Lúcia Helena Messias Sales - MD, PhD
Universidade Federal do Pará - PA

Marcelo Chalhoub Coelho Lima - MD, PhD
Escola Bahiana de Medicina e Saúde Pública - BA

Margareth Pretti Dalcolmo - MD, PhD
Centro de Referência Prof. Hélio Fraga - Ministério da Saúde - RJ

Martyn Partridge - MD, FRCP
Imperial College London and NHLI Division - UK

Mauro Musa Zamboni - MD, MS
Instituto Nacional do Câncer - RJ

Miguel Abidon Aidé - MD, PhD
Universidade Federal Fluminense - RJ

Miguel Aiub Hijjar - MD
Centro de Referência Prof. Hélio Fraga - Ministério da Saúde - RJ

Nelson Rosário Filho - MD, PhD
Universidade Federal do Paraná - PR

Paulo Augusto Camargos - MD, PhD
Universidade Federal de Minas Gerais - MG

Peter John Barnes - MD, PhD
National Heart and Lung Institute and at Imperial College - UK

Renato Sotto-Maior - MD
Hospital de Santa Maria - PT

Robert J. Meyer, MD, FACP, FCCP
United States Food and Drug Administration - USA

Ricardo Marques Dias - MD, PhD
Universidade Federal do Estado do Rio de Janeiro - RJ

Rodolfo Acatauassú Nunes - MD, PhD
Universidade do Estado do Rio de Janeiro

Rogério Rufino - MD, PhD
Univ. do Estado do Rio de Janeiro e National Heart and Lung Institute - UK

Rui Haddad - MD, PhD
Universidade Federal do Rio de Janeiro - RJ

Saulo Maia Davila Melo - MD
Universidade Federal de Sergipe - SE

Sergio Menna Barreto - MD, PhD
Universidade Federal do Rio Grande do Sul - RS

Sidney Stuart Braman, MD
Brown Medical School, Rhode Island Hospital, US

Stephen Townley Holgate - MD, FRCPath
Southampton General Hospital - UK

Suzanne Hurd - PhD
Global Initiative for Asthma (GINA) and for Chronic Obstructive Lung Disease (GOLD) - USA

Thais Mauad - MD, PhD
Universidade de São Paulo - SP

Vera Luiza Capellozzi - MD, PhD
Universidade de São Paulo - SP

Editorial**Pulmão RJ - Um novo ar para a Pneumologia do Rio de Janeiro***Patricia Rieken Macêdo Rocco¹*

Com esse número da Pulmão RJ, minha função como Editora da revista Pulmão RJ se encerra. Estou honrada em passar a revista aos novos editores. Há 3 anos, a Pulmão RJ mudou, passando a ter sua publicação *on line*, com uma maior abrangência nacional e internacional, aumentando a visibilidade da pneumologia brasileira. Cada número apresentou artigos que fazem uma abordagem atualizada de diferentes temas e contou com a participação de excelentes profissionais. Em paralelo a essas mudanças, o número de páginas publicadas aumentou significativamente e a revista foi publicada de forma regular. Gostaria de agradecer ao apoio da FAPERJ, dos Presidentes da SOPTERJ (Dr. Bernardo Henrique Ferraz Maranhão e Dr. Luiz Paulo Pinheiro Loivos), dos editores de cada número bem como do conselho editorial, da secretária Viviane Miranda, da diagramadora Mariana Dias e da PRECISE pela editoração. A Pulmão RJ é uma revista forte, bem organizada e inovadora. Desejo sucesso ao novo time de editores!

Cordialmente,
Patricia Rieken Macêdo Rocco,
Professora Titular, UFRJ
Chefe do Laboratório de Investigação Pulmonar

Editorial

Editorial

Clemax Couto Sant'Anna¹

A SOPTERJ, ao longo de décadas, vem valorizando a vertente pediátrica da Pneumologia. Assim começou o editorial do suplemento de Pneumopediatria de 2009 do PULMÃO RJ que também tive a honra de editar 1 e que contou com temas ainda hoje atuais. Este suplemento, a meu ver, junto com o atual de 2013, se constitui numa coletânea de assuntos que interessam aos especialistas, estudantes de varias áreas da saúde e médicos em geral.

No presente suplemento contamos com alguns colegas pneumologistas pediátricos experientes que se associaram a outros profissionais mais jovens, igualmente competentes e que trouxeram novas abordagens na especialidade. Assim, temas como estresse e asma, espirometria em pré-escolares e asma do lactente estão ao lado de artigos que trazem grandes atualizações sobre resistência bacteriana do pneumococo, infecções por micoplasmas, imunizações e pneumonias, síndrome obstrutiva do sono, aerosolterapia e a sempre presente tuberculose, nas suas dificuldades diagnósticas na infância, na padronização de condutas e nas perspectivas.

Agradeço à valiosa e paciente colaboração dos autores nacionais e estrangeiros que acorreram prontamente a nosso convite e que ao final de 2012 já haviam nos enviado seus artigos, verdadeiras peças raras pelo cuidado em que se dedicaram a colocar no papel os temas que lhes são caros, objeto de seus estudos e da sua experiência. A vivencia de cada um deles nos temas que atualizaram espelha-se em cada tópico. Conseguiram, pois, conjugar saber teórico e pratico nos artigos que nos brindaram.

PULMÃO RJ se consolidou ao longo de mais de duas décadas como um periódico de interesse renovado para seus leitores. Temas clínicos, pesquisas de bancada e assunto de saúde publica fazem o repertório desta publicação que é um orgulho para nosso estado e cuja sigla é indissociável de seu título.

Estendo meus agradecimentos pelo convite para editar o presente suplemento à amiga e Acadêmica Profa. Patrícia Rocco, a sua dedicada equipe e aos demais companheiros da SOPTERJ. Esta associação e as entidades que a antecederam há décadas dedicam-se voluntariamente a conduzir com grandeza a produção científica da pneumologia do Rio de Janeiro.

A pneumologia pediátrica, uma das mais novas sub-áreas da especialidade, tem aqui uma atualização mais do que oportuna. Aproveitem.

1. Suplemento de Pneumopediatria. Pulmão RJ 2009; supl 1: S1- S62.

Artigo revisão

Abordagem Clínica de Lactentes Sibilantes

Clinical Approach to Wheezing Infants

*Mônica C. Firmida¹***RESUMO**

O objetivo principal deste artigo foi rever a abordagem clínica de lactentes sibilantes baseada em conhecimentos atuais.

Tratou-se de uma revisão não sistemática da literatura através das bases de dados Medline e LILACS. Os artigos foram selecionados de acordo com o tópico de interesse.

Lactentes sibilantes são muito comuns na prática clínica. Podem resultar de um sem número de condições clínicas diferentes. Infecções virais são a principal causa nessa faixa etária. Pais usualmente querem saber se seus filhos sofrem de asma e se os sintomas persistirão no futuro. Tais questões não podem ser facilmente respondidas. Foi demonstrado por estudos epidemiológicos retrospectivos que a "sibilância transitória precoce" é o fenótipo mais frequente durante os primeiros anos de vida. No entanto, a utilidade clínica dos fenótipos é limitada. Por outro lado, uma abordagem clínica cuidadosa permite a exclusão de algumas causas específicas de sibilância e pode contribuir para identificar a predisposição para asma, ajudando nas decisões terapêuticas.

Descritores: Sons respiratórios; Asma/prevenção & controle; Asma/epidemiologia.

ABSTRACT

The main objective of this article was to review the clinical approach to wheezing infants, based on current knowledge.

This was a non-systematic review of articles indexed for the Medline and LILACS databases. Only articles dealing with the topic of interest were selected.

Wheezing infants are quite common in clinical practice. Such wheezing can result from a number of different conditions, the main cause being viral infections. Parents usually want to know if their kids suffer from asthma and if symptoms will persist into the future. Those questions cannot be easily answered. Retrospective epidemiological studies have shown that "transient early" wheezing is the most common phenotype during the first years of life. However, the utility of phenotypes is limited in clinical settings. Nevertheless, a careful clinical approach allows certain specific causes of wheezing to be excluded and can contribute to identifying a predisposition to asthma, thus facilitating the therapeutic decision-making process.

Keywords: Respiratory sounds; Asthma/prevention & control; Asthma/epidemiology.

1. Disciplina de Pneumologia, Faculdade de Ciências Médicas, Universidade do Estado do Rio de Janeiro, Rio de Janeiro (RJ) Brasil
Serviço de Pneumologia, Departamento de Pediatria, Instituto Fernandes Figueira (IFF), Fiocruz.
Não há qualquer conflito de interesse entre os autores.

Endereço para correspondência: Mônica de Cássia Firmida. Avenida do Magistério, 68, apto. 101, Moneró, Ilha do Governador, CEP: 21920-455, Rio de Janeiro, RJ, Brasil. Tel: 55 21 9116-5633. E-mail: mfirmida@gmail.com.

INTRODUÇÃO

Sibilos são muito comuns em lactentes (Quadro 1), principalmente devido a particularidades morfo-funcionais do trato respiratório e alta frequência de infecções virais (1). Estima-se que 40% das crianças apresentam sibilância no primeiro ano de vida e que 20% dessas serão sibilantes mais tarde (2).

Quadro 1 - Características anatómicas e funcionais que predispõem os lactentes à sibilância.^a

Vias aéreas de pequeno calibre
Resistência maior nas vias aéreas periféricas
Sustentação das vias aéreas menos rígidas
Caixa torácica mais complacente
Pobreza de poros de Khon e canais de Lambert
Diafragma mais horizontalizado

^aAdaptado de Rozov et al. (1).

Não há uma definição universal da síndrome do lactente sibilante; porém, a maioria dos especialistas concorda com esse diagnóstico quando ocorreram três ou mais episódios de sibilância ou sua persistência por pelo menos um mês (1,3).

A síndrome do lactente sibilante é uma manifestação de um grupo heterogêneo de distúrbios. A maioria dessas crianças apresentará a remissão do quadro até a idade escolar; no entanto, nesse mesmo grupo, há aquelas que têm asma e cuja precocidade da manifestação é atribuída a um comprometimento pulmonar mais grave e uma maior tendência à persistência dos sibilos (4,5). Distingui-las na abordagem inicial é praticamente impossível.

O conhecimento sobre esse assunto aumentou nas últimas décadas através de estudos epidemiológicos que objetivaram identificar “fenótipos de asma” (2,6-8). No entanto, as possíveis implicações desses diferentes fenótipos na abordagem individual e no tratamento ainda estão indefinidas (3).

O objetivo da presente revisão não sistemática da literatura científica foi apresentar o passo a passo da abordagem clínica do lactente sibilante à luz dos conhecimentos atuais. Uma discussão aprofundada sobre os métodos complementares diagnósticos e sobre as opções terapêuticas ficaram de fora dos objetivos da presente revisão e podem ser consultados em outras fontes (3,9-11).

PASSO 1: PROMOVER A BOA COMUNICAÇÃO

A queixa de “chiado” pode se referir a sibilos ou a outros ruídos respiratórios, como estridores ou roncos, sugestivos de outros diagnósticos (12,13). Portanto, inicialmente é melhor considerar a queixa como “respiração ruidosa” até que essa seja mais bem esclarecida.

PASSO 2: PROCURAR UMA CAUSA E AVALIAR O RISCO DE ASMA

Pensando na fisiopatologia

Sibilos são ruídos adventícios pulmonares, musicais, agudos e contínuos, que se assemelham a um sil-

vo e são causados por obstrução parcial das vias aéreas (14). São encontrados predominantemente na fase expiratória da respiração, mas podem ocorrer em ambas as fases. Podem ser difusos, como na broncoconstrição da crise de asma, ou localizados, como na compressão brônquica extrínseca (14).

A etiopatogenia inclui mecanismos mecânicos de redução do calibre brônquico (broncoespasmo, edema da mucosa e anomalia brônquica congênita), obstruções intraluminais (secreções e corpo estranho), compressões extrínsecas (adenomegalias, anéis vasculares e tumores) ou obstruções dinâmicas das vias aéreas (larin-gomalácia, traqueomalácia e broncomalácia) (14).

Os fatores precipitantes variam de uma criança para a outra e podem variar no decorrer do tempo, devido a influências genéticas e ambientais, assim como a fatores modificadores (4,15).

Explorando a anamnese: a história é compatível com a síndrome do lactente sibilante? Alguma causa deve ser especialmente considerada?

Muitas vezes, o familiar chega ansioso devido a já ter recebido diferentes diagnósticos: “bronquite”, “bronquiolite”, “bebê chiador”, “asma”, entre outros. Até na literatura científica a terminologia gera confusão pelo emprego de diferentes termos, como doença hiper-reativa das vias aéreas, asma do lactente, bronquite sibilante e bronquiolite recorrente (3).

A descrição cuidadosa do quadro ajuda a avaliar se as manifestações são compatíveis com asma — episódios recorrentes de tosse, sibilos e dificuldade respiratória, desencadeados por determinados estímulos (frio, exposição a tabaco, alérgenos infecções respiratórias, etc.), ocorrendo predominantemente durante a noite ou ao amanhecer. A frequência de crises, a duração do quadro, as necessidades terapêuticas, a resposta ao tratamento e o tempo de melhora contribuem para avaliar a gravidade (3,10).

O intervalo intercrítico sintomático alerta para a possibilidade de outras doenças crônicas, como bronquiolite obliterante, fibrose cística e discinesia ciliar (10).

O cortejo sintomático também traz contribuições (16). Febre e emagrecimento podem ocorrer na tuberculose. Tosse produtiva, dificuldade de ganhar peso e diarreia são possíveis em fibrose cística, alergia alimentar, imunodeficiências e parasitoses intestinais. Infecções em diferentes sítios podem sugerir imunodeficiência. A dermatite atópica aumenta a chance de asma (17).

Na história gestacional e perinatal, é fundamental pesquisar todos os detalhes em relação a cuidados e intercorrências pré-natais, história de tabagismo materno, prematuridade, condições ao nascimento, peso ao nascer, tempo de eliminação do mecônio, internação no período neonatal e oxigenoterapia (tipo, duração e concentração de oxigênio utilizada). A displasia broncopulmonar é uma DPOC do recém-nascido prematuro submetido a oxigenoterapia por pelo menos 28 dias

(18). A não eliminação de mecônio nas primeiras 24 h de vida pode ser causada por íleo meconial, cuja causa é a fibrose cística em mais de 90% dos casos (19).

Na história alimentar, é importante investigar não só a possibilidade de refluxo gastroesofágico, mas também a possibilidade de distúrbios de deglutição. Crianças com encefalopatias ou com outras doenças que comprometem a deglutição ou favorecem o refluxo são propensas a fenômenos aspirativos (16).

Na história familiar, pesquisa-se a consanguinidade entre os pais e história de asma ou de outras atopias em pais e irmãos, assim como morte por doenças respiratórias, tuberculose, tabagismo e uso de drogas ilícitas (1).

O ambiente domiciliar deve ser cuidadosamente descrito: suas condições de saneamento e ventilação, número de residentes, quantidade de crianças e presença de animais domésticos. Cães filhotes podem ser transmissores de toxocaríase, zoonose que causa sibilância recorrente, anemia e hepatomegalia. Tabagismo e queima de lenha são importantes poluentes intra-

domiciliares, e a proximidade da residência a fábricas ou estradas expõe os indivíduos a poluentes extradomiciliares. A frequência a creches aumenta o risco de infecções virais (1).

Em busca de sinais ao exame físico

O exame físico pode ser normal, mas deve ser cuidadoso em busca de sinais de atopia e de outros sugestivos de condições diferentes de asma (9). A presença de xerodermia e dermatite atópica sugere atopia (20). A presença de estado nutricional comprometido, deformidade torácica, baqueteamento digital, sopro cardíaco ou insuficiência cardíaca aponta para outros diagnósticos.

Na crise, a atenção à fase do ciclo respiratório em que o esforço predomina é valiosa. Dificuldades inspiratórias, retração de fúrcula esternal e estridor sugerem obstrução alta, enquanto tempo expiratório aumentado e sibilos são compatíveis com obstrução das vias aéreas inferiores (13). As causas mais frequentes são diferentes de acordo com a faixa etária (Quadro 2).

Quadro 2 - Causas mais frequentes de sibilância em lactentes, à exceção de asma.^a

Recém-nascidos e lactentes jovens (0-3 meses)	Lactentes (3-12 meses)	Crianças (maiores de 1 ano)
Displasia broncopulmonar	Crupe	Aspiração de corpo estranho
Malformações congênitas da laringe	Refluxo gastroesofágico ou aspiração	Discinesia ciliar primária
Laringomalácia	Fibrose cística	Bronquiolite obliterante
Paralisia de cordas vocais	Malformações cardíacas	Malformações congênitas dos pulmões e vias aéreas
Angiomatose laríngea		Disfunção de cordas vocais (adolescentes)
Cistos		
Tumores		
Malformações congênitas de traqueia e grandes vias aéreas		
Traqueomalácia		
Broncomalácia		
Estenose traqueal ou brônquica		
Fístula traqueoesofágica		
Anéis vasculares ou membranas laríngeas		

Nota: Cada uma destas doenças pode estar presente em qualquer faixa etária.

^aAdaptado de Laita et al. (10).

Voltando à pergunta inicial: esta criança tem asma?

Para lactentes e pré-escolares, a definição dada no III Consenso Internacional de Asma — sibilância recorrente e/ou tosse persistente em uma situação em que a asma seja provável e que outras doenças menos frequentes tenham sido excluídas — tem grande aplicabilidade clínica (21). Assim, o diagnós-

tico pode ser feito, pelo menos provisoriamente, e revisto no futuro.

A asma tem uma fisiopatologia complexa, envolvendo predisposição genética, fatores ambientais e fatores modificadores. No lactente, é comum se apresentar após uma infecção respiratória viral, principalmente por rinovírus e vírus sincicial respiratório (22).

A atopia está fortemente associada à asma. Com base nesse conceito, o índice preditor de asma (Quadro 3) visa prever o risco de o lactente ou o pré-escolar sibilante ter asma no futuro. A probabilidade é aumentada quando há pelo menos um sinal maior ou dois sinais menores (23). No entanto, esse índice tem maior valor preditivo negativo do que positivo, ou seja, é mais valioso para afastar o diagnóstico de asma do que para confirmá-lo (3).

Quadro 3 - Índice preditor de asma.^a

<p>Critérios Maiores</p> <ol style="list-style-type: none">1. Um dos pais com asma2. Diagnóstico de dermatite atópica <p>Critérios Menores</p> <ol style="list-style-type: none">1. Diagnóstico médico de rinite alérgica2. Sibilância não associada a resfriado3. Eosinofilia maior ou igual a 4%

^aAdaptado de IV Diretrizes Brasileiras de Asma (23).

PASSO 3: AVALIAR O PROGNÓSTICO

Estudos epidemiológicos realizados nas últimas décadas tiveram o objetivo de identificar “fenótipos de asma”, ou seja, subgrupos de crianças com características e fatores de risco em comum, associados com desfechos que variam desde a remissão completa até a persistência do quadro de asma na idade escolar ou além (2,6-8). As classificações fenotípicas variam entre os estudos.

O estudo de Tucson foi o pioneiro e é o mais conhecido (2). Nele, foram definidos quatro fenótipos:

- a) Nunca sibilantes (51%): crianças que nunca sibilaram.
- b) Sibilantes transitórios precoces (20%): início da sibilância antes dos três anos de idade, com melhora até os seis anos.
- c) Sibilantes persistentes (14%): início antes dos três anos e persistência do quadro aos seis anos.
- d) Sibilantes de início tardio (15%): início entre três e seis anos.

Posteriormente, esses grupos de lactentes sibilantes foram redefinidos como (24):

- a) Sibilantes transitórios: início no primeiro ano de vida, associado com tabagismo materno durante a gestação e função pulmonar diminuída.
- b) Sibilantes persistentes não atópicos: sem evidências de atopia, começa na fase de lactente e remite até a idade escolar.
- c) Sibilantes persistentes atópicos (relacionado a IgE): associado com história pessoal e familiar de atopia, hiper-reatividade à metacolina e função pulmonar diminuída. Embora possa começar no lactente, sua frequência é maior com o avançar da idade. O início tardio e a associação com atopia são fatores de risco para a persistência da asma na adolescência e na vida adulta.

Outra classificação proposta pela Sociedade Respiratória Européia define dois fenótipos com base nos sintomas (25):

- a) Sibilantes episódicos: sibilância secundária a infecções virais, por períodos discretos.
- b) Sibilantes multifatoriais: sibilância desencadeada por múltiplos fatores (vírus, alérgenos, exercícios e tabagismo). Têm sibilância durante as exacerbações e no período entre elas e têm função pulmonar mais comprometida quando comparados com os sibilantes transitórios.

Os diferentes fenótipos de asma têm aplicabilidade apenas retrospectiva e ainda carecem de validação clínica. Tornando o desafio ainda mais complexo, essas classificações não são estáticas. O lactente classificado inicialmente como pertencente a um determinado fenótipo pode mudar para outro no decorrer do tempo (26).

PASSO 4: INVESTIGAR, DE ACORDO COM O NECESSÁRIO

A investigação deve ser individualizada e dependerá da gravidade do quadro e das dúvidas diagnósticas levantadas (9). Após anamnese e exame físico cuidadosos, a maioria dos lactentes sibilantes tem suspeita diagnóstica de sibilância pós-viral ou asma, sem quadros ameaçadores de vida. Nesses casos, a investigação complementar inicialmente necessária é limitada e inclui o próprio teste terapêutico (10).

A radiografia de tórax ajuda a afastar outros diagnósticos, como malformação congênita e tuberculose. O exame parasitológico de fezes é importante para afastar parasitoses intestinais que podem realizar o ciclo de Loss (ciclo pulmonar) e causar sibilância recorrente. Outros exames podem ser indicados caso a caso: PPD, teste do suor, sorologia anti-HIV, nível sérico das imunoglobulinas, etc. A investigação para atopias (IgE sérica total e específica), assim como para imunodeficiência congênita, deve ser feita criteriosamente e pode necessitar de avaliação de um especialista.

PASSO 5: DECIDIR O TRATAMENTO

Os parentes ou cuidadores devem ser preparados para lidar com a doença. A educação e a promoção da relação de parceria com a equipe de saúde facilitam a adesão ao tratamento, que é primordial para o sucesso final.

Evitar agressores, como exposição à fumaça de tabaco e da queima de lenha, e promover um ambiente saudável são importantes como medidas universais. Alérgenos específicos devem ser evitados. A abordagem racional deve se basear em dados sugestivos de que um determinado alérgeno piora o quadro daquele indivíduo (3).

Na crise, o uso de β_2 -agonistas inalatórios é recomendado. Há casos descritos de efeito paradoxal em lactentes. Portanto, em caso de cianose ou piora do quadro atribuída ao uso do β_2 -agonista, essa dro-

ga deve ser suspensa (27). O uso de β_2 -agonistas por via oral é desestimulado devido ao maior potencial de efeitos adversos (28). O benefício da associação de brometo de ipratrópio inalatório em menores de dois anos carece de evidências científicas (29). Corticoides sistêmicos são recomendados para crises moderadas ou graves e têm maior benefício quando iniciados precocemente. Recomenda-se a dose de 1-2 mg/kg de prednisolona, por 3-5 dias (3). Quando a saturação por oximetria de pulso for $\leq 94\%$, indica-se oxigenoterapia (10). Em crises graves, níveis de pCO_2 também devem ser monitorizados.

Um dos objetivos do tratamento de manutenção é evitar efeitos adversos decorrentes do uso frequente de corticoides sistêmicos. Corticoides inalatórios podem ser usados como teste terapêutico por três meses ou mais, na expectativa de controlar os sintomas e evitar novas crises. De acordo com a resposta clínica, o tratamento deverá ser reavaliado após esse período (3).

Quanto aos dispositivos inalatórios, aerossóis dosimetrados pressurizados (“bombinhas”) com espaçadores valvulados ou nebulizadores compõem os dispositivos terapêuticos ideais para lactentes (3).

REFERÊNCIAS

- Rozov T, Lotufo JP, Malozzi MC. A Síndrome de lactente com sibilância (a síndrome do bebê chiador). In: Vilela MMS, Lotufo JP (coord.) *Alergia, Imunologia e Pneumologia*. São Paulo; Editora Atheneu;2004, p. 111-121.
- Martinez FD, Wright AL, Taussig LM, Holberg CJ, Halonen M, Morgan WJ, et al. Asthma and wheezing in the first six years of life. The Group Health Medical Associates. *N Engl J Med* 1995;332:133-138.
- Papadopoulos NG, Arakawa H, Carlsen KH, Custovic A, Gern J, Lemanske R., et al. International consensus on (ICON) pediatric asthma. *Allergy*. 2012;67(8):976–997.
- Martinez FD. The origins of asthma and chronic obstructive pulmonary disease in early life. *Proc Am Throac Soc* 2009;6:272-277.
- Grad R, Morgan WJ. Long-term outcomes of early onset wheeze and asthma. *J Allergy Clin Immunol* 2012;
- Rusconi F, Galassi C, Corbo GM, Forastiere F, Biggeri A, Ciccone G et al. Risk factors for early, persistent, and late-onset wheezing in young children. SIDRIA Collaborative Group. *Am J Resp Crit Care Med* 1999; 160:1617-1622.
- Brunekreef B, Smit J, de Jongste J, Neijens H, Gerritsen J, Postma D, et al. The prevention and incidence of asthma and mite allergy (PIAMA) birth cohort study: design and first results. *Pediatr Allergy Immunol* 2002; 13:55-60.
- Henderson J, Granell R, Heron J, Sherriff A, Simpson A, Woodcock A, et al. Associations of wheezing phenotypes in the first 6 years of life with atopy, lung function and airway responsiveness in mid-childhood. *Thorax* 2008; 63:974-980.
- Martinez FD, Godfrey S. Wheezing Disorders in the Preschool Child: Epidemiology, Diagnosis and Treatment. London, Martin Dunitz, 2003.
- Laita JAC, Fernandez JDB, Montaner AE, Benitez MF, Rubia SG, Garde JG, et al. Consensus Statement on the Management of Paediatric Asthma. Update 2007. *Allergol Immunopathol* 2008;36(1):31-52.
- Brand PLP, Baraldi E, Bisgaard H, Boner AL, Castro-Rodriguez JA, Custovic A, et al. Definition, assessment and treatment of wheezing disorders in preschool children: an evidence based-approach. *Eur Resp J* 2008;32:1096-1110.
- Cane R, Ranganathan S, McKenzie S. What do parents of wheezy children understand by “wheeze”? *Arch Dis Child* 2000;82:327-332.
- Mellis C. Respiratory noises: how useful are they clinically? *Ped Clin N Am* 2009;56:1-17.
- Meslier N, Charbonneau G, Racineux JL. Wheezes. *Eur Respir J* 1995; 8:1942–1948.
- Martinez FD. Genes, environments, development and asthma: a reappraisal. *Eur Respir J* 2007; 29: 179–184.
- Bacharier LB. Evaluation of the child with recurrent wheezing. *J Allergy Clin Immunol* 2011; 128(3): 690-690. e5.
- Atopic characteristics of children with recurrent wheezing at high risk for the development of childhood asthma. *J Allergy Clin Immunol* 2004;114:1282-1287.
- Baraldi E, Carraro S, Filippone M. Bronchopulmonary displasia: definitions and long term respiratory outcome. *Early Human Dev* 2009;85(suppl):S1-S3.
- Ribeiro JD, Ribeiro MAGO, Ribeiro AF. Controvérsias na fibrose cística – do pediatra ao especialista. *J Pediatr (Rio J)* 2002;78(Supl.2):S171-S186.
- Leung AKC, Hom KLE, Robson WLM. Atopic dermatitis. *Advances in Pediatrics* 2007;54:241-273.
- Warner JO, Naspitz CK. Third International pediatric consensus statement on the management of childhood asthma. *International Pediatric Asthma Consensus Group. Pediatr Pulmonol* 1998; 25: 1-17.
- Lemanske RF, Jackson DJ, Gangnon RE, Evans MD, Li Z, Shult PA, et al. Rhinovirus illnesses during infancy predict subsequent childhood wheezing. *J Allergy Clin*

- Immunol 2005;116:571-7.
23. IV Diretrizes Brasileiras para o Manejo da Asma. J Bras Pneumol. 2006;32(Supl 7):S 447-S 474
 24. Stein RT, Martinez FD. Asthma phenotypes in childhood: lessons from an epidemiological approach. Paed Respir Rev 2004;5:155-161.
 25. Brand PL, Baraldi E, Bisgaard H, Boner AL, Castro-Rodriguez JA, Custovic A, et al. Definition, assessment and treatment of wheezing disorders in preschool children: an evidence-based approach. Eur Resp J 2008;32:1096.
 26. Cowan K, Guilbert TW. Pediatric asthma phenotypes. Curr Opin Pediatr 2012;24:344-351.
 27. Prendiville A, Green S, Silverman M. Airway responsiveness in wheezy infants: evidence for functional beta adrenergic receptors. Thorax 1987; 42: 100–104.
 28. Fox GF, Marsh MJ, Milner AD. Treatment of recurrent acute wheezing episodes in infancy with oral salbutamol and prednisolone. Eur J Pediatr 1996; 155: 512–516.
 29. Everard ML, Bara A, Kurian M, Elliott TM, Ducharme F, Mayowe V. Anti- cholinergic drugs for wheeze in children under the age of two years. Cochrane Database Syst Rev 2005;CD001279.
 30. Bisgaard H. A randomized trial of montelukast in respiratory syncytial virus postbronchiolitis. Am J Respir Crit Care Med 2003; 167: 379-383.

Artigo revisão

Resistência Antimicrobiana do Pneumococo aos Antibióticos Beta-Lactâmicos

Pneumococcal Antimicrobial Resistance to Beta-Lactam Antibiotics

Maria de Fátima B. P. March¹

RESUMO

A resistência antimicrobiana aos beta-lactâmicos representa um desafio na prática diária do pneumologista, haja vista a alta frequência de infecções respiratórias que requerem sua prescrição.

Nesta revisão, enfatiza-se a faixa etária pediátrica, principalmente os menores de cinco anos, que ainda hoje apresentam elevadas morbidade e mortalidade por pneumonia adquirida na comunidade por pneumococos e que podem se beneficiar do uso de antibióticos beta-lactâmicos. Apesar de a elevada prevalência de resistência do pneumococo aos antibióticos beta-lactâmicos ser observada em diversos países, o mesmo não ocorre no Brasil. A resistência elevada do pneumococo à penicilina é rara em nosso meio e, do ponto de vista prático, não se observam diferenças significativas na evolução clínica ou na gravidade das infecções pulmonares causadas por cepas resistentes ou suscetíveis à penicilina. A resistência ou a sensibilidade intermediária também não representa uma limitação ao uso da penicilina porque corresponde a cepas da bactéria que necessitam de níveis séricos mais elevados do antibiótico, os quais já são normalmente obtidos com as doses usadas habitualmente para o tratamento.

Conclui-se que o tratamento das infecções respiratórias agudas, como a pneumonia adquirida na comunidade, em nosso meio, é eficaz com a penicilina e seus derivados, tanto a nível ambulatorial quanto hospitalar.

Descritores: Streptococcus pneumoniae; Farmacorresistência bacteriana; Pneumonia/epidemiologia.

ABSTRACT

Antimicrobial resistance to beta-lactam antibiotics represents a challenge in daily pulmonology practice, because of the high frequency of respiratory infections that require the prescription of those antibiotics.

In this chapter, we focus on pediatric patients, especially those under five years of age, among whom the morbidity and mortality related to community-acquired pneumococcal pneumonia remain high and who can benefit from the use of beta-lactam antibiotics. Although the prevalence of pneumococcal resistance to beta-lactam antibiotics is high in various other countries, it is not so in Brazil. High pneumococcal resistance to penicillin is rare in Brazil, and, from a practical point of view, there are no significant differences in the clinical course or severity of pulmonary infections caused by penicillin-resistant or penicillin-susceptible strains. The intermediate susceptibility or resistance also imposes no restrictions on the use of penicillin, because it corresponds to strains of bacteria that require higher serum levels of the antibiotic, which are typically achieved at the standard doses.

We conclude that treatment of acute respiratory infections such as community acquired pneumonia, in our midst, is effective with penicillin and its derivatives, both as outpatient hospital.

Keywords: Streptococcus pneumoniae; Drug resistance, bacterial; Pneumonia/epidemiologia.

1. Faculdade de Medicina, Universidade Federal do Rio de Janeiro, Rio de Janeiro (RJ) Brasil.
Não há qualquer conflito de interesse entre os autores.

Endereço para correspondência: Maria de Fátima B P March. Rua Otávio Carneiro, 143, 6º andar, Icaraí, CEP: 24230-191, Niterói, RJ, Brasil. Tel: 55 21 2590-4891. E-mail: fmarch@uol.com.br.

AS PNEUMONIAS NA INFÂNCIA E O PNEUMOCOCO

A pneumonia adquirida na comunidade (PAC) pode ser clinicamente definida pela presença de sinais e sintomas de pneumonia, como tosse, febre, taquipneia, dispneia, dor torácica/abdominal referida e estertores crepitantes à ausculta respiratória, podendo ocorrer na criança previamente saudável devido à infecção adquirida fora do hospital, ou seja, na comunidade (1-4).

As diretrizes nacionais e internacionais elaboradas para a normatização do diagnóstico e tratamento das PAC reforçam a importância dos achados clínicos — retração torácica (subcostal) e aumento da FR — valorizando-os mais do que as anormalidades radiológicas para o diagnóstico da doença (1,2,4,5). O Consenso Britânico, por exemplo, também fornece a mesma orientação, mas acrescentou a hipertermia (febre persistente ou repetida > 38,5°C) e a distinção entre os sinais presentes em lactentes dos encontrados em crianças maiores (1). Em resumo, considera-se como PAC na infância o achado de sinais e sintomas clínicos compatíveis, sem necessariamente estarem associados a alterações radiológicas (1,4). A radiografia de tórax não é necessária para a confirmação da doença em pacientes que serão tratados ambulatorialmente (1,6). Ela pode ser solicitada em casos de dúvida diagnóstica e na avaliação da extensão do processo. Havendo sinais clínicos de gravidade, recomenda-se a avaliação radiológica da PAC. Afirma-se também que não é necessária a realização de radiografia de tórax de controle de cura para casos com boa evolução. A evolução clínica de casos de PAC tratados ambulatorialmente, nos quais o diagnóstico é realizado clinicamente, segundo critérios como idade, medida da FR (Quadro 1) e outros, não difere entre pacientes que foram submetidos ou não a exame radiológico para o diagnóstico (5,7).

Quadro 1 - Definição de valores de frequência respiratória elevada para o diagnóstico de pneumonia adquirida na comunidade.^a

Idade	Valores elevados de FR (taquipneia), ciclos/min
< 2 meses	≥ 60
2-11 meses	≥ 50
1-5 anos	≥ 40

^aAdaptado de Tavares (7).

A etiologia bacteriana das PAC nos países em desenvolvimento é mais comum que a viral. Os agentes mais encontrados estão descritos na Tabela 1 (7).

O *Streptococcus pneumoniae* (pneumococo) é o principal agente etiológico das PAC em crianças até 5 anos, inclusive nos casos complicados com derrame pleural. Em segundo lugar, destaca-se o *Haemophilus influenzae*. A infecção por *Staphylococcus aureus* deve ser considerada nos pacientes graves, desnutridos, com hospitalização prévia, com menos de 2 anos de idade, ou com lesões cutâneas que possam atuar como “porta de entrada”. Crianças com mais de 5 anos e ado-

lescentes podem ser acometidos por pneumonias atípicas, isto é, aquelas por *Mycoplasma pneumoniae* ou *Chlamydia pneumoniae*. Esses evoluem com um quadro clínico mais prolongado, dor de garganta no início do processo, tosse persistente, febre eventual e, às vezes, dores articulares e otalgia (8).

Tabela 1 - Etiologia das pneumonias adquiridas na comunidade em países em desenvolvimento.^a

Idade	Agente etiológico
< 2 meses	Etiologia pouco conhecida <i>Streptococcus pneumoniae</i> <i>Haemophilus influenzae</i> <i>Staphylococcus aureus</i> Enterobactérias Estreptococos do grupo A e B <i>Chlamydia trachomatis</i> <i>Ureaplasma urealyticum</i> Vírus respiratórios Citomegalovírus
2 meses a 5 anos	<i>S. pneumoniae</i> <i>H. influenzae</i> Vírus respiratórios <i>S. aureus</i> Enterobactérias
> 5 anos	<i>S. pneumoniae</i> <i>Mycoplasma pneumoniae</i> <i>Chlamydia pneumoniae</i>

^aAdaptado das referências 4,7 e 10.

Considerando-se a importância do pneumococo, estudos clínicos e bacteriológicos reforçam a indicação de antibióticos beta-lactâmicos, como penicilina e seus derivados, como medicamentos de primeira linha para o tratamento das PAC a nível ambulatorial (amoxicilina) e hospitalar (penicilina cristalina). Apesar de a elevada prevalência de resistência do pneumococo aos antibióticos beta-lactâmicos ter sido observada em diversos países, o mesmo não ocorre no Brasil. A resistência elevada do pneumococo à penicilina é rara em nosso meio e, do ponto de vista prático, não se observam diferenças significativas na evolução clínica ou na gravidade das infecções pulmonares causadas por cepas resistentes ou suscetíveis a penicilinas. A resistência ou a sensibilidade intermediária também não representa uma limitação ao uso das penicilinas porque corresponde a cepas da bactéria que necessitam de níveis séricos mais elevados do antibiótico, os quais já são normalmente obtidos com as doses usadas habitualmente para o tratamento (2).

Nos últimos anos, como será discutido mais adiante, com a modificação dos níveis de concentração inibitória mínima (CIM) utilizados para a definição de pneumococo sensível, de resistência intermediária e de elevada resistência, pode-se afirmar que não há resistência do pneumococo à penicilina e seus derivados no Brasil, tratando-se de PAC. Assim, as penicilinas e seus derivados continuam sendo os antibióticos de escolha (9).

RESISTÊNCIA ANTIMICROBIANA DOS ANTIBIÓTI-COS BETA-LACTÂMICOS

Os antibióticos beta-lactâmicos, penicilinas e cefalosporinas, por exemplo, caracterizam-se pela presença de um anel beta-lactâmico em sua estrutura, o que é fundamental para sua atividade antimicrobiana. A penicilina foi o primeiro antibiótico, descoberta em 1929 por Fleming, e até hoje é eficaz para o tratamento de várias infecções. A partir dela, as penicilinas semissintéticas, como a amoxicilina, foram produzidas. Agem inibindo a síntese da parede celular das bactérias em crescimento, causando sua lise osmótica. Especificamente, bloqueiam a reação de transpeptidação que ocorre fora da membrana celular, impedindo a união de cadeias que formam o mucopeptídeo da parede celular, através da ligação entre a penicilina e as enzimas (proteínas ligadoras de penicilina) que catalisam a reação. Portanto, a ação da penicilina e de seus derivados só se observa em bactérias em reprodução, formando parede celular, que morrem por lise osmótica pela entrada de água na célula sem sua parede celular normal. Dessa forma, a resistência dos pneumococos à penicilina deve-se a alterações na afinidade das proteínas ligadoras de penicilina ao antibiótico, decorrente de alterações cromossômicas da bactéria. Diferentemente de outras bactérias, ressalta-se que a resistência do pneumococo à penicilina não envolve a produção de enzimas beta-lactamases, que destroem o anel beta-lactâmico do antibiótico, inativando-o (3,10).

O grau de resistência de cada cepa de pneumococo pode ser medido pelo nível da CIM de penicilina capaz de inibir a ação do pneumococo. Até recentemente, cepas com CIM maior que 2 µg/mL eram consideradas com resistência elevada à penicilina; cepas com CIM de 0,12 a 1 µg/mL, com resistência intermediária; e aquelas com CIM abaixo de 0,06 µg/mL eram consideradas sensíveis. Posteriormente, observou-se que, mesmo com níveis de CIM compatíveis com elevada resistência, os pacientes com PAC apresentavam melhora clínica, o que gerou várias pesquisas que acabaram por contribuir para a modificação dos valores de CIM e, conseqüentemente, da classificação das cepas dos pneumococos, de acordo com o *Clinical and Laboratory Standards Institute* (11), como pode ser observado no Quadro 2.

Quadro 2 - Classificação das cepas de pneumococo de acordo com a concentração inibitória mínima (CIM) da penicilina segundo os critérios do *Clinical and Laboratory Standards Institute* (CLSI) de 2007 (antigo) e 2008 (atual).^a

Critérios do CLSI	CIM, µg/mL		
	Suscetível	Intermediário	Resistente
Antigo	≤ 0,06	0,12–1,00	≥ 2
Atual	≤ 2	4	> 8

^aAdaptado de Wolkers et al. (11).

Os novos valores de CIM permitem afirmar que muitas cepas consideradas resistentes ou de resistência intermediária, através dos antigos valores de CIM (*in vitro*), hoje são consideradas muitas vezes como sensíveis, em concordância com os dados clínicos dos pacientes (*in vivo*).

A resistência do pneumococo à penicilina foi descrita pela primeira vez em 1967 na Austrália, no escarro de uma paciente portadora de imunodeficiência que fazia uso de muitos antibióticos (10). Novos casos foram surgindo ao longo do tempo, alcançando níveis elevados a partir da década de 90. Estudos feitos em países desenvolvidos mostram cada vez mais o aumento da resistência pneumocócica à penicilina, chegando a 50% de incidência de bactérias resistentes. Na China, observaram-se mudanças e adaptações do sorotipo 14, que se tornou mais virulento e resistente com o passar do tempo. A elevada resistência também ocorre nos EUA, com índices de resistência pneumocócica à penicilina que chegam a 33-36%. Na Espanha, entre 2002 e 2007, constatou-se um aumento da resistência bacteriana, mas sem crescimento na taxa de mortalidade em pacientes com PAC por pneumococo. Um estudo multicêntrico realizado na América do Sul foi elaborado para esclarecer se o uso de penicilina na rotina ainda era eficaz para o tratamento das PAC (9). Foram acompanhadas crianças internadas com PAC grave e tratadas inicialmente com penicilina. Houve falha terapêutica em 21% dos casos, sem evidências de associação entre a falha e a resistência bacteriana observada *in vitro*, assim como baixa letalidade. Esse mesmo grupo de trabalho publicou, em 2009, um estudo que mostrou que não houve isolamento de cepas com CIM maior que 4 µg/mL naqueles casos. Assim, concluiu-se que a penicilina era eficaz para o tratamento da PAC na América Latina (2).

Os novos pontos de corte de CIM para a classificação do grau de resistência antimicrobiana de cepas invasivas de pneumococo foram comparados aos valores antigos na cidade de Uberlândia (MG), a partir de 100 cepas (42 e 58 das cepas oriundas de amostras de sangue e de líquido pleural, respectivamente) de pacientes com PAC e idade ≤ 12 anos. Os resultados mostrados na Tabela 2 mostram que cepas consideradas de resistência plena e intermediária pelos antigos valores não são mais assim classificadas pelos valores atuais; predominam as cepas sensíveis, o que está de acordo com a boa evolução clínica dos casos (11,12).

Tabela 2 - Taxas de resistência à penicilina, segundo critérios do *Clinical and Laboratory Standards Institute* de 2007 e de 2008, em 100 cepas de pneumococo obtidas de crianças internadas com pneumonia (1999-2008).^a

Resistência	Cepas, n	
	Critérios de 2007	Critérios de 2008
Intermediária	22	1
Plena	11	0
Total	33	1

^aAdaptado de Wolkers et al. (11).

PREVENÇÃO DA RESISTÊNCIA DO PNEUMOCOCO AOS ANTIMICROBIANOS

Em relação à prevenção da resistência do pneumococo aos beta-lactâmicos, a utilização criteriosa dos antimicrobianos tem evidente importância, evitando a seleção de cepas resistentes (11). O Quadro 3 assinala algumas medidas de prevenção.

Quadro 3 - Medidas preventivas de resistência antimicrobiana aos antibióticos.

- Evitar o uso indiscriminado de antibióticos
- Evitar o uso de antibióticos de largo espectro
- Padronização de condutas terapêuticas em pneumonias
- Mudança de práticas dos profissionais de saúde e da comunidade em relação aos antibióticos
- Vigilância epidemiológica

^aAdaptado de Tavares (7).

A vacinação antipneumocócica trouxe muitas expectativas em relação ao controle da resistência do pneumococo aos antibióticos, pois a vacina conjugada 7-valente continha alguns dos sorotipos do pneumococo mais ligados à resistência antimicrobiana. No entanto, estudos posteriores mostraram que a realidade não é tão promissora. Apesar da redução dos casos de doença invasiva e não invasiva, como PAC e meningite, a utilização da vacina, associada ao uso indiscriminado de antibióticos, está levando

a alterações no perfil de sorotipos do pneumococo, agravando a questão da resistência. Um estudo recente nos EUA, onde a vacina antipneumocócica 7-valente é disponível desde o ano 2000, mostrou um grande declínio das infecções causadas pelos sorotipos contidos na vacina e um evidente aumento de outros sorotipos, como o 19A, associado a taxas crescentes de multirresistência. Aquele estudo alerta para o reconhecimento da realidade epidemiológica antes da implementação do uso da vacina 13-valente (13). Também na América Latina e no Caribe, onde o sorotipo 19A era raro, com taxas estáveis por mais de 20 anos, tal sorotipo já se apresenta com percentuais elevados, reforçando a importância do monitoramento dos sorotipos do pneumococo a fim de contribuir para a prevenção da resistência antimicrobiana (4). Do mesmo modo, na Austrália, a vacina 7-valente trouxe uma redução da doença pneumocócica, mas não das taxas de resistência (14).

CONSIDERAÇÕES FINAIS

Até o presente momento, há elementos suficientes para consolidar o uso de penicilina no tratamento inicial e empírico de PAC na infância, pois os níveis de resistência plena são muito baixos, diferentemente do que ocorre em outros países. Além disso, já foi comprovado que a resistência *in vitro* não se traduz, necessariamente, em resistência *in vivo*. As medidas preventivas quanto à resistência antimicrobiana aos beta-lactâmicos devem ser reiteradas na infância.

REFERÊNCIAS

1. Harris M, Clark J, Coote N, Fletcher P, Harnden A, McKean M et al. British Thoracic Society guidelines for the management of community acquired pneumonia in children: update 2011. *Thorax* 2011, 66: ii1-ii23.
2. Stein R, Marostica PJ. Community acquired bacterial pneumonia. In: Chernick V, Boat TF, Wilmott RW, Bush A. *Kendig's Disorders of the Respiratory Tract in Children*. 7 a ed. Philadelphia, Elsevier, 2006, p. 441-52
3. Lopez FA, Campos Jr D. *Tratado de Pediatria- Sociedade Brasileira de Pediatria*. São Paulo, Manole, 2007 p. 1871-79
4. Castañeda E, Agudelo CI, de Antonio R, Rosselli D, Calderón C, Ortega- Barria E et al. *Streptococcus pneumoniae serotype 19A in Latin America and the Caribbean: a systematic review and meta-analysis, 1990-2010*. *BMC Infectious Diseases* 2012, 12:124
5. Bradley JS, Byington CL, Shah SS, Alverson NB, Carter ER, Harrison C. et al. The management of community-acquired pneumonia in infants and children older than 3 months of age: clinical practice guidelines by the Pediatric Infectious Diseases Society and the Infectious Diseases Society of America. *Clin Infect Dis* 2011; 53(7):e25-76
6. Lotufo JPB, Lederman HM. *Radiologia de tórax para o pediatra- clinica de tórax para o radiologista*. S.I, 2009 p.75-87
7. Sociedade Brasileira de Pneumologia e Tisiologia. *Pneumonia adquirida na comunidade na infância: diagnóstico e tratamento das complicações*. Diretrizes clínicas na saúde suplementar-AMB e ANSS. Disponível em: http://www.projetodiretrizes.org.br/ans/diretrizes/pneumonia_adquirida_na_comunidade_na_infancia-diagnostico_e_tratamento_das_complicacoes.pdf. Acesso em 20 de janeiro de 2013.
8. Carvalho CMN, Marques HHS. *Recomendações da Sociedade Brasileira de Pediatria para antibioticoterapia em crianças e adolescentes com pneumonia comunitária*. *Rev Panam Salud Public / Pan Am J Public Health* 2004; 15(6):380-7.
9. Cardoso MRA, Carvalho CMN, Ferrero F, Berezin EN, Ruvinsky R, Camargos PAM et al. and the CARIBE group. *Penicillin-resistant pneumococcus and risk of treatment failure in pneumonia*. *Arch. Dis. Child*. 2008; 93: 221-225
10. Tavares W. *Bactérias gram positivas. Problemas: resistência do estafilococo, do enterococo e do pneumococo aos antimicrobianos*. *Rev. Soc Bras Med Tropical* 2000, 33(3): 281-301
11. Wolkers PCB, Mantese OC, Paula A, Almeida VV, Aguiar PA, Alvares Jr P et al. *Novos pontos de corte de sensibilidade nas taxas de resistência antimicrobiana de cepas invasivas de pneumococo*. *JPed (Rio J)* 2009;85(5):421-425.
12. CDC. *Effects of new penicillin susceptibility breakpoints for Streptococcus pneumoniae – United States, 2006-2007*. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep*. 2008; 57(50):1353-

5. Disponível em: mmwrq@cdc.gov. Acesso em : 20 de janeiro de 2013.
13. Sharma D, Baughman W, Holst A, Thomas S, Jackson D, Carvalho MG. et al- Pneumococcal carriage and invasive disease in children before introduction of the 13-valent conjugate vaccine: comparison with the era before 7-valent conjugate vaccine. *Pediatr Infect Dis J* 2013; 32(2):196. Doi 10.1097/INF.0b013e3182788fdd.
14. Oftadeh S, Gidding HF, Gilbert GL - Laboratory surveillance of invasive pneumococcal disease in New South Wales, Australia, before and after introduction of 7-valent conjugate vaccine: reduced disease, but not antibiotic resistance rates. *Epidemiol Infect.* 2012 Sep 25: -10. [Epub ahead of print]

Artigo revisão

Aerossolterapia

Aerossolterapia

Ana Alice A. I. Parente^{1,2}, Paula N. Maia²

RESUMO

As doenças do trato respiratório têm uma elevada prevalência em nosso meio. A via inalatória é a preferida para a administração da terapia. Vários dispositivos, com diferentes características, estão disponíveis no mercado. Esta revisão teve o objetivo de descrever os tipos de dispositivos, suas vantagens e desvantagens, e indicações de uso conforme cada faixa etária, além de abordar alguns aspectos técnicos relevantes para a obtenção de melhores resultados com a terapia inalatória.

Evidências científicas enfatizam novas formas de administração de medicação inalatória. Nebulizadores convencionais apresentam numerosos inconvenientes. Aerossóis com espaçadores/aerocâmaras permitem melhora na deposição pulmonar, resultando, principalmente em pacientes sem coordenação adequada, em uma melhor relação custo-benefício do que outros métodos tradicionalmente utilizados. Naqueles que conseguem gerar altos fluxos inspiratórios, os inaladores de pó seco podem ser utilizados.

Descritores: Nebulizadores e vaporizadores/normas; Nebulizadores e vaporizadores/utilização; Doenças respiratórias/epidemiologia.

ABSTRACT

The prevalence of respiratory diseases is high in Brazil. Inhalation is the preferred route of delivery for therapy. Various inhalation devices, with different characteristics, are available. The objective of this review was to describe those devices, their advantages, disadvantages, and indications for each age group, as well as to address certain relevant technical aspects of obtaining optimal results with inhalation therapy.

New means of delivering inhaled therapy have been described. Conventional nebulizers have a number of disadvantages. Aerosol inhalation via spacers or holding chambers seems to be another method, resulting, specifically in patients without adequate coordination, in a relative superior cost-benefit relationship in comparison with traditional methods. In patients who can generate high inspiratory flow rates, dry power inhalers can be used.

Keywords: Nebulizers and vaporizers/standards; Nebulizers and vaporizers/utilization; Respiratory tract diseases/epidemiology.

1. Faculdade de Medicina, Universidade Federal do Estado do Rio de Janeiro – UNIRIO – Rio de Janeiro (RJ) Brasil

2. Serviço de Pneumologia, Instituto de Puericultura e Pediatria Martagão Gesteira, Universidade Federal do Rio de Janeiro – IPPMG-UFRJ – Rio de Janeiro (RJ) Brasil.

Não há qualquer conflito de interesse entre os autores.

Endereço para correspondência: Ana Alice I. Parente. Av. Meriti, 2056, Vila da Penha, CEP: 21211-006, Rio de Janeiro, RJ, Brasil. Tel: 55 21 3351-7939. E-mail: aaliceparente@terra.com.br.

INTRODUÇÃO

O trato respiratório representa uma opção ideal para a administração de medicamentos. As vias aéreas são facilmente acessíveis por meio de inalação nasal ou oral e têm grande extensão, incluindo a superfície alveolar, o que permite a dispersão das drogas. Como muitas dessas não cruzam a barreira alvéolo-capilar, consegue-se utilizar doses mais altas do que seria possível pela administração oral para doenças das vias aéreas. Por outro lado, a deposição alveolar de medicamentos permite uma rápida absorção pela circulação pulmonar, reduzindo a absorção pelo trato intestinal e a inativação hepática (1,2).

Dentre as afecções do trato respiratório, destaca-se a asma, doença inflamatória crônica que apresenta mortalidade baixa porém com elevada morbidade. No Brasil, conforme dados recentes, a asma representa a terceira causa de hospitalizações entre crianças e adultos. A meta principal do seu tratamento é o controle dos sintomas e a prevenção das exacerbações (3,4).

A via inalatória é a preferida para a administração da terapia na asma. Sua utilização objetiva propicia o máximo efeito do medicamento na doença pulmonar, com concomitante redução de efeitos colaterais em outros órgãos. Atualmente, os β_2 -agonistas inalatórios de curta duração representam a terapia de escolha para o alívio dos sintomas de broncoespasmo, e os corticosteroides inalatórios são os principais medicamentos utilizados no tratamento de manutenção (5-7).

A deposição pulmonar de uma droga depende do tipo de dispositivo inalatório utilizado. Sempre que possível, deve-se usar apenas um tipo de dispositivo, avaliando-se seu custo e durabilidade. A preferência do paciente ou de seu responsável deve ser levada em consideração, uma vez que representa um fator importante na adesão do paciente ao tratamento (3,8).

Consensos nacionais e internacionais para o manejo da asma já estão disponíveis desde a década de 90, sendo periodicamente reavaliados, de acordo com novas informações disponíveis (3,5-7,9). Apesar da existência dessas orientações, diversos estudos no Brasil e em outros países demonstram uma variabilidade muito grande em relação ao nível de conhecimento e à adoção das diretrizes (10,11).

Atualmente, além do tratamento da asma, a administração de medicamentos inalatórios tem sido utilizada na fibrose cística, no diabetes e na displasia broncopulmonar. Também tem sido uma perspectiva no tratamento do câncer e no uso de vacinas e agentes bioterroristas (12).

A presente revisão acerca dos conhecimentos atuais sobre técnicas inalatórias teve como objetivo contribuir para o aprimoramento da qualidade da atenção prestada a pacientes com doenças respiratórias.

HISTÓRICO

Medicamentos na forma de aerossóis têm sido utilizados por centenas de anos no tratamento de doenças do trato respiratório. No século XIX, foi introdu-

zido o “cigarro para asma”, que continha substâncias anticolinérgicas, ficando disponível para uso por quase 200 anos. Os primeiros nebulizadores foram somente desenvolvidos na década de 30, apesar de várias tentativas anteriores (10,13). Em 1954, a filha de um executivo sugeriu a seu pai que fabricasse um *spray* para asma semelhante aos utilizados para cabelos. Dessa forma, surgiu o primeiro aerossol dosimetrado (11). Somente na década de 70, o primeiro corticosteroide inalatório foi desenvolvido. Até então, o uso desse tipo de inaladores era restrito aos broncodilatadores (10).

No final da década de 70, Freigang, um pediatra canadense, desenvolveu um dispositivo, denominado aerocâmara, com o objetivo de facilitar a utilização, em crianças, de medicamentos na forma de *spray* (14).

Na década de 80, surgiram os primeiros inaladores de pó seco. Desde então, foram desenvolvidos os dispositivos com múltiplas doses, com mais de um medicamento por inalação e com contadores de dose, sempre dependentes do esforço inspiratório. Recentemente, novas tentativas têm sido realizadas, visando aperfeiçoar o uso dos dispositivos, assim como a utilização da via inalatória em outras terapias (1,10).

PRINCÍPIOS DA AEROSSOLTERAPIA

A administração de fármacos diretamente no trato respiratório para o tratamento de doenças pulmonares parece uma escolha lógica; porém, deve-se estar atento ao fato de que a deposição pulmonar distal de uma substância está relacionada não somente à sua adequada distribuição, como também à capacidade de se sobrepôr ao mecanismo ciliar do sistema respiratório (13).

O aerossol pode ser definido como partículas que permanecem suspensas no ar por um tempo relativamente longo devido a sua lenta deposição, por conta da gravidade. A velocidade da deposição está relacionada ao tamanho e à densidade de cada partícula. Como as partículas inaladas são frequentemente irregulares quanto à forma e à densidade, duas informações são importantes: o diâmetro médio da massa aerossolizada e o desvio-padrão geométrico, que reflete a distribuição dos tamanhos das partículas. Na prática, quase todos os dispositivos geram aerossóis polidispersos; porém, quanto menor o desvio-padrão geométrico, maior será a proporção de partículas geradas ao redor do diâmetro médio de massa (11,15).

O tamanho ideal da partícula, para sua deposição nas vias aéreas inferiores, está situado entre 1 e 5 μm de diâmetro. A essas partículas dá-se o nome de “partículas respiráveis”. A eficiência de um medicamento inalatório está, pois, relacionada à sua proporção de partículas respiráveis, conhecida como fração respirável.

Partículas de aerossol maiores que 5 μm são, geralmente, incapazes de ultrapassar as curvas da faringe posterior e as cordas vocais, provocando o fenômeno

de impactação inercial — também dependente do fluxo inspiratório. As partículas de diâmetro de 1-5 μm , que comumente alcançam com sucesso os pulmões, depositam-se por sedimentação. Aí reside a explicação da orientação aos pacientes para “prender a respiração por, no mínimo, 10 segundos” após a inalação de um aerossol. Quanto mais tempo a partícula permanece na via aérea, maior a chance de ocorrer sua sedimentação. As partículas menores que 1 μm são transportadas por difusão, depositam-se muito lentamente e podem ser exaladas antes do seu contato com o epitélio respiratório (10,13,15).

GERAÇÃO DE AEROSSÓIS

Existem vários dispositivos geradores de aerossóis, e a escolha do mais adequado depende da análise de vários aspectos, incluindo a melhor relação custo-benefício, bem como fatores relacionados ao paciente e aos medicamentos. Sempre que possível, está indicado usar apenas um tipo de dispositivo, visando facilitar a compreensão e a adesão do paciente. Independente do dispositivo, é de fundamental importância a verificação da técnica e a reorientação periódica do uso correto do medicamento (3).

Nebulizadores

Os nebulizadores são dispositivos utilizados para a administração de partículas aerossolizadas, gradualmente, através de dois mecanismos principais: nebulização a jato ou nebulização ultrassônica. Com o intuito de aumentar o grau de deposição do medicamento pulmonar, os nebulizadores têm sido aperfeiçoados, originando dispositivos como nebulizadores com desempenho melhorado pela respiração, inaladores de partículas otimizadas e nebulizadores ativados pela respiração (16).

No nebulizador a jato, é utilizada a passagem de corrente de gás comprimido com o intuito de gerar partículas o suficientemente pequenas para serem inaladas. Geralmente, é utilizado um fluxo de 6-8 L/min, em 5-10 min para um volume total de, aproximadamente, 4 ml de solução. O soro fisiológico a 0,9% é o diluente indicado na maioria das situações. Em geral, a medicação é nebulizada nos primeiros minutos (11,13,15-17). Nas crises de asma moderadas e graves, o oxigênio deve ser utilizado. Em gestantes, pacientes com doenças cardiovasculares e crianças, recomenda-se a manutenção da $\text{SaO}_2 \geq 95\%$ (3). Embora a administração de aerossóis pela peça bucal seja mais eficiente do que por meio de uma máscara, essa pode ser utilizada em menores de 5 anos de idade, objetivando uma efetiva deposição pulmonar. A máscara deve ser de tamanho adequado e estar firmemente ajustada à face da criança. Praticamente nenhuma medicação é depositada na via aérea com a criança chorando. O ideal é que a criança permaneça acordada para receber o tratamento (18).

Os nebulizadores ultrassônicos promovem a geração de aerossóis por meio da vibração de cristais. Alguns aparelhos apresentam grande volume residual, promovendo perda de medicação. Além disso, o calor gerado pode desnaturar as proteínas presentes em algumas medicações. Outro inconveniente é o fato de como algumas substâncias são disponíveis apenas na forma de suspensões (e não de soluções) para a nebulização e, com a vibração dos cristais, poderia haver uma deposição das partículas com redução da medicação disponível na forma aerossolizada (11,13).

Cuidados adicionais devem ser tomados quanto à limpeza dos dispositivos, tanto em nível hospitalar quanto em nível domiciliar, de modo a se evitar uma fonte potencial, já demonstrada, de transmissão de infecções (19).

Atualmente, a administração de aerossóis acoplados a espaçadores na crise de asma deve ser avaliada nos serviços médicos. Sempre que possível, em crianças, recomenda-se o uso dessa forma de terapia inalatória (5,20).

Aerossóis dosimetrados

Os inaladores pressurizados de dose medida representaram um inegável avanço no tratamento das doenças respiratórias. São dispositivos portáteis e compactos, cuja vantagem é dispensar o preparo da medicação com uma redução significativa do tempo de administração do tratamento (21).

Inicialmente, o propelente mais utilizado era o clorofluorcarbono (CFC), mas seu emprego foi restringido, a partir de 1987, com a assinatura do Protocolo de Montreal, por sua participação na diminuição da camada de ozônio. Em 1995, dois tipos de hidrofluoralcano (HFA 134a e HFA 227ea) foram reconhecidos pela União Europeia. No ano seguinte, a *Food and Drug Administration* (FDA), órgão regulador norte-americano, aprovou o uso do HFA 134a em inaladores. Em 1997, o Protocolo de Kyoto salientou que o hidrofluoralcano representava um dos seis gases responsáveis pelo efeito estufa. Entretanto, parece corresponder a uma fração mínima se comparado aos gases emitidos nos EUA. Assim, a transição do uso do CFC para o HFA vem ocorrendo progressivamente, tendo sido decretada a proibição de fabricação de inaladores com CFC pelo FDA a partir de 2008 (21,22). Estudos com HFA como propelente demonstram algumas vantagens: duração mais longa do jato, o que reduz a impactação inercial e promove maior deposição pulmonar; e aumento da temperatura do *spray*, reduzindo o efeito *cold freon*, responsável por imprimir uma desagradável sensação de resfriamento abrupto das vias aéreas, com a interrupção involuntária da inspiração, em certas ocasiões, durante o uso do inalador (21).

Antes do uso, o dispositivo deve ser agitado, com o objetivo de dispersar o propelente e manter a droga em suspensão. Vale lembrar que a pressão dentro do

reservatório depende bastante da temperatura ambiente. Dessa forma, em climas frios, o jato pode sofrer prejuízo, com um aumento na deposição do medicamento na orofaringe (11). Além disso, o paciente ou seu responsável deve ser informado de que o número de doses corresponde ao informado pelo fabricante, podendo, ao término do medicamento, ainda restar apenas propelente no frasco. A recomendação atual do FDA é que os futuros aerossóis dosimetrados tenham um contador de doses (11,23).

Os espaçadores foram desenvolvidos com o objetivo de se evitar possíveis erros na técnica de administração de um aerossol dosimetrado em pacientes com dificuldades de coordenação entre a atuação do inalador e a inspiração (3,12). Os espaçadores são tubos interpostos entre o aerossol e a boca do paciente, podendo ser industrializados ou artesanais. As aerocâmaras são dispositivos industrializados, possuindo um mecanismo valvular que impede o paciente de expirar dentro do aparelho. Tanto os espaçadores quanto as aerocâmaras reduzem a deposição de partículas na orofaringe, contribuindo para uma maior proporção de partículas respiráveis inaladas (5). Com base no volume corrente, recomenda-se um volume dos dispositivos de 250-500 ml para crianças até 3 anos, e de 500-1.000 ml para as de idade superior (13).

A adição de máscaras faciais permite que esses dispositivos sejam utilizados por crianças desde o seu nascimento. Nesses casos, o paciente deve ter a máscara bem acoplada a sua face e, após o disparo do aerossol, respirar em seu volume corrente por, em média, 20 segundos. O número exato de respirações necessárias para a inalação do medicamento depende do tamanho do dispositivo, do volume corrente da criança e da quantidade de espaço morto entre a boca do paciente e a válvula. Em lactentes, recomenda-se a retirada da válvula da aerocâmara, no caso de haver dúvida sobre o quão grande é sua resistência, de modo a não prejudicar a inalação do medicamento. O uso de máscara é recomendado até a idade de 4 anos, quando, em geral, apenas a peça bucal do dispositivo pode ser usada. A partir dessa idade, dependendo da compreensão do paciente, pode-se indicar a inalação em seu volume corrente (como descrito anteriormente) ou a inspiração profunda, seguida de pausa respiratória, de, no mínimo, 10 s. Sempre que for necessária uma nova dose, manter o intervalo mínimo de 30 s (8,11,18,24).

Vários materiais têm sido usados na confecção de espaçadores e aerocâmaras. No caso da utilização de plásticos, recomenda-se lavar o dispositivo com detergente, permitindo a secagem natural como forma de reduzir a aderência do medicamento ao frasco por conta da atração eletrostática. Outra medida, de maior custo, seria a administração de jatos do medicamento dentro do espaçador ou aerocâmara antes de seu uso (11,25).

Dolovich et al. (26) descreveram vantagens e desvantagens de cada método, incluindo nebulizadores a jato, nebulizadores ultrassônicos, inaladores dosimetrados — com ou sem espaçador/aerocâmara — e inaladores de pó seco. Em relação ao uso de broncodilatador nas unidades de emergência pediátrica, os autores enfatizaram que tanto o nebulizador quanto o espaçador/aerocâmara podem ser considerados dispositivos eficazes.

Ensaio clínico randomizado têm sido avaliados por especialistas da *Cochrane Library* com o objetivo de serem medidos os efeitos dos espaçadores/aerocâmaras em comparação àqueles dos nebulizadores para o fornecimento de β_2 -agonistas em crises de asma. Os revisores concluíram que, além da eficácia mostrar-se extremamente semelhante, o uso do aerossol dosimetrado associado ao uso de espaçador/aerocâmara demonstrou outros benefícios, como a diminuição no tempo gasto na unidade de emergência, melhora significativa na oxigenação e menos efeitos colaterais (27).

Ainda existe uma grande variabilidade da dose utilizada, em diferentes estudos, nas medicações com β_2 -agonistas por aerossol, em comparação com essa medicação por nebulização em indivíduos com asma, sendo recomendada a dose de 500 μ g (para adultos) e 1 jato/2 kg — com o máximo de 10 jatos (para crianças) — nas diretrizes nacionais (3,18,28).

Nos países em desenvolvimento, torna-se essencial a utilização de dispositivos de baixo custo, alta efetividade e que possam ser adaptados a todos os aerossóis disponíveis. Os espaçadores artesanais (garrafas plásticas ou frascos de soro) parecem atuar de forma satisfatória e com menor custo para o paciente, mesmo em lactentes (17,24,29-31).

Inaladores de pó seco

A droga para aspiração é apresentada em pó, dentro de cápsulas, ou diretamente em dispositivos, como, por exemplo, *Diskus* ou *Turbuhaler*. São pequenos e portáteis, e a maioria dos dispositivos contém medidores de dose, mas dependem de inspiração rápida e intensa. No caso de fluxo inspiratório insuficiente, pode ocorrer uma elevada deposição do medicamento na boca e na faringe do paciente. Geralmente são utilizados de forma adequada a partir dos 5 anos de idade (8,13,26).

Apesar de todas essas evidências, ainda é limitado o conhecimento sobre a técnica inalatória em nosso meio (32-34).

Dois estudos no Canadá avaliaram as dificuldades para a implantação do uso de aerossol dosimetrado com espaçador nas emergências pediátricas. Como principais barreiras, foram identificadas dúvidas na segurança do método, por parte da equipe de saúde; a possibilidade de esterilização de um espaçador; o custo para a emergência pediátrica; expectativas dos res-

ponsáveis de que o paciente fosse ser tratado por meio de nebulizador; a falta de um médico coordenando todo o processo; e a possível sobrecarga de trabalho para a enfermagem (35,36).

CONSIDERAÇÕES FINAIS

As evidências científicas apontam para a necessidade de mudanças na forma de administração de medicações inalatórias. O conhecimento de novos

dispositivos e da técnica correta de utilização constitui, segundo vários autores, o primeiro passo para sua implantação. Os aerossóis com espaçadores ou aerocâmaras representam a nova forma de atuação na medicina de emergência. Segundo os estudos citados, esses promovem uma redução no tempo despendido na unidade e nos gastos, com a mesma efetividade e maior satisfação para o paciente, para a família e para a equipe de saúde.

REFERÊNCIAS

- Dolovich MB, Dhand R. Aerosol drug delivery: developments in device design and clinical use. *Lancet* 2011; 377: 1032-45.
- Rubin BK. Pediatric Aerosol Therapy: new devices and new drugs. *Respir Care* 2011; 56(9): 1411-21.
- Diretrizes para o Manejo da Asma da Sociedade Brasileira de Pneumologia e Tisiologia - 2012. *J Bras Pneumol* 2012;38(Supl 1):S1-S46.
- Brasil. Ministério da Saúde. Secretaria nacional de Ações Básicas. Estatísticas de saúde e mortalidade. Brasília: Ministério da Saúde; 2005.
- National Institute of Health, National Heart, Lung and Blood Institute. NIH Publication. National Asthma Education and Prevention Program. Expert Panel Report 3: Guidelines for the diagnosis and management of asthma. Number 02-3659. Disponível em: [HTTP://www.nhlbi.nih.gov](http://www.nhlbi.nih.gov). Acesso em: 25 de janeiro de 2012.
- Global Initiative for asthma (GINA). Disponível em: [HTTP://www.ginasthma.org](http://www.ginasthma.org). Acesso em: 25 de janeiro de 2012.
- British Thoracic Society/Scottish Intercollegiate Guidelines Network. British guidelines on the management of asthma – 2011. [HTTP://www.brit-thoracic.org](http://www.brit-thoracic.org). Acesso em: 25 de janeiro de 2012.
- Huntzinger A. ACCP and ACAA Release Guidelines on Inhaled Aerosol Therapy for Patients with Pulmonary Disease. *Am Fam Physician* 2005; 72(5): 945-52.
- Sociedade Brasileira de Pneumologia e Tisiologia, Sociedade Brasileira de Alergia e Imunologia, Sociedade Brasileira de Pediatria. 1º Consenso Brasileiro no Manejo da Asma. Fortaleza-Ceará. Boehringer de Angeli. 1994;p.42.
- Everard ML. Aerosol delivery to children. *Pediatr Ann* 2006; 35(9): 630-6.
- Rubin BK, Fink JB. The delivery of inhaled medication to the young child. *Pediatr Clin N Am* 2003; 50: 717-731.
- Laube BL. The expanding role of aerosol in systemic drug delivery, gene therapy and vaccination. *Respir Care* 2005; 50(9): 1161-74.
- Coates AL, O'Callaghan C. Drug Administration by Aerosol in Children. In: Chernick V, Boat TF, Wilmott RW, Bush A, eds. *Kendig's Disorders of the Respiratory Tract in Children*. 7th Philadelphia: Saunders Elsevier, 2006. p 268-79. Cap.16
- Freigang B. New method of beclomethasone aerosol administration to children under 4 years of age. *Can Med Association J* 1977; 117(11): 1308-9.
- Souza LSF. Aerossolterapia na asma da criança. *J Pediatr (Rio J)* 1998; 74(3): 189-204.
- Muchão FP, Silva Fo LVR. Advances in inhalation therapy in pediatrics. *J Pediatr* 2010; 86(5): 367-76.
- Vilarinho LC, Cardeal Mendes CM, de Freitas Souza LS. Metered-dose inhalers with home-made spacers versus nebulizers to treat moderate wheezing attacks um children. *J Pediatr (Rio J)* 2003; 79(5): 403-412.
- Can Med Assoc J 1977; 117(11): 1308-9. (No authors listed) Inhalation devices. *CMAJ* 2005; 173(Suppl 6): S39-S45.
- Lombardi DM, Casuso M, Rodriguez JC, Castro P, Varela NM, Morero JL et al. Bronchodilators in acute asthma: metered dose inhalers or wet nebulizations? *Medicina (Buenos Aires)* 2006; 66(6): 563-8.
- Ribeiro JD. Aerosols and spacers for acute asthma in children. Evolution and time to change the routine. *J Pediatr (Rio J)* 2005; 81(4): 274-276.
- Ibiapina CC, Cruz AA, Camargos PA. Hydrofluoroalkane as a propellant for pressurized metered-dose inhalers: history, pulmonary deposition, pharmacokinetics, efficacy and safety. *J Pediatr (Rio J)* 2004; 80(6): 441-446.
- Hendeles L, Colice GL, Meyer RJ. Withdrawal of albuterol inhalers containing chlorofluorocarbon propellants. *N Engl J Med* 2007; 356: 1344-51.
- Sander N, Fusco-Walker SJ, Harder JM, Chipps BE. Dose counting and the use of pressurized metered-dose inhalers: running on empty. *Ann Allergy Asthma Immunol* 2006; 97:34-8.
- Duarte M, Camargos P. Efficacy and safety of a home-made non-valved spacer for bronchodilator therapy in acute asthma. *Acta Paediatr* 2002; 91(9): 909-913.
- Wildhaber JH, Janssens HM, Piérart F, Dore ND, Devadason SG, LeSouëf PN. High-Percentage Lung Delivery in Children from Detergent-Treated Spacers. *Pediatr Pulmonol* 2000; 29: 389-93.
- Dolovich MB, Ahrens RC, Hess DR, Anderson P, Dhand R, et al. Device selection and outcomes of aerosol therapy: Evidence-based Guidelines. *Chest* 2005; 127(1): 335-371.
- Cates CJ, Bara A, Crilly JA, Rowe BH. Holding chambers versus nebulisers for beta-agonist treatment of acute asthma (Cochrane Review). In: *The Cochrane Library*, Issue 1, 2006. Oxford: Update Software.
- Benito Fernandez J, Trebolazabala Quirante N, Landa Garriz M, Mintegi Raso S, Gonzalez Diaz C. Bronchodilators via metered-dose inhaler with spacer in the pediatric emergency department: what is the dosage? *An Pediatr (Barc)* 2006; 64(1): 46-51.
- Zar HJ, Brown G, Donson H, Brathwaite N, Mann MD, Weinberg EG. Home-made spacers for bronchodilator therapy in children with acute asthma: a randomized trial. *Lancet* 1999; 354: 979-82.
- H J Zar, S Streun, M Levin, E G Weinberg, G H Swingler. Randomised controlled trial of the efficacy of a metered

- dose inhaler with bottle spacer for bronchodilator treatment in acute lower airway obstruction. *Arch Dis Child* 2007; 92(2): 142-6.
31. Dahiya B, Mathew JL, Singh M. Randomized Trial of Spacers in Asthma. *Indian J Pediatr* 2007; 74(7): 631-5.
 32. Cunha AJ, Santos MA, Galvão MG, Ibiapina AA. Knowledge of pediatricians in Rio de Janeiro, Brazil, about inhalation therapy in asthmatic children. *Allergol Immunopathol (Madr)* 2003; 31(2): 87-90.
 33. Muchão FP, Perín SLRR, Rodrigues JC, Leone C e Silva Filho, LVRF. Avaliação do conhecimento sobre o uso de inaladores dosimetrados entre profissionais de saúde de um hospital pediátrico. *J Bras Pneumol* 2008; 34(1): 4-12.
 34. Parente AAI, Farias LS, March MFP, Farias MS, Sant'Anna CC. Uso de Espaçadores em Crianças com Asma: Emprego da Técnica Inalatória. *REAS* 2012; 4 (2): 260-268.
 35. Osmond MH, Gazarian M, Henry RL, Clifford TJ, Tetzlaff J and PERC Spacer Study Group. Barriers to metered-dose inhaler/spacer use in Canadian pediatric emergency departments: a national survey. *Acad Emerg Med* 2007; 14(11): 1106-13.
 36. Hurley KF, Sargeant J, Duffy J, Sketris I, Sinclair D and Ducharme J. Perceptual reasons for resistance to change in the emergency department use of holding chambers for children with asthma. *Ann Emerg Med* 2008; 51(1): 70-77.

Artigo revisão

Espirometria em Pré-Escolares

Spirometry in Preschool Children

Paula C. V. Vidal¹, Rita Mattiello², Marcus H. Jones²

RESUMO

A espirometria é ainda pouco utilizada em pré-escolares em função de dificuldades de compreensão, de colaboração e de coordenação motora nessa fase da vida. Nesta revisão, discute-se a metodologia adotada na obtenção de curvas expiratórias máximas em pré-escolares, os estudos recentes que relatam a utilidade clínica e o sucesso na obtenção de espirometrias e, por fim, as publicações relativas a equações de referência disponíveis.

Existem padronizações internacionais recentes, mas não há padrão de normalidade de espirometria em pré-escolares brasileiros.

Esta revisão poderá incentivar futuros estudos nacionais para gerar valores de referência no país.

Descritores: Espirometria; Padrões de referência; Valores de referência.

ABSTRACT

Spirometry is still underused in preschool children because of the difficulties in comprehension, collaboration and coordination encountered among such children. In this review, we discuss the recommended methodology to obtain maximal expiratory curves in preschool children, recent reports of success rates and its clinical utility, as well as the available literature related to reference values.

International standards of normality have recently been established for spirometry in preschool children. However, there are no such standards for preschool children in Brazil.

We hope that this review will prompt researchers to conduct further studies on this topic in Brazil. Such studies could define spirometry reference values for preschool children in Brazil.

Keywords: Spirometry; Reference standards; Reference values.

1. Departamento de Ciências da Saúde, Faculdade de Fisioterapia, Universidade Regional Integrada do Alto Uruguai e das Missões – URI – São Luiz Gonzaga (RS) Brasil.

2. Departamento de Pediatria, Faculdade de Medicina, Pontifícia Universidade Católica do Rio Grande do Sul – PUCRS – Porto Alegre (RS) Brasil. Não há qualquer conflito de interesse entre os autores.

Endereço para correspondência: Marcus Herbert Jones. Faculdade de Medicina. Pontifícia Universidade Católica do Rio Grande do Sul. Avenida Ipiranga, 6690, Prédio 60, 3º andar, Partenon, CEP: 90610-000, Porto Alegre, RS, Brasil. Tel.: . 55 51 3320-3000 ramal 2221. E-mail: mhjones@pucrs.br.

INTRODUÇÃO

A espirometria é um exame simples e não invasivo que mede fluxos e volumes pulmonares através de manobras de expiração rápida. Tem como objetivo identificar a presença e a gravidade das doenças pulmonares (1). Os testes de função pulmonar e, em particular, a espirometria são úteis para a avaliação e o manejo das doenças respiratórias crônicas em adultos e em crianças. A descrição fisiológica auxilia no entendimento da fisiopatologia respiratória, no tratamento e no prognóstico. Adicionalmente, a avaliação da função pulmonar desde a infância até a fase adulta permite verificar o desenvolvimento pulmonar e o efeito de enfermidades e intervenções clínicas (2-4).

A espirometria é de fácil execução em adultos e crianças maiores de seis anos, com alto índice de sucesso. Entretanto, crianças na faixa etária pré-escolar têm dificuldades de gerar dados confiáveis devido à atenção limitada e fácil distração, assim como dificuldades de compreensão, de cooperação e de coordenação motora durante as manobras de expiração forçada (4-6). Essas características limitaram a aplicação da espirometria em crianças pré-escolares até recentemente. Nos últimos 10 anos, mudanças na metodologia, na técnica e nos valores de referência favoreceram a difusão da espirometria em pré-escolares (7-13). A aplicação da espirometria em pré-escolares ainda é muito limitada no Brasil, o que se reflete na escassa produção científica local sobre esse tema (14,15).

Na presente revisão, discute-se a metodologia adotada na obtenção de curvas expiratórias máximas em pré-escolares, os estudos recentes que relatam a utilidade clínica e o sucesso na obtenção de espirometrias e, por fim, as publicações relativas a equações de referência disponíveis.

ESPIROMETRIA EM PRÉ-ESCOLARES: ATUALIZAÇÃO DA METODOLOGIA

Os laboratórios de função pulmonar necessitam oferecer um ambiente amigável e confortável para crianças, sem distrações ou ruídos. O estado emocional e o estágio de desenvolvimento neuropsicomotor da criança são importantes determinantes de sucesso do teste espirométrico (16). Outro grande determinante do sucesso do exame é a disponibilidade de pessoal técnico com experiência na realização de espirometria em pré-escolares. Além disso, é relevante a disponibilidade de tempo para que a criança se acostume com os equipamentos e aprenda a técnica de expiração forçada (16). Os equipamentos devem possuir *softwares* adequados e adaptados para incentivar a criança durante a manobra de expiração forçada para facilitar e prolongar sua expiração (17). O uso de incentivos por *software* pode aumentar o sucesso do exame em pré-escolares e é uma alternativa válida na realização da espirometria (18,19).

Medidas antropométricas e idade

Os resultados da espirometria serão comparados com valores de referência que levam em consideração o sexo, a raça ou etnia, a idade e a estatura. Pequenos arredondamentos na idade e na estatura podem produzir grandes distorções no cálculo do valor previsto. Por exemplo, é comum utilizar como dado idade em anos (sem considerar os meses adicionais) e estatura em centímetros. O arredondamento da idade introduz erros de até 8% no valor previsto, e o arredondamento da estatura em centímetros (em vez de milímetros) pode introduzir outros erros que podem ampliar ainda mais o erro na equação de valores previstos utilizada. Recomenda-se o uso de idade em decimais e da estatura em milímetros, obtida com um estadiômetro validado e calibrado.

Aceitabilidade e reprodutibilidade das manobras expiratórias

Os primeiros estudos que utilizaram o método de espirometria na população de crianças pré-escolares objetivaram avaliar a viabilidade e a geração de valores de referência aplicando os critérios de aceitabilidade e reprodutibilidade em uso para adultos (12,13,20,21). Aurora et al., em 2004 (6), considerando as limitações inerentes à infância, sugeriram novos critérios de aceitabilidade para essa população. Esses critérios foram analisados por uma comissão conjunta da *American Thoracic Society* (ATS) e da *European Respiratory Society* (ERS) e foram publicados em 2007 (16). Esse documento (16) propôs critérios mais flexíveis em relação às curvas expiratórias, sugerindo a aceitabilidade de curvas com terminação precoce de até 10% do pico de fluxo, assim como curvas com tempo de expiração iguais ou superiores a 0,5 segundos. Um grupo de autores (22) verificou que, ao se aplicar critérios mais rígidos, como os da ATS em 1994 (23), apenas 34% das crianças pré-escolares tiveram sucesso na espirometria; com a utilização de critérios mais flexíveis propostos pela ATS/ERS em 2007 (16), esse índice aumenta para 46%.

Pela proposta da ATS/ERS em 2007, o objetivo do teste espirométrico em pré-escolares é obter pelo menos duas curvas expiratórias máximas aceitáveis, com boa reprodutibilidade, isto é, com uma variação igual ou menor a 10% na CVF e no VEF₁. O volume retroextrapolado não deverá ser superior a 80 ml ou 12,5% da CVF. O final da expiração não deve ser abrupto e de no máximo 10% do pico de fluxo. O teste deve ser feito em um tempo total inferior a 15 min.

Índice de sucesso relatado em estudos

Os estudos sobre geração de valores de referência avaliaram crianças sem experiência prévia com espirometria com o objetivo secundário de verificar a viabilidade do exame nessa faixa etária (8,11,17). A frequência de sucesso (independentemente da experiência prévia) variou entre 71% e 92%, sendo a idade maior que três anos a determinante do sucesso na realização

das manobras de expiração forçada. Isso explica o fato de que o estudo de menor índice de sucesso (71%) recrutou crianças a partir de dois anos de idade na sua amostra (17), e o maior índice de sucesso (92%) foi no estudo com maior variabilidade na faixa etária e menor número de crianças pré-escolares (24).

Muitos estudos relataram que a idade da criança determina o sucesso na aceitabilidade e reprodutibilidade das manobras espirométricas e que a idade \leq três anos, em comparação com as crianças maiores, está relacionada a uma redução significativa do sucesso (8,9,12,25). Zapletal et al. correlacionam o sucesso com a idade e a estatura, ou seja, maior idade e altura aumentam a chance de sucesso na espirometria (13). Os autores indicam a falta de compreensão e a terminação precoce como os principais fatores de rejeição das curvas nessa faixa etária, problema observado em muitos estudos com pré-escolares.

Estudos publicados até 2007 adotaram os critérios de aceitabilidade e reprodutibilidade aplicáveis para adultos: três ou duas manobras aceitáveis com reprodutibilidade de até 5% de variação da CVF e VEF₁ (9,11,12,17). Nystad et al. (12) publicaram novos critérios para essa faixa etária, reforçados por outro estudo (6), sugerindo critérios mais flexíveis para crianças menores de seis anos, como a variação de CVF e VEF₁ de 10% ou 200 ml e tempo expiratório maior que 0,5 s. Os resultados daqueles estudos foram utilizados na redação das diretrizes para testes de função pulmonar específicos para a população pré-escolar da ATS/ERS em 2007, sendo a espirometria um dos exames descritos naquele consenso (16). A partir daquela publicação, os pesquisadores começaram a relatar o sucesso na reprodutibilidade considerando a variação de 5%, entre 5-10% e de 10% da CVF e VEF₁ (7,8,25). Porém, não foram definidas a aceitabilidade e a reprodutibilidade do VEF_{0,75} e VEF_{0,5} caso a criança não conseguisse expirar por mais de um segundo. O sucesso na obtenção de VEF₁ variou entre 68% e 84% (8,9,12). Nas crianças pré-escolares, o esvaziamento pulmonar ocorre mais rapidamente do que nas crianças maiores e adultos. Nessa faixa etária, a expiração talvez seja completa em menos de um segundo, fazendo o uso dos parâmetros VEF_{0,75} e VEF_{0,5} da CVF serem válidos para detectar uma função pulmonar anormal nessa faixa etária (7,9,26).

Piccioni et al. relataram em seu estudo envolvendo crianças de três a seis anos que o VEF_{0,5} apresenta uma menor correlação com o VEF₁ do que o VEF_{0,75}. Portanto, em situações clínicas ou de pesquisa na qual a expiração ocorre em menos do que um segundo, o uso de VEF_{0,75} seria superior ao de VEF_{0,5} para detectar uma redução de fluxos aéreos (8).

VALORES DE REFERÊNCIA DE ESPIROMETRIA EM PRÉ-ESCOLARES

Valores de referência são essenciais para a interpretação correta da espirometria (19). Devido à ausên-

cia de valores de referência, a aplicação de espirometria em pré-escolares foi pouco estimulada. O uso de equações para crianças maiores (acima de 6 anos de idade) em pré-escolares é inadequado; as extrapolações introduzem grandes distorções no valor previsto (27-29). Idealmente, os valores de referência deveriam ser obtidos em populações saudáveis, oriundas do mesmo local onde se pretende usá-las. Além disso, os dados deveriam ser obtidos com tecnologia atualizada, isto é, com equipamentos semelhantes aos que serão usados na coleta da espirometria nos laboratórios e clínicas. A maioria dos estudos disponíveis na literatura apresenta dados regionais de estudos cuja seleção da amostra de crianças saudáveis foi realizada pelo uso de questionários respiratórios padronizados e previamente validados, como o ATS-DLD-78, e por avaliação médica. Os critérios de exclusão são variados e estão descritos na Tabela 1. As crianças com exposição à infecção respiratória das vias aéreas superiores e/ou inferiores nas últimas duas a seis semanas foram excluídas da análise final de todos os estudos revisados. A exposição à poluição ambiental foi citada em apenas um estudo como medida de comparação entre grupos e não como critério de exclusão (8).

Em geral, os dados foram coletados em apenas uma única cidade, com exceção de um estudo multicêntrico realizado na Espanha (7). Na maioria dos estudos, a amostra é limitada, variando de 109 a 960 sujeitos, sendo que apenas metade da amostra é composta de crianças menores de cinco anos (8,17,25).

Em relação à coleta dos dados, a maioria das crianças realizou espirometria no ambiente escolar, exceto em dois estudos que realizaram a coleta em laboratório de função pulmonar (7,13); em um estudo, em clínica médica (30); e em outro estudo, que optou por laboratório móvel (24).

A mensuração antropométrica de peso e de estatura em pé foi realizada com a criança descalça e com poucas roupas, e duas medidas iguais eram necessárias para sua validação. Alguns estudos utilizaram o índice de massa corpórea como critério de exclusão, considerando como crianças desnutridas e obesas, respectivamente, aquelas abaixo do 5º percentil e acima do 95º percentil.

A maioria dos estudos seguiu as recomendações da ATS sobre a calibração diária dos espirômetros antes dos exames, de preferência no local da coleta dos dados, e resultados corrigidos para *body temperature pressure, saturated* (BTPS) conforme a recomendação da ATS de 2005 (31).

A espirometria foi realizada por técnicos previamente treinados, com experiência prévia em função pulmonar, preferencialmente com crianças. Muitos estudos optaram pela explanação da técnica, outros realizaram treinamento prévio com as crianças distribuídas em pequenos grupos ou individualmente, e o incentivo de animação foi utilizado na maioria dos

Tabela 1 - Principais estudos de valores de referência de espirometria em pré-escolares.^a

Referência	País/Ano	Participantes, n	Idade, anos	Estatura, cm ^b	Participantes < 5 anos, n (%)	Manobras aceitáveis, %	Local seleção amostra	Crítérios de exclusão	Equipamento Parâmetros
Eigen et al. (11)	EUA /2001	259	3-6	108,4 ± 7,8	NR	83	Creches	IR, PMT, DC, hospitalização, problemas torácicos	Cybermedics Moose & Collins CVF, VEF ₁ , PFE, FEF _{25-75%}
Nystad et al. (12)	Noruega /2002	630	3-6	109,2	344 (57)	92	Creches	Sinais IR	Jaeger Master Screen CVF, VEF ₁ , VEF _{0,5} , PFE
Zapletal. (13)	República Checa /2003	279	3-6	114,2 ± 7,3 (90-130)	55 (32)	62	LFP	Sinais IR	ZAN 100 CVF, VEF ₁ , PFE, MEF ₇₅ , MEF ₅₀ , MEF ₂₅ , AEX
Golshan (30)	Oriente Médio /2003	4.746	5-20	146,25 ± 17,4 (93-174)	NR	91	Clínica médica	Doença respiratória, fumo ativo, doença cardiopulmonar, deformidade torácica	Cybermedics Moose CVF, VEF ₁ , VEF ₁ /CVF, PFE, FEF _{25%} , FEF _{50%} , FEF _{75%} , FEF _{25-75%}
Vilozni et al. (17)	Israel /2005	109	2-6	106 (85-126)	56 (55)	71	Creches	Asma, O ₂ , VMI, bronquiolite, rinite, DA, PMT, IR, fumo passivo	ZAN 100 CVF, VEF ₁ , VEF _{0,5} , PFE, FEF _{75%} , FEF _{25%} , FEF _{25-75%}
Pesant et al. (9)	Canadá /2006	164	3-5	107,6 ± 6,2	98 (60)	78	Creches	PMT, sinais IR, asma, DPOC, doença crônica e RM	Jaeger Master Scope CVF, VEF ₁ , VBE, VEF _{0,5} , VEF _{0,75} , PFE, TEF, FEF _{75%} , AEX, FEF _{25%} , FEF _{25-75%}
Piccioni (8)	Itália /2007	960	3-6	111,3 ± 6,2	483 (50)	84	Creches	Asma, sintomas respiratórios, rinite, deformidades esqueléticas, doença pulmonar	Jaeger Master Scope CVF, VEF ₁ , VEF _{0,75} , VEF _{0,5} , PFE, FEF _{25-75%} , FEF _{25%} , FEF _{50%} , FEF _{75%} , AEX, VBE
Jeng et al. (25)	China /2009	248	3-6	111 ± 8 (90-130)	119 (48)	86	Creches	PMT, baixo peso ao nascer (< 2.500 g), hospitalização, asma,	Spiroware ECO Medics CVF, VEF ₁ , VEF _{0,5} , PFE, FEF _{25-75%} , FEF _{25%} , FEF _{50%} , FEF _{75%} , TEF
Pérez-Yarza et al. (7)	Espanha /2009	568	2-7	107 ± 9,8 (79-131)	235 (52)	82	LFP	Asma, doença respiratórias, sintomas respiratórios, cirurgia torácica, doença neuromuscular, esquelética, etc.	Jaeger Master Screen CVF, VEF ₁ , VEF _{0,5} , VEF _{0,75} , PFE, FEF _{25-75%} , FEF _{25%} , FEF _{50%} , FEF _{75%}
Koopman (24)	Holanda /2011	1582	4-18	153,5 (102,4-193)	NR	91	Creches, escolas, laboratório móvel	Asma, sibilância, fibrose cística, cirurgia torácica, doença neuromuscular, fumo ativo, baixo peso ao nascer (<2000g), IR	Lilly head pneumotachometer Cardinal Health CVF, VEF ₁ , VEF _{0,5} , PFE, FEF ₂₅₋₇₅ , FEF ₂₅ , FEF ₅₀ , FEF ₇₅

NR: não relataram; LFP: laboratórios de função pulmonar; IR: infecção respiratória; PMT: nascidos pré-termo; VMI: ventilação mecânica invasiva; FR: fatores de risco; VBE: volume retroextrapolado, AEX: área extrapolação; MEF: manobra de expiração forçada; DA: dermatite atópica; RM: retardo mental e TEF: tempo expiratório forçado.

^aModificado de (33).

^bValores expressos em média ± dp (mín-máx)

estudos com o objetivo de facilitar a compreensão da técnica e prolongar o tempo expiratório. Todos os estudos realizaram o exame na postura em pé com exceção de três estudos (12,24,30), que optaram pela postura sentada das crianças. Alguns estudos optaram pelo uso do clipe nasal; porém, Chavasse et al. (32) comprovaram que seu uso não interfere na mensuração dos parâmetros espirométricos. A duração do exame foi de aproximadamente 15 min, e poucos citaram o número

de manobras, como na metodologia adotada para a faixa etária escolar.

Muitas equações de referências foram limitadas a raça caucasiana por terem sido realizados na Europa e na região norte dos EUA. As diferenças raciais em crianças maiores e nos adultos já estão bem estabelecidas e, devido ao número pouco expressivo de crianças não caucasianas, essas acabam sendo excluídas da análise final dos dados. Nenhum estudo revisado citou uma

avaliação de diferentes grupos étnicos na geração dos valores de referências.

Modelos de regressão foram aplicados nas equações de referência para a análise dos dados, como o de regressão linear, exponencial e power, apresentando mudanças na correlação da função pulmonar com o aumento tamanho corporal (estatura, peso e idade). A regressão linear foi a mais utilizada (50%), mostrando que a função pulmonar aumenta conforme o aumento da estatura, que foi a melhor variável para a

correlação com todos os parâmetros de função pulmonar e é um forte preditor isolado ou em conjunto com outras variáveis, como idade, gênero e peso corporal (Tabela 2). Três estudos geraram equações com transformação logarítmica dos parâmetros de função pulmonar e estatura por apresentar uma melhor correlação. Idade e peso corporal foram considerados preditores independentes em dois estudos, e idade e gênero em outros dois, associados à estatura em uma análise multivariada.

Tabela 2 - Metodologia usada na geração das equações de referências dos estudos revisados.

Referências	Medidas de dispersão	Resultados log transformados	Modelos regressão	Preditores
Eigen et al. (11)	RMSE	Sim	Linear	Ln H
Nystad et al. (12)	SD	Não	Linear	H, S, H&A&W
Zapletal (13)	SEE	Sim	Linear	Ln H
Golshan (30)	SEE	Não	Linear	H&A
Vilozni et al. (17)	NR	Não	Exponencial	H
Pesant et al.(9)	NR	Sim	Power	H, Ln H
Piccioni (8)	RSE	Não	Linear	S&A&H&IMC&W
Jeng et al. (25)	SEE	Não	Linear	H, H&A&S
Pérez-Yarza et al. (7)	SEE	Não	Linear	H&H
Koopman (24)	NR	Não	Exponencial	H&A&S

RMSE: *root mean square error*; SEE: *standard errors of the estimate*; RSE: *regression standard error*; H: estatura; S: sexo; A: idade; W: peso; IMC: índice de massa corpórea; Ln: logarítmico; &: modelo regressão multivariado; e NR: não relatado.

CONSIDERAÇÕES FINAIS

Estudos de espirometria em crianças pré-escolares saudáveis são importantes para o conhecimento do crescimento e desenvolvimento pulmonar, sendo essencial para o manejo das doenças respiratórias. As recomendações publicadas pela ATS/ERS facilitaram a aplicação da espirometria em pré-escolares. A maioria dos estudos mostrou a viabilidade e a importância de se realizar a espirometria nessa faixa etária; porém, deve-se ter o cuidado em rela-

ção às características da amostra e à metodologia aplicada, com a aplicação correta dos métodos estatísticos e dos métodos para o desenvolvimento das equações de referência a fim de aumentar a utilidade clínica. No momento, não há validação de nenhuma dessas equações para uso em crianças brasileiras. Os autores esperam que a presente revisão incentive a realização de futuros estudos nacionais com essa população para gerar valores de referência para as crianças brasileiras.

REFERÊNCIAS

- Subbarao P, Lebecque P, Corey M, Coates AL. Comparison of spirometric reference values. *Pediatr Pulmonol.* 2004;37(6):515-22.
- Veras TN, Pinto LA. Viabilidade da realização de espirometria em pré-escolares. *J Bras Pneumol.* 2011;37(1):69-74.
- Loeb JS, Blower WC, Feldstein JF, Koch BA, Munlin AL, Hardie WD. Acceptability and repeatability of spirometry in children using updated ATS/ERS criteria. *Pediatr Pulmonol.* 2008;43(10):1020-4.
- Davis S. Spirometry. *Paediatric respiratory reviews.* 2006;7 Suppl 1:S11-3.
- Beydon N. Pulmonary function testing in young children. *Paediatric respiratory reviews.* 2009;10(4):208-13. Epub 2009/11/03.
- Aurora P, Stocks J, Oliver C, Saunders C, Castle R, Chaziparasidis G, et al. Quality control for spirometry in preschool children with and without lung disease. *Am J Respir Crit Care Med.* 2004;169(10):1152-9.
- Pérez-Yarza EG, Villa JR, Cobos N, Navarro M, Salcedo A, Martín C, et al. [Forced spirometry in healthy preschool children]. *An Pediatr (Barc).* 2009;70(1):3-11.
- Piccioni P, Borraccino A, Forneris MP, Migliore E, Carena C, Bignamini E, et al. Reference values of Forced Expiratory Volumes and pulmonary flows in 3-6 year children: a cross-sectional study. *Respiratory research.* 2007;8:14.
- Pesant C, Santschi M, Praud JP, Geoffroy M, Niyonsenga T, Vlachos-Mayer H. Spirometric pulmonary function in 3- to 5-year-old children. *Pediatr Pulmonol.* 2007;42(3):263-71.
- Kalhoff H, Breidenbach R, Smith HJ, Marek W. Spirometry in preschool children: time has come for new reference values. *J Physiol Pharmacol.* 2009;60 Suppl 5:67-70. Epub 2010/02/27.
- Eigen H, Bieler H, Grant D, Christoph K, Terrill D, Heilman DK, et al. Spirometric pulmonary function in healthy preschool children. *Am J Respir Crit Care Med.* 2001;163(3 Pt 1):619-23.

12. Nystad W, Samuelsen SO, Nafstad P, Edvardsen E, Stensrud T, Jaakkola JJ. Feasibility of measuring lung function in preschool children. *Thorax*. 2002;57(12):1021-7.
13. Zapletal A, Chalupova J. Forced expiratory parameters in healthy preschool children (3-6 years of age). *Pediatr Pulmonol*. 2003;35(3):200-7. Epub 2003/02/05.
14. Veras TN, Pinto LA. Feasibility of spirometry in preschool children. *Jornal brasileiro de pneumologia : publicacao oficial da Sociedade Brasileira de Pneumologia e Tisiologia*. 2011;37(1):69-74. Epub 2011/03/11.
15. Burity EF, Pereira CA, Rizzo JA, Sarinho ES, Jones MH. Early termination of exhalation: effect on spirometric parameters in healthy preschool children. *Jornal brasileiro de pneumologia : publicacao oficial da Sociedade Brasileira de Pneumologia e Tisiologia*. 2011;37(4):464-70. Epub 2011/09/02.
16. Beydon N, Davis SD, Lombardi E, Allen JL, Arets HG, Aurora P, et al. An official American Thoracic Society/ European Respiratory Society statement: pulmonary function testing in preschool children. *Am J Respir Crit Care Med*. 2007;175(12):1304-45.
17. Viložni D, Barak A, Efrati O, Augarten A, Springer C, Yahav Y, et al. The role of computer games in measuring spirometry in healthy and "asthmatic" preschool children. *Chest*. 2005;128(3):1146-55.
18. Kozłowska W, Aurora P, Stocks J. The use of computer-animation programs during spirometry in preschool children. *Eur Respir J*. 2004;23(3):494-5; author reply 5. Epub 2004/04/07.
19. Beydon N, Davis SD, Lombardi E, Allen JL, Arets HG, Aurora P, et al. An official American Thoracic Society/ European Respiratory Society statement: pulmonary function testing in preschool children. *Am J Respir Crit Care Med*. 2007;175(12):1304-45. Epub 2007/06/05.
20. Kanengiser S, Dozor AJ. Forced expiratory maneuvers in children aged 3 to 5 years. *Pediatr Pulmonol*. 1994;18(3):144-9.
21. Crenesse D, Berlioz M, Bourrier T, Albertini M. Spirometry in children aged 3 to 5 years: reliability of forced expiratory maneuvers. *Pediatr Pulmonol*. 2001;32(1):56-61.
22. Burity EF, Pereira CA, Rizzo J, Sarinho ES, Jones MH. Efeito da terminação precoce da expiração nos parâmetros espirométricos em crianças pré-escolares saudáveis. *J Bras Pneumol*. 2011;37(4):464-70.
23. Standardization of Spirometry, 1994 Update. American Thoracic Society. *Am J Respir Crit Care Med*. 1995;152(3):1107-36.
24. Koopman M, Zanen P, Kruitwagen CL, van der Ent CK, Arets HG. Reference values for paediatric pulmonary function testing: The Utrecht dataset. *Respir Med*. 2011;105(1):15-23.
25. Jeng MJ, Chang HL, Tsai MC, Tsao PC, Yang CF, Lee YS, et al. Spirometric pulmonary function parameters of healthy Chinese children aged 3-6 years in Taiwan. *Pediatr Pulmonol*. 2009;44(7):676-82.
26. Neve V, Edme JL, Devos P, Deschildre A, Thumerelle C, Santos C, et al. Spirometry in 3-5-year-old children with asthma. *Pediatr Pulmonol*. 2006;41(8):735-43.
27. Quanjer PH, Stanojevic S, Stocks J, Hall GL, Prasad KVV, Cole TJ, et al. Changes in the FEV1/FVC ratio during childhood and adolescence: an intercontinental study. *European Respiratory Journal*. 2010;36(6):1391-9.
28. Lum S, Hoo AF, Hulskamp G, Wade A, Stocks J. Potential misinterpretation of infant lung function unless prospective healthy controls are studied. *Pediatr Pulmonol*. 2010;45(9):906-13. Epub 2010/07/22.
29. Lange NE, Mulholland M, Kreider ME. Spirometry Don't Blow It! *Chest*. 2009;136(2):608-14.
30. Golshan M, Nematbakhsh M, Amra B, Crapo RO. Spirometric reference values in a large Middle Eastern population. *Eur Respir J*. 2003;22(3):529-34.
31. Miller MR, Hankinson J, Brusasco V, Burgos F, Casaburi R, Coates A, et al. Standardisation of spirometry. *Eur Respir J*. 2005;26(2):319-38.
32. Chavasse R, Johnson P, Francis J, Balfour-Lynn I, Rosenthal M, Bush A. To clip or not to clip? Noseclips for spirometry. *Eur Respir J*. 2003;21(5):876-8.
33. Stanojevic S, Wade A, Lum S, Stocks J. Reference equations for pulmonary function tests in preschool children: a review. *Pediatr Pulmonol*. 2007;42(10):962-72.

Artigo revisão

Síndrome da Apneia Obstrutiva no Sono na Infância

Obstructive Sleep Apnea Syndrome in Children

Regina Terse Ramos¹

RESUMO

Esta revisão tem por objetivo apresentar os novos conhecimentos, baseados em evidências, sobre a síndrome da apneia obstrutiva do sono (SAOS) em crianças e assim delinear aspectos da sua epidemiologia, fisiopatologia, sintomas clínicos, diagnóstico e terapêutica. Foram pesquisados no Medline artigos relacionados ao tema, publicados entre 2002 e 2012, selecionando-se apenas aqueles considerados relevantes.

A SAOS em crianças é uma condição frequente, que afeta 1-5% de crianças não obesas e sem outras comorbidades associadas. O aumento na taxa de obesidade tem contribuído para significativas mudanças na prevalência da doença e na apresentação clínica. Há evidências de que o estresse oxidativo e processos inflamatórios locais e sistêmicos são mecanismos envolvidos na fisiopatologia da morbidade associada à SAOS. A adenotonsilectomia é o tratamento de escolha para a SAOS infantil, mas ela pode não ser tão eficaz como previamente imaginado. Alternativas terapêuticas não cirúrgicas começam a emergir e podem tornar-se um componente essencial no tratamento da SAOS infantil.

É importante que os profissionais da área de saúde persigam os sinais e sintomas da SAOS em crianças com o propósito de detecção precoce dos casos e para que se coloque em prática a prevenção das morbidades a longo prazo.

Descritores: Apneia do sono tipo obstrutiva/diagnóstico; Apneia do sono tipo obstrutiva/tratamento; Apneia de sono tipo obstrutiva/epidemiologia; Polissonografia.

ABSTRACT

This review aims to present the most recent knowledge-based evidence related to obstructive sleep apnea syndrome (OSAS) in children and to delineate aspects of its epidemiology, pathophysiology, clinical symptoms, diagnosis and therapy.

We searched the Medline database for articles related to the theme, published between 2002 and 2012, selecting only those considered relevant.

In children, OSAS is a common condition that affects approximately 1-5% of non-obese children without associated comorbidities. The increase in the rate of obesity has contributed to significant changes in the prevalence and clinical presentation of OSAS. There is some evidence that the mechanisms involved in the pathophysiology of OSAS-associated morbidity include oxidative stress, as well as local and systemic inflammatory processes. Although adenotonsillectomy is the treatment of choice in children, it might not be as effective as previously thought. Nonsurgical therapeutic alternatives are emerging and could come to constitute an essential tool in the treatment of OSAS in children.

It is important that health professionals investigate the signs and symptoms of OSAS in children, with the aim of early case detection, and put into practice measures for the prevention of long-term morbidity.

Keywords: Sleep apnea, obstructive/diagnosis; Sleep apnea, obstructive/therapy; Sleep apnea, obstructive/epidemiology; Polysomnography.

1. Departamento de Pediatria, Faculdade de Medicina da Bahia, Universidade Federal da Bahia, Salvador (BA) Brasil.
Não há qualquer conflito de interesse entre os autores.

Endereço para correspondência: Regina Terse Ramos. Sede Mater da FMB. Praça XV de novembro, S/N, Largo do Terreiro de Jesus, CEP: 40025-010, Salvador, BA, Brasil. Tel. 55 71 3283-5565, Fax: 55 71 3283-5566. E-mail: reginaterse@gmail.com.

INTRODUÇÃO

Pesquisas atuais ressaltam a importância da qualidade do sono na infância para a promoção do bem-estar, do aprendizado e do desenvolvimento mental e assegurar uma vida saudável na fase adulta (1). Durante a infância, o sono insuficiente determina alterações neurocomportamentais e cognitivas que interferem com a qualidade de vida da criança e de toda a sua família (1,2). Entre 25% e 46% da população infantil poderão apresentar algum tipo de transtorno do sono; estima-se que os distúrbios respiratórios do sono (DRS) acometam de 1-3% dessa população (3).

Os DRS foram inicialmente descritos cerca de um século atrás e então redescobertos na criança por Guilleminault et al. em 1976 (4), sendo somente agora reconhecidos como um problema de saúde pública (5). Dos DRS, o mais frequente e diagnosticado é a síndrome da apneia obstrutiva do sono (SAOS). Essa é uma condição grave na criança, diferindo daquela nos adultos, particularmente em relação à distribuição por gênero, fisiopatologia, manifestações clínicas, características polissonográficas e abordagens terapêuticas (6). Atualmente, com o aumento da prevalência da obesidade infantil em todo o mundo, surge um fenótipo variante da SAOS em crianças que muito lembra o fenótipo de adultos com a doença (7). Entretanto, a despeito da alta prevalência e de um distinto padrão dentro da pediatria, este campo da medicina ainda é comumente negligenciado pelos pediatras, clínicos e diferentes especialistas médicos (8). O presente artigo faz uma revisão da epidemiologia e da fisiopatologia da SAOS em crianças, delinea as manifestações clínicas associadas, assim como as abordagens diagnósticas e terapêuticas direcionadas à mesma.

EPIDEMIOLOGIA DA SAOS

A epidemiologia da SAOS infantil não tem sido precisamente estabelecida devido a limitações metodológicas com respeito aos diferentes critérios diagnósticos adotados em diversos estudos e pelo baixo número de estudos de base populacional. O ronco habitual é um achado praticamente universal nas crianças com SAOS, muito embora haja pouca confiabilidade diante de uma história clínica negativa de roncos. A prevalência de ronco e SAOS pode ser prevista utilizando-se questionários estruturados com esse objetivo; assim, em estudos de base populacional (9), com amplos tamanhos amostrais, observou-se uma prevalência de SAOS de 11,7% em crianças que roncavam três ou mais vezes por semana. Em publicações recentes (10), estima-se que a proporção de crianças com ronco habitual (que roncam três ou mais vezes por semana) com SAOS gira em torno de 3:1 a 5:1. Vários autores descrevem uma prevalência de SAOS que varia de 1-5% em crianças (11), acontecendo desde o recém-nascido até o adolescente. A maior prevalência ocorre em pré-escolares, entre 2 e 8 anos de idade, o que co-

incide com o pico de maior crescimento do tecido linfóide, e na adolescência; dados da literatura sugerem que as proporções de SAOS entre os gêneros em crianças pré-púberes são de 1:1, possivelmente pela não influência dos hormônios sexuais nessa faixa etária (12). Em crianças pós-púberes, a distribuição lembra a predominância do sexo masculino nos adultos (13,14).

FISIOPATOLOGIA DA SAOS

O DRS abrange um espectro de padrões respiratórios anormais durante o sono, caracterizado por ronco e aumento do esforço respiratório. Dependendo da gravidade da obstrução da via aérea superior (VAS), esses padrões respiratórios podem ser classificados como ronco primário, caracterizado pela presença do ronco sem alterações fisiológicas e complicações associadas; síndrome da resistência da VAS, uma variação da SAOS, caracterizada por períodos de aumento da resistência da VAS e aumento do esforço respiratório durante o sono, associado a roncos, fragmentação do sono, sonolência diurna excessiva e redução do desempenho neurocognitivo; hipoventilação obstrutiva, na qual os achados prévios se associam à hipercapnia; e, finalmente, SAOS, a qual será o objeto de toda nossa discussão (6,14,15).

A SAOS na infância é caracterizada por episódios recorrentes de obstrução completa ou parcial das VAS que ocorrem durante o sono, resultando em hipoxemia e hipercapnia intermitentes, despertares recorrentes e ruptura do sono (11,16). O achado fisiopatológico essencial é o aumento da resistência da VAS durante o sono, quando se percebe uma complexa interação entre uma via aérea predisposta ao colapso e a compensação neuromuscular. O aumento da resistência dessa via aérea durante o sono ocorre devido a uma combinação entre hipertrofia dos tecidos moles, distúrbios craniofaciais, fraqueza neuromuscular e/ou obesidade (6). O colapso da faringe ocorre com mais frequência no espaço retropalatal na orofaringe, ao nível do palato mole (14). Como a faringe não possui ossos ou cartilagens, a sua permeabilidade é o resultado do equilíbrio entre a pressão inspiratória negativa e a força muscular abduzora da faringe. Quando as paredes apenas se tocam, surge o ronco. Havendo colapso parcial, aparecem as hipopneias, e, se o colapso for total, aparecem as apneias. As apneias obstrutivas em crianças são mais frequentes e mais prolongadas durante o sono REM (6,14,15). A ocorrência de frequentes despertares, em resposta às apneias, permite recuperar a permeabilidade da faringe mas, por outro lado, sustenta a base para a fragmentação do sono e o comprometimento neurocognitivo frequentemente observados em crianças (17). Há referências de que episódios repetidos de hipóxia-normóxia induzem a uma excessiva produção de radicais livres de oxigênio, de citocinas pró-inflamatórias circulantes, como IL-6, IL-8 e IFN- γ , e de moléculas de adesão endotelial, alterações essas que promovem lesão arterial generalizada e favorecem a ocorrência de problemas cardiovasculares (6,18). Há relatos de valores elevados de fibrinogênio em crianças

roncadoras, assim como de leucotrienos, em tecidos de adenoides e amígdalas de crianças com SAOS moderada e grave (6,19). Portanto, estes episódios deflagram certos mecanismos, como ativação do sistema simpático, estresse oxidativo, disfunção endotelial, aumento da agregação plaquetária, desregulação metabólica e inflamação (18).

QUADRO CLÍNICO

Vários dos achados clínicos essenciais diferem marcadamente a SAOS na criança daquela no adulto. Um importante achado na criança é uma variedade de possíveis manifestações da síndrome clínica. Algumas podem apresentar excessiva sonolência diurna, mas a maioria não tem sonolência (14). Algumas são obesas; outras crianças demonstram crescimento sub-ótimo ou dificuldade para crescer. Algumas crianças com SAOS grave apresentam tecido adenotonsilar pequeno, enquanto algumas, com hipertrofia do mesmo, apresentam quadros leves ou mesmo até completamente assintomáticos (14,20). As queixas mais comuns na infância são o ronco e a dificuldade para respirar durante o sono; algumas crianças poderão não apresentar o ronco clássico mas sim uma respiração ruidosa e difícil; podem apresentar respiração bucal e frequentes episódios de infecções do trato respiratório superior e de otite média (6,14,20). Dentre as condições médicas associadas à SAOS, citamos paralisia cerebral, síndrome de Down, mucopolissacaridose, laringomalácia, hipotireoidismo e hemoglobinopatia do tipo SS (21). Os principais sinais e sintomas associados à SAOS são apresentados no Quadro 1 (11).

Quadro 1 - Apresentação clínica da síndrome da apneia obstrutiva do sono em crianças.

Sintomas diurnos	Sintomas noturnos
Hiperatividade	Ronco habitual (≥ 3 vezes/semana)
Falta de concentração	Pausas respiratórias assistidas pelos pais
Agressividade	Dificuldade em respirar durante o sono
Sonolência excessiva	Sono inquieto com frequentes despertares
Problemas de aprendizado	Sudorese noturna
Respiração oral	Enurese e terror noturno

DIAGNÓSTICO

A marca principal dos DRS é o ronco noturno (11); logo, intuitivamente, esperaríamos que dados de uma boa anamnese e de exame físico pudessem realmente prever a SAOS. Entretanto, uma meta-análise recentemente realizada revelou que somente 55% de todas as crianças com suspeita diagnóstica de SAOS, através de avaliação clínica, obtiveram confirmação polissonográfica (22). Conforme as recomendações da Academia Americana de Medicina do Sono (23), a polissonografia

durante toda a noite deverá ser indicada quando houver a suspeita clínica de SAOS na criança. Ela também possibilitará excluir outros distúrbios respiratórios associados ao sono, como também determinará a gravidade da mesma (21). Os critérios polissonográficos pediátricos, adotados para o diagnóstico e a gravidade de SAOS, são aqueles que consideram apneias as crianças com índice de apneia-hipopneia (IAH) ≥ 1 eventos/h (6).

A oximetria de pulso teria um grande papel no diagnóstico de SAOS se todos os eventos obstrutivos estivessem associados às dessaturações de oxigênio. A ocorrência de uma apneia obstrutiva não requer uma dessaturação de oxigênio associada; portanto, a análise da oximetria noturna poderá erroneamente classificar uma criança com SAOS como normal. Foi demonstrado que dessaturações da oxi-hemoglobina têm baixa sensibilidade em detectar SAOS, o que faz da oximetria um pobre teste de triagem para DRS (24).

Exames complementares devem ser solicitados a fim de se estabelecer o possível sítio de alterações estruturais relacionadas. A nasofaringolaringoscopia permite avaliar as alterações estruturais da VAS (21). A Tomografia computadorizada (TC) e a ressonância nuclear magnética (RNM) têm seu uso limitado em pediatria, não só pelos altos custos, mas também pela exposição à radiação, na TC, e pela necessidade de sedação das crianças, interferindo com a dinâmica das VAS, na RNM (25).

Mais recentemente, Gozal et al. (26), estudando o papel de biomarcadores como métodos potenciais em rastrear DRS em crianças, identificaram as proteínas urinárias uromodulina, orosomucoide-1, caliceína e urocortina-3 como potenciais marcadores para diferenciar o ronco primário na SAOS.

Novas tecnologias têm sido descritas para a detecção da fragmentação do sono e assim possibilitar a realização do diagnóstico diferencial entre ronco primário, síndrome da resistência da VAS e SAOS, como a tonometria de artéria periférica e o tempo de trânsito de pulso, instrumentos não invasivos que detectam despertares autonômicos associados a eventos respiratórios, ambos marcadores de atividade simpática mas ainda de uso limitado em pediatria (25).

COMPLICAÇÕES E TRATAMENTO

A SAOS não tratada pode resultar em séria morbidade. Sequelas graves, anteriormente observadas, parecem ser menos comuns atualmente devido ao diagnóstico precoce e tratamento (4). Os DRS podem desencadear significativas morbidades que afetam o sistema nervoso central, sistema cardiovascular, sistema metabólico e o crescimento somático, interferindo com a qualidade de vida (6,11,18). A hipóxia intermitente que ocorre durante o sono em crianças com SAOS pode induzir a elevações das pressões arteriais sistêmicas e pulmonar principalmente durante o sono, e tais eventos podem levar à disfunção ventricular direita (7,18,20).

A escolha da terapia a ser adotada será direcionada pela etiologia subjacente, gravidade, história natural e opções terapêuticas viáveis para que se proporcione uma melhora na patência da VAS. Considera-se a adenotonsilectomia como a primeira linha de tratamento quando existe hipertrofia adenotonsilar (11,16). A falta de resposta ao tratamento cirúrgico e a recorrência dos sintomas em alguns pacientes sugerem que a SAOS na infância seja decorrente também de fatores neuromusculares e dinâmicos, principalmente naquelas crianças com condições subjacentes, como síndrome de Down, alterações craniofaciais e com SAOS mais grave, que certamente irão requerer um tratamento adicional após a cirurgia (6).

Quando a cirurgia não é eficaz, principalmente em crianças obesas, nos casos moderados a graves de SAOS pediátrica e em casos de SAOS residual após o procedimento cirúrgico, assim como naqueles não elegíveis para procedimento cirúrgico, a terapia com pressão positiva contínua nas vias aéreas é geralmente instituída (11). Essa é a mais comum terapia não cirúrgica, pela qual a disfunção da VAS é compensada por um "stenting" no lúmen faringiano; entretanto, sua aderência em crianças implica em uma limitação desse tratamento (24).

Existem crianças situadas na zona cinzenta, caracterizada por quadros leves, onde se questiona a relação risco-benefício da adenotonsilectomia ou o uso da pressão positiva contínua. Uma abordagem terapêutica tem consistido no uso de corticosteroides nasais, de drogas antagonistas de receptores de leucotrienos ou mesmo a associação de ambas, as quais têm se mostrado efetivas em melhorar a SAOS residual após a adenotonsilectomia (6,11). Kheirandish-Gozal et al. (27), em 2008, realizaram um estudo duplo-cego, randomizado e cruzado, no qual o uso de budesonida nasal foi comparado ao de placebo por 6 semanas. Observou-se, no grupo de tratamento, uma diminuição expressiva no IAH e o efeito positivo dos corticosteroides intranasais persistiram por no mínimo 8 semanas após o uso descontinuado do mesmo. Em outro estudo não randomizado aberto (28), envolvendo crianças com SAOS leve (IAH entre 1 e 5 eventos/h) que receberam montelucaste por 16 semanas, observou-se uma redução do tecido adenotonsilar e do IAH. Entretanto, permanece sem resposta qual o tempo de duração da resposta às medicações e qual a duração ideal da terapêutica médica utilizada.

REFERÊNCIAS

1. Bruni O. The importance of sleep for children's well being. *Sleep Medicine*. 2010; 11:599-600.
2. O'Brien LM, Mervis CB, Holbrook CR, Bruner JL, Klaus CJ, Rutherford J et al. Neurobehavioral implications of habitual snoring in children. *Pediatrics*. 2004;114:44-9.
3. Pascual Sánchez MT, Velasco LH, Guijarro PA. Obstructive sleep-related respiratory disorders in children. *Acta Otorrinolaringol Esp*. 2010;61(Supl 1):3-6.
4. Guilleminault C, Eldridge F, Simmons FB, Dement WC.

Em relação ao tratamento ortodôntico e ortopedia facial, existem poucos estudos que tenham avaliado sua efetividade em crianças. Aparelhos ortodônticos específicos são utilizados em determinadas alterações craniofaciais a fim de reduzir a resistência da via aérea e melhorar a eficácia da função neuromotora, tanto para o avanço mandibular nos casos de mandíbula de tamanho pequeno, com ou sem mau posicionamento mandibular, como para o rápido avanço mandibular, em casos de mandíbulas estreitas (24).

No âmbito das novas terapias, o fornecimento de ar umidificado e aquecido através de uma cânula nasal aberta, denominado insuflação nasal, tem sido estudado como uma alternativa ao uso de pressão positiva contínua nas vias aéreas em crianças com SAOS. É possível que essa terapêutica tenha uma aplicação sobretudo nas crianças que necessitem de baixos níveis de pressão; entretanto, a aceitação e a aderência a longo prazo dessa nova prática ainda é desconhecida (29).

Quando todas as medidas possíveis para o tratamento tenham falhado para tratar a SAOS moderada a grave ou enquanto aguardamos a realização da cirurgia craniofacial, a traqueostomia poderá ser realizada para o alívio da obstrução da VAS (24).

Finalmente, devemos nos atentar para o tratamento das condições médicas subjacentes, como a perda de peso nas crianças com sobrepeso e obesas e o tratamento da asma, rinite alérgica, distúrbios da tireóide e refluxo gastroesofágico, pois o tratamento dessas condições melhora os resultados do tratamento da SAOS (30).

CONSIDERAÇÕES FINAIS

A SAOS na criança é uma condição frequente e causa sérias morbidades. O achado essencial é o aumento da resistência da VAS durante o sono, resultando em fechamento parcial ou completo dessa via aérea durante o mesmo, o que irá resultar em aumento do esforço respiratório, fragmentação do sono e alterações nas trocas dos gases arteriais. Recomenda-se a polissonografia noturna para o diagnóstico da SAOS. A escolha terapêutica baseia-se na etiologia, gravidade e nas opções viáveis para a melhora da patência da VAS. Muitos consideram a adenotonsilectomia como a primeira linha de tratamento; entretanto, o uso de corticosteroides nasais e de antileucotrienos será útil em muitos casos.

5. Sleep apnea in eight children. *Pediatrics*. 1976; 58:23-30.
6. Reuveni H, Simon T, Tal A, Elhayany A, Tarasiuk A. Health care services utilization in children with obstructive sleep apnea syndrome. *Pediatrics*. 2002;110:68-72.
7. Katz ES, D'Ambrosio CM. Pediatric Obstructive Sleep Apnea Syndrome. *Clin Chest Med*. 2010;31:221-234.
8. Dayyat E, Kheirandish-Gozal L, Sans Capdevila O, Maarafeya MM, Gozal D. Obstructive sleep apnea in children: relative contributions of body mass index and

- adenotonsillar hypertrophy. *Chest*. 2009; 136:137-44.
8. Tamay Z, Akcay A, Kilic G, Suleyman A, Ones U, Guler N. Are physicians aware of obstructive sleep apnea in children? *Sleep Medicine*. 2006; 7:580-84.
 9. Kaditis AG, Finder J, Alexopoulos EI, Starantzis K, Tanou K, Gampeta S et al. Sleep-disordered breathing in 3,680 Greek children. *Pediatr Pulmonol*. 2004;37:499-509.
 10. Tang JP, Rosen CL, Larkin EK, DiFiori JM, Arnold JL, Surovec SA et al. Identification of sleep-disordered breathing in children: variation with event definition. *Sleep*. 2002; 25:72-79.
 11. Marcus CL, Brooks LJ, Draper KA, Gozal D, Halbower AC, Jones J et al. Diagnosis and Management of Childhood Obstructive Sleep Apnea Syndrome. *American Academy of Pediatrics. Pediatrics*. 2012;130:576-84.
 - Trata-se de um guia prático, voltado para atenção primária, que prevê recomendações sobre o diagnóstico e manejo da SAOS em crianças e adolescentes, com foco na criança com SAOS associada à hipertrofia adenotonsilar e/ou obesidade.
 12. Contencin P, Guilleminault C, Manach Y. Long-term follow-up and mechanisms of Obstructive Sleep Apnea (OSA) and related syndromes through infancy and childhood. *Inter J Pediatr Otorhinolaryngol*. 2003;67(Suppl 1):119-23.
 13. Bandla P; Huang J; Karamessinis L; Kelly A; Pepe M; Samuel J e al. Puberty and upper airway dynamics during sleep. *Sleep*. 2008;31:534-41.
 14. Katz ES, D'Ambrosio CM. Pathophysiology of Pediatric Obstructive Sleep Apnea. *Proc Am Thorac Soc*. 2008;5:253-262.
 15. Malik V, Smith D, Lee-Chiong TL Jr. Respiratory Physiology During Sleep. *Sleep Med Clin*. 2012;7:497-505.
 - * Os autores discorrem sobre o controle da ventilação durante o sono e como se processa a respiração dormindo.
 16. Schechter MS: Section on Pediatric Pulmonology, Subcommittee on Obstructive Sleep Apnea Syndrome. Technical report: diagnosis and management of childhood obstructive sleep apnea syndrome. *Pediatrics*. 2002;109(4):e69.
 17. Bourke RS, Anderson V, Yang JS, Jackman AR, Killedar A, Nixon GM et al. Neurobehavioral function is impaired in children with all severities of sleep-disordered breathing. *Sleep Med*. 2011;12:222-9.
 18. O'Driscoll DM, Foster AM, Ng ML, Yang JS, Bashir F, Nixon GM et al. Acute Cardiovascular changes with obstructive events in children with sleep disordered breathing. *Sleep*. 2009;32:1265-71.
 19. Vicente González E, Leza IA, Maltrana García JA, Facerías EA, García AO. Physiopathology of sleep-disordered breathing in children. *Acta Otorrinolaringol Esp*. 2010;61(Supl 1):14-21.
 20. Dayyat E, Kheirandish-Gozal, Gozal D. Childhood Obstructive Sleep Apnea: One or Two Distinct Disease Entities? *Sleep Med Clin*. 2007;2:433-44.
 21. Muzumdar H, Arens R. Diagnostic issues in pediatric obstructive sleep apnea. *Proc Am Thorac Soc*. 2008;5:263-73.
 22. Brietzke SE, Katz ES, Roberson DW: Can history and physical examination reliably diagnose pediatric obstructive sleep apnea/hypopnea syndrome? A systematic review of the literature. *Otolaryngol Head Neck Surg*. 2004;131:827-32.
 23. Aurora N; Zak RS; Karippot A; Lamm CI; Morgenthale TI; Auerbach SH et al. Practice Parameters for the Respiratory Indications for Polysomnography in Children. *Sleep*. 2011;34:379-88.
 24. Kaditis A, Kheirandish-Gozal L, Gozal D. Algorithm for the diagnosis and treatment of pediatric OSA: A proposal of two pediatric sleep centers. *Sleep Medicine*. 2012; 13:217-27.
 - ** Os autores propõem a criação de um algoritmo para o diagnóstico e tratamento da SAOS na infância, baseando-se na queixas dos pais, na presença ao exame físico de hipertrofia adenotonsilar, obesidade, alterações craniofaciais ou doenças neuromusculares, destacando-se a importância da polissonografia noturna e por fim comentando as várias abordagens terapêuticas.
 25. Friedman NR. Novel methods to diagnose obstructive sleep apnea in children. *Operative Techniques in Otolaryngology- Head and Neck Surgery*. 2012; 23:79-83.
 - * A polissonografia e testes diagnósticos alternativos são apresentados, em adição à avaliação clínica, para diagnóstico dos distúrbios respiratórios do sono.
 26. Gozal D, Jortani S, Snow AB, Kheirandish-Gozal L, Bhattacharjee R, Kim J, et al. Two-dimensional differential in-gel electrophoresis proteomic approaches reveal urine candidate biomarkers in pediatric obstructive sleep apnea. *Am J Respir Crit Care Med*. 2009;180:1253-6.
 27. Kheirandish-Gozal L, Gozal D. Intranasal budesonide treatment for children with mild obstructive sleep apnea syndrome. *Pediatrics*. 2008;122:e149-55.
 28. Goldbart AD, Goldman JL, Veling MC, Gozal D. Leukotriene modifier therapy for mild sleep-disordered breathing in children. *Am J Respir Crit Care Med*. 2005; 172:364-370.
 29. McGinley B, Halbower A, Schwartz AR, Smith PL, Patil SP, Schneider H. Effect of a high-flow open nasal cannula system on obstructive sleep apnea in children. *Pediatrics*. 2009;124:179-88.
 30. Ann C. Halbowera, Brian M. McGinleyb and Philip L. Smith. Treatment alternatives for sleep-disordered breathing in the pediatric population. *Curr Opin Pulm Med*. 2008,14:551-8.

Artigo revisão

Infecções Respiratórias por *Mycoplasma pneumoniae* em Crianças

Mycoplasma pneumoniae Infections of the Respiratory Tract in Children

Edna Lúcia Souza^{1,2}, Naiara Araújo Galvão¹

RESUMO

O *Mycoplasma pneumoniae* é um importante agente de infecções respiratórias e um dos principais agentes da pneumonia comunitária na criança. A infecção tem ampla distribuição geográfica. A doença respiratória é a principal manifestação clínica, mas formas extrapulmonares, com gravidade variável, podem ocorrer. O conhecimento das diversas formas clínicas dessa infecção e a abordagem mais adequada são de fundamental importância na prática pediátrica.

A infecção por essa bactéria pode agravar a asma. Existem evidências, também, para um papel deste micro-organismo na patogênese desta doença. O diagnóstico laboratorial da infecção por *M. pneumoniae* apresenta limitações. Existem dúvidas sobre os benefícios da utilização da antibioticoterapia na infecção respiratória por esta bactéria. Os macrolídeos são as drogas de escolha para o tratamento da criança, embora a resistência desta bactéria a estes antibióticos venha sendo descrita. Nas formas extra-pulmonares os antimicrobianos podem não ser efetivos de forma isolada.

Na prática clínica, o diagnóstico da infecção por *M. pneumoniae* baseia-se, principalmente, em dados clínico-epidemiológicos e em estudos sorológicos. Corticosteróides sistêmicos e imunoglobulinas intravenosas podem ser utilizados para tratamento das formas graves ou das manifestações extrapulmonares. Existem limitações no tratamento da infecção por cepas resistentes aos macrolídeos em pacientes pediátricos.

Descritores: *Mycoplasma pneumoniae*; Infecções respiratórias/terapia; Infecções respiratórias/epidemiologia.

ABSTRACT

Mycoplasma pneumoniae is a major cause of respiratory tract infections and is one of the main etiological agents of community-acquired pneumonia in children. Such infection has a wide geographic distribution. Although respiratory disease is the most significant clinical presentation of *M. pneumoniae* infection, extrapulmonary involvement of varying degrees of severity can occur. Knowledge of the various clinical forms and of the appropriate management of such infection is crucial in pediatric practice.

Infection with *M. pneumoniae* can exacerbate asthma. Studies suggest that *M. pneumoniae* infection plays a role in the pathogenesis of this disease. The laboratory-based diagnosis of *M. pneumoniae* infection remains difficult. Controversy remains concerning the benefits of antibiotic treatment in *M. pneumoniae* infection. Macrolides are the drugs of choice for treatment in children. Antimicrobials may not be effective in extrapulmonary disease. *M. pneumoniae* resistance to macrolides has recently been reported.

The diagnosis of this infection is based mainly on clinical and epidemiological data and on serological studies. Systemic corticosteroid therapy and intravenous administration of immunoglobulin can be used in order to treat severe respiratory and extrapulmonary manifestations. There are limitations for the treatment of infection caused by resistant strains in pediatric patients.

Keywords: *Mycoplasma pneumoniae*; Respiratory tract infections/therapy; Respiratory tract infections/epidemiology.

1. Departamento de Pediatria, Faculdade de Medicina da Bahia, Universidade Federal da Bahia, Salvador (BA) Brasil.

2. Serviço de Pneumologia Pediátrica, Complexo Hospitalar Universitário Prof. Edgard Santos, Universidade Federal da Bahia, Salvador (BA) Brasil.

Apoio financeiro: Naiara A Galvão é bolsista de iniciação científica pela Fundação de Amparo à Pesquisa do Estado da Bahia (FAPESB).

Endereço para correspondência: Edna Lucia Santos de Souza. Avenida Santa Luzia, 379, Edifício Otto Billian, apto. 902, Horto Florestal, CEP: 40295-050, Salvador, BA, Brasil. Tel: 55 71 3283-8333. E-mail: souza.ednalucia@gmail.com.

INTRODUÇÃO

Os primeiros micoplasmas foram descritos em animais em 1898 por Nocard & Roux (1-3). O *Mycoplasma pneumoniae* foi isolado por Eaton et al., em 1944, no escarro de um paciente com pneumonia atípica, sendo denominado agente Eaton (2,3). Posteriormente, esse microorganismo foi isolado em cultura em meio artificial e identificado como uma bactéria pertencente ao gênero *Mycoplasma* (2,3).

A classe Mollicutes é constituída por quatro ordens, cinco famílias e oito gêneros. A ordem Mycoplasmatales inclui os gêneros *Mycoplasma* e *Ureaplasma*. Na classe Mollicutes, 17 espécies têm habitat primário nos tratos respiratórios ou urogenitais humanos (1,4), e a maioria é apenas comensal (1,4,5). Entretanto, três bactérias do gênero *Mycoplasma* são comprovadamente patogênicas para humanos: *M. pneumoniae*, *M. genitalium* e *M. hominis* (1,4).

INFECÇÕES RESPIRATÓRIAS POR MYCOPLASMA PNEUMONIAE

Epidemiologia

O *M. pneumoniae* causa infecções respiratórias em crianças e adultos e é um dos principais agentes da pneumonia comunitária na infância (6,7). A infecção tem ampla distribuição geográfica e ocorre em todos os meses do ano (6-8). É, geralmente, endêmica, mas ocorrem epidemias esporádicas (5-7,9-11).

Na infância, a prevalência de infecções respiratórias por essa bactéria é variável, na dependência da faixa etária estudada, área geográfica e métodos diagnósticos empregados (8). A pneumonia ocorre, principalmente, em escolares e adolescentes, e a prevalência dessa infecção pode alcançar até 50% (12). Habitualmente, a doença é de leve intensidade (2,7,13). Formas graves podem ocorrer em crianças e adultos hígidos, assim como naqueles com comorbidades ou imunodeprimidos (2,12). O microorganismo pode persistir de forma prolongada no trato respiratório, levando ao estado de portador assintomático (2,9,11). Não há imunidade permanente após a infecção primária, podendo ocorrer reinfecções (2,9,13). A transmissão da infecção ocorre por gotículas respiratórias eliminadas pela tosse (2), sendo necessário contato próximo, devido à baixa contagiosidade do microorganismo (5,9). Microepidemias ocorrem em membros de uma mesma família ou entre grupos sociais fechados, como recrutas militares ou estudantes (2,5,7,9,10).

Biologia

Os micoplasmas são os menores microrganismos de vida livre existentes (2,4,9), têm menores dimensões e menor genoma que as bactérias convencionais (1,6), não se coram pelo gram, são resistentes aos antibióticos beta-lactâmicos, apresentam sensibilidade elevada ao calor e têm grande variação morfológica (1-4,6,10).

Essas bactérias têm uma capacidade metabólica restrita e, para sua reprodução, necessitam de uma variedade de substâncias tanto nos hospedeiros quanto nos sistemas de cultivo *in vitro* (1,2,4,6,9), dificultando seu isolamento.

Patogenia

O *M. pneumoniae* é um patógeno de superfície (2,4,9). Após a inalação, esses microrganismos se aderem a células do epitélio respiratório (2,6,9) através de proteínas que os protegem da remoção pelo *clearance* mucociliar (2). Possivelmente, a virulência dos micoplasmas depende de diferenças genéticas no mecanismo de adesão e de proteínas específicas relacionadas à citoaderência (2,6,13). Estudos em animais e *in vitro* demonstram a citoaderência desses microrganismos ao epitélio respiratório, induzindo ciliostase e eventual esfoliação das células epiteliais, mediada por substâncias oxidativas e outros fatores, como toxinas (6,9,13).

Além do efeito citopático direto da lesão pulmonar, propõe-se, também, uma reação imune mediada por células envolvendo citocinas, incluindo a IL-2, e células imunes, como as apresentadoras de antígenos e as células T (2,6,13). Essas citocinas podem estar envolvidas na resposta inflamatória à infecção por *M. pneumoniae* (2,6,13,14). A ação das citocinas e dos linfócitos pode evitar o adoecimento por resposta imune adequada ou ocasionar doença pulmonar grave ou manifestações extrapulmonares por resposta imunológica exacerbada (2,9,13).

Manifestações clínicas

O *M. pneumoniae* pode acometer qualquer órgão, mas, comumente, há envolvimento do trato respiratório inferior e/ou superior (2). A maioria dos pacientes apresenta quadros de traqueobronquites ou infecções das vias aéreas superiores, que são as formas clínicas mais comuns (2,9,11). Cerca de 20% das infecções são assintomáticas (5,7).

Habitualmente, o período de incubação é de 2-4 semanas (7), e a infecção ocorre de forma gradual e prolongada (2,5,9). São comuns faringite, dor de garganta, rouquidão, cefaleia, mal-estar, febre, adinamia, mialgia e tosse, presente em quase todos os casos (3,5,6,9,11). A intensidade das manifestações varia com o tamanho do inóculo e com a resistência específica (6), mas, geralmente, a doença tem um curso leve (7,12). A tosse é, usualmente, o sintoma mais frequente e o mais incomodativo (2), sendo comumente seca no início da doença, podendo adquirir caráter coqueluchoide (2,9) e evoluir para a forma produtiva (2,9). A dispneia pode ocorrer nos casos mais graves (2,9). A epidemiologia positiva em contatos próximos é comum.

A pneumonia é a manifestação clínica mais grave, ocorrendo, principalmente, em maiores de cinco anos. Crianças pequenas podem apresentar sintomatologia de maior gravidade, embora quadros de coriza e sibi-

lância, sem pneumonia, sejam mais comuns em menores de cinco anos (2,5,9). Otite e miringite bolhosa são pouco comuns.

Habitualmente, a doença regride após 2-3 semanas (6), mas a tosse pode ter uma evolução mais arrastada, e os sintomas podem persistir por semanas ou meses (2). Pacientes com alteração da imunidade, tais como aqueles com síndrome de Down, imunodeficiências e doença falciforme, podem apresentar doença grave com queda do estado geral, febre alta e leucocitose importante (2,5,6,9).

Complicações extrapulmonares

Formas extrapulmonares podem ocorrer isoladamente, preceder ou apresentarem-se no curso da pneumonia ou após a sua resolução (2,9), embora ocorram em menor frequência (8,11), decorrendo da invasão direta do microrganismo e/ou por uma reação de autoimunidade (2,5,9,11,13). Destacam-se os quadros dermatológicos, que acometem até 25% dos pacientes, podendo ocorrer eritemas maculopapular, vesicular, bolhoso, petequial ou urticariforme (9), que são geralmente autolimitados, embora formas graves sejam relatadas. Complicações neurológicas, como encefalites, meningite asséptica, polirradiculoneurite, psicose aguda, ataxia cerebelar e coma, ocorrem em cerca de 7% das crianças hospitalizadas (9,15). Pode haver anemia hemolítica, manifestações articulares e/ou músculo-esqueléticas, acometimento gastrointestinal e, mais raramente, envolvimento cardíaco, ocular ou renal (2,9).

Associação da infecção por *M. pneumoniae* e asma

A infecção por essa bactéria pode agravar a asma e causar sibilância em pacientes sem asma. Evidências apontam também para um papel dessa bactéria na patogênese da asma. Um estudo realizado com crianças asmáticas detectou uma maior frequência de infecção por *M. pneumoniae* nos episódios de exacerbação aguda grave, comparada à observação em asmáticos controlados (16). Um recente estudo de caso-controle detectou uma maior frequência e níveis mais elevados de IgM para *M. pneumoniae* em asmáticos comparados aos controles (17).

Diagnóstico laboratorial

Exames inespecíficos

Hemograma

O leucograma é geralmente normal ou há leucocitose discreta com neutrofilia (2,9). A anemia hemolítica subclínica ocorre na maioria dos pacientes com pneumonia (9).

Crioaglutininas

A dosagem de crioaglutininas apresenta-se elevada em 75% dos adultos com pneumonia por *M. pneumoniae*, mas o teste é menos estudado em crian-

ças (18). O anticorpo é inespecífico, podendo ocorrer reação cruzada com outras infecções, como aquelas causadas por citomegalovírus, vírus Epstein-Barr e *Klebsiella pneumoniae*, entre outros (1,2).

Exames específicos

Cultura

A cultura é considerada o padrão ouro para a infecção por *M. pneumoniae* (8,10), mas tem cedido lugar ao diagnóstico molecular. O isolamento desse microrganismo nas vias aéreas caracteriza a infecção (2,10). Entretanto, essa técnica apresenta algumas dificuldades: crescimento bacteriano lento, podendo demorar até seis semanas (8,13); técnica laboriosa (2,7,9); baixa sensibilidade, comparada às técnicas de biologia molecular (2,5,7-9,11); custo elevado (2,7,9); e requerimento de técnico treinado (2,7,9). Por isso, ela tem pouca aplicabilidade na prática clínica (2,5,8,10,11,19). Entretanto, o isolamento do microrganismo permite sua caracterização biológica e molecular, contribuindo para avaliar a suscetibilidade aos antimicrobianos (7,8,12).

Estudos sorológicos

Os métodos sorológicos são os mais utilizados no diagnóstico da pneumonia por *M. pneumoniae* (2,7,9,10,12-14,19,20), que tem antígenos lipídicos e proteicos que podem induzir a resposta de anticorpos, permitindo o emprego de diferentes técnicas com base nas variações antigênicas (13,19). Podem-se utilizar as técnicas de fixação de complemento, imunofluorescência indireta, aglutinação com partícula ou ELISA (6,9,13,14).

Em crianças ou adolescentes, a elevação de quatro vezes nos títulos da IgG específica, obtidos entre as fases aguda e convalescente (intervalo de 2-4 semanas entre essas) ou o aumento da IgM específica indica a infecção por *M. pneumoniae* (9,19,20). A IgM eleva-se de 7-10 dias após o início dos sintomas (5), alcançando um pico após 4-6 semanas e reduzindo-se gradualmente, tornando-se indetectável após 12-26 semanas (7), embora possa persistir elevada por até doze meses (7). O aumento da IgG ocorre cerca de 2 semanas após a elevação da IgM (2,9).

A reação de fixação de complemento, anteriormente considerada o padrão (2,9,11,13), pode apresentar resposta cruzada com outros microrganismos e com tecidos humanos ou vegetais (2,5,7,10). A aglutinação com partícula é uma alternativa mais avançada que a fixação de complemento, permitindo um diagnóstico mais rápido (2,9,11). Entretanto, ambas as técnicas não diferenciam as classes de anticorpos, podendo retardar o diagnóstico (2,11,20). A técnica de ELISA é a mais frequentemente utilizada (9,13), possibilitando a detecção de anticorpos das classes M, G ou ambas (13,20) e apresenta sensibilidade e especificidade superiores às da fixação de complemento (7,10).

O diagnóstico sorológico tem as seguintes limitações: restrição ao diagnóstico retrospectivo (7,8,10,12,14,19); não elevação da IgM em percentual dos menores de seis meses de idade, na primeira infecção ou na reinfecção (8); necessidade de duas mensurações dos anticorpos da classe G (2,6,9,10,11,13,14,19); ausência ou retardo na resposta de anticorpos em pacientes imunossuprimidos ou imunodeficientes (11,13,19); e desempenho variável dos kits comerciais disponíveis (2,8).

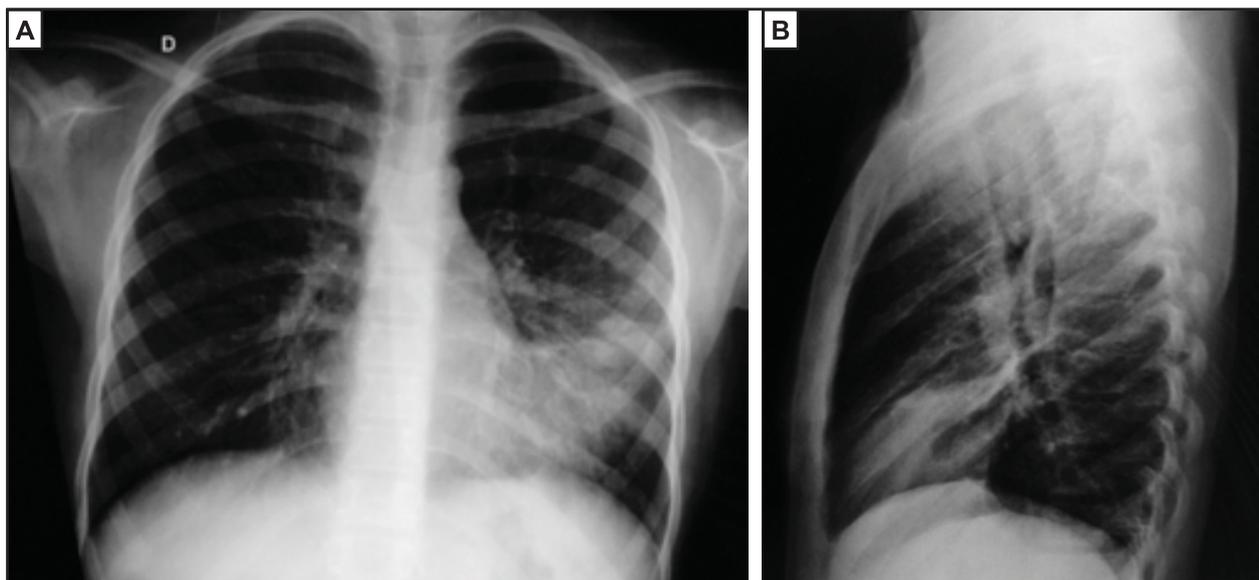
Diagnóstico molecular

Dentre os métodos disponíveis para pesquisa do *M. pneumoniae*, destaca-se a PCR e, mais recentemente, uma variação dessa, a PCR em tempo real (2,9,11,13,19). A PCR é um método mais sensível e mais rápido comparado à cultura (2,8,9,13). Atualmente, essa técnica é considerada o padrão ouro para o diagnóstico dessa infecção (6,8). A PCR pode ser realizada em escarro (possivelmente o melhor espécime para o

estudo), secreção de orofaringe ou nasofaringe, lavado broncoalveolar ou aspirado pulmonar (8,10,11,13). Apresenta como desvantagens a não diferenciação entre colonização e doença (2,6,9,13), não permitindo distinguir o doente do portador assintomático (2), e o custo elevado (2,9), restringindo sua utilização a um número limitado de serviços (2).

Diagnóstico radiológico

Os achados da pneumonia por *M. pneumoniae* na radiografia de tórax são inespecíficos e variáveis (2). As imagens são mais facilmente identificadas na TC de tórax (21). Podem ocorrer infiltrados intersticiais, condensações lobares ou segmentares, áreas de atelectasias, padrão broncopneumônico, adenopatia hilar, infiltrado reticulonodular e hiperinsuflação (2,6). Geralmente, as imagens são unilaterais e localizam-se nos lobos inferiores (Figura 1) (2,9). Menos frequentemente, podem-se encontrar imagens bilaterais e derrames pleurais de pequeno volume (2,5).



Figuras 1A e 1B - Radiografias de tórax em incidência posteroanterior (em A) e em perfil (em B) de uma menina de 10 anos com história de febre por cinco dias, sem outras queixas. Realizou radiografias de tórax que revelaram imagens de condensação em língua (hipotransparência na base do pulmão esquerdo em A e hipotransparência na região cardíaca compatível com atelectasia de língua em B). Recebeu amoxicilina + clavulanato, mas houve surgimento de tosse e a febre se manteve até 96 h da terapêutica antibiótica. Foi iniciado claritromicina com melhora clínica e radiológica. O diagnóstico da infecção por *M. pneumoniae* foi confirmado posteriormente por sorologia

Tratamento

A infecção por *M. pneumoniae* pode ser autolimitada (2,5-7,12), com regressão dos sintomas sem tratamento (6,11,22). Esses achados, aliados às dificuldades para o diagnóstico dessa infecção, geram dúvidas sobre os benefícios da antibioticoterapia (2,6,22). Entretanto, alguns estudos evidenciam que a terapia antibiótica precoce abrevia a sintomatologia e reduz a necessidade de hospitalização e a morbidade tardia associada a essa infecção (2,5,7,9,12). Um estudo realizado em crianças na França, após episódio de pneumonia por *M. pneumoniae*, demonstrou uma maior frequência de alteração na difusão do monóxido de

carbono quando a antibioticoterapia foi mais tardia comparado às crianças tratadas antes de 10 dias do início dos sintomas (23).

O *M. pneumoniae* é suscetível aos antimicrobianos que interferem na síntese das proteínas ou do DNA, como os macrolídeos, as tetraciclina e as quinolonas (2,6,7,9-13).

Em crianças, devido a limitações para o uso das tetraciclina em menores de 8 anos e das quinolonas em menores de 18 anos (2,5,9,14,22), os macrolídeos são as drogas de escolha (2,5,6,9).

Habitualmente, o tratamento é ambulatorial. Pacientes com doença de maior gravidade ou com co-

morbidades podem requerer hospitalização. Os esquemas recomendados incluem eritromicina, 40 mg/kg ao dia, quatro doses diárias por 10-14 dias; azitromicina, 10 mg/kg no primeiro dia e 5 mg/kg ao dia por 4 dias; e claritromicina, 15 mg/kg ao dia em duas tomadas por 10-14 dias (18,24). Os novos macrolídeos apresentam boa eficácia e têm melhor posologia, menor ocorrência de efeitos colaterais e, além disso, a azitromicina possibilita antibioticoterapia mais curta comparada à eritromicina. As tetraciclina podem ser utilizadas em pacientes acima de 8 anos de idade.

A pneumonia pode apresentar-se grave a despeito da antibioticoterapia precoce (25,26). Nessas circunstâncias, pode haver benefício com a associação de corticosteroides sistêmicos ao tratamento (25), que pode contribuir na regulação da resposta imune exuberante (25). A corticoterapia é também proposta no tratamento das manifestações extrapulmonares, particularmente aquelas envolvendo o sistema nervoso central (2,6,9,25).

Imunoglobulinas por via intravenosa podem substituir os corticosteroides quando há contraindicação ao uso ou má resposta clínica a esses medicamentos (6,9). Casos graves de encefalopatia podem responder à administração de imunoglobulinas (2,26). Em um relato de caso em criança com encefalite aguda e graves complicações neurológicas, o uso da imunoglobulina levou a rápida melhora clínica (27). A imunoglobulina pode ser utilizada em outras complicações neurológicas dessa infecção, como na síndrome de Guillain-Barré, na encefalomielite, na mielite aguda transversa e na encefalite do tronco cerebral (27).

Uma recente revisão sistemática em crianças menores de 18 anos com infecções do trato respiratório inferior por *M. pneumoniae* não permitiu concluir sobre a eficácia do tratamento antimicrobiano específico para essa infecção comparado ao uso de outros anti-

microbianos (28). Os autores sugerem a individualização do tratamento para essas infecções, avaliando-se os riscos de efeitos adversos da antibioticoterapia, e recomendam a realização de novos ensaios clínicos para uma melhor avaliação.

Resistência aos macrolídeos

Inicialmente descrita no Japão, a resistência do *M. pneumoniae* aos macrolídeos deve-se a mutações no sítio 23S do RNAr (7,14). Novos relatos foram descritos em outros países, com um aumento da ocorrência em pacientes pediátricos (14). A infecção por *M. pneumoniae* resistente aos macrolídeos caracteriza-se por sua maior duração, persistência dos sintomas ou piora dos achados radiológicos (13,14,22). Um recente estudo realizado com crianças na Itália demonstrou que, a despeito da terapêutica, a duração da febre e da tosse foi significativamente maior nos pacientes com pneumonia por cepas resistentes, assim como a duração da hospitalização e da antibioticoterapia (29).

Na presença de resistência aos macrolídeos, o tratamento pode ser substituído por minociclina (em maiores de 8 anos) ou por levofloxacina em adultos (14,22). Há limitações no tratamento dessas infecções em crianças (14), havendo necessidade do desenvolvimento de drogas eficazes e seguras para o uso pediátrico (22). Principi & Esposito sugerem a manutenção de uso dos macrolídeos quando a incidência de resistência do *M. pneumoniae* a esses antibióticos for baixa. Entretanto, em países onde a resistência é comum, a substituição dos macrolídeos por fluoroquinolonas ou tetraciclina deve ser considerada, a depender da gravidade clínica. O uso de macrolídeos deve ser mantido em doença leve a moderada. Outros antibióticos devem ser prescritos se os sintomas persistirem ou se houver sinais clínicos de piora (30).

REFERÊNCIAS

1. Waites KB, Katz B, Schelonka RL. Mycoplasmas and ureaplasmas as neonatal pathogens. *Clin Microbiol Rev.* 2005;18:757-89.
2. Waites KB, Talkington DF. Mycoplasma pneumoniae and Its Role as a Human Pathogen. *Clin Microbiol Rev.* 2004;17:697-728.
3. Clyde WA Jr, Denny FW. Mycoplasma infections in childhood. *Pediatrics.* 1967;40(4):669-84.
4. Waites KB, Schelonka RL, Xiao L, Grigsby PL, Novy MJ. Congenital and opportunistic infections: Ureaplasma species and Mycoplasma hominis. *Semin Fetal Neonatal Med.* 2009;14:190-9.
5. Ferwerda A, Moll HA, Groot R. Respiratory tract infections by Mycoplasma pneumoniae in children: a review of diagnostic and therapeutic measures. *Eur J Pediatr.* 2001;160:483-91.
6. Lee KY. Pediatric Respiratory Infections by Mycoplasma pneumoniae. *Expert Rev Anti Infect Ther.* 2008;6:509-21.
7. Principi N, Esposito S. Emerging role of Mycoplasma pneumoniae and Chlamydia pneumoniae in paediatric respiratory-tract infections. *Lancet Infect Dis.* 2001;1:334-44.
8. Loens K, Goossens H, Ieven M. Acute respiratory infection due to Mycoplasma pneumoniae: current status of diagnostic methods. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis.* 2010;29(9):1055-69. Epub 2010 Jun 6.
9. Waites KB. New concepts of Mycoplasma pneumoniae infections in children. *Pediatr Pulmonol.* 2003;36:267-78.
10. Hammerschlag MR. Mycoplasma pneumoniae infections. *Curr Opin Infect Dis.* 2001;14:181-6.
11. Daxboeck F, Krause R, Wenisch C. Laboratory diagnosis of Mycoplasma pneumoniae infections. *Clin Microbiol Infect.* 2003;9:263-73.
12. Principi N, Esposito S. Mycoplasma pneumoniae and Chlamydia pneumoniae cause lower respiratory tract disease in paediatric patients. *Curr Opin Infect Dis.* 2002;15:295-300.
13. Waites KB, Balish MF, Atkinson TP. New insights into the pathogenesis and detection of Mycoplasma pneumoniae infections. *Future Microbiol.* 2008;3(6):635-48.
14. Morozumi M, Takahashi T, Ubukata K. Macrolide-resistant Mycoplasma pneumoniae: characteristics of isolates and clinical aspects of community-acquired pneumonia. *J Infect Chemother.* 2010;16:78-86.
15. Koskiniemi M. CNS manifestations associated with Mycoplasma pneumoniae infections: summary of cases at the University of Helsinki and review. *Clin Infect Dis.* 1993;17 Suppl 1:S52-S57.

16. Biscardi S, et al. *Mycoplasma pneumoniae* and asthma in children. *Clin Infect Dis*. 2004;38(10):1341-6.
17. *Smith-Norowitz TA, Silverberg JI, Kusunruksa M, Weaver D, Ginsburg D, Norowitz KB, et al. Asthmatic Children have Increased Specific Anti-*Mycoplasma pneumoniae* IgM but not IgG or IgE- Values Independent of History of Respiratory Tract Infection. *Pediatr Infect Dis J*. 2013 Jan 23. [Epub ahead of print]. Neste estudo, os autores pesquisaram a ocorrência de prévia infecção por *Mycoplasma pneumoniae* em pacientes com asma persistente e em grupo controle e observaram níveis mais elevados de IgM para a bactéria nos asmáticos.
18. *Bradley JS, Byington CL, Shah SS, Alverson B, Carter ER, Harrison C, et al. The management of community-acquired pneumonia in infants and children older than 3 months of age: clinical practice guidelines by the Pediatric Infectious Diseases Society and the Infectious Diseases Society of America. *Clin Infect Dis*. 2011;53(7):e25-e76. Este trabalho apresenta guideline americano baseado em evidências para tratamento da pneumonia na criança.
19. Witt R, Leeuwen WB, Belkum A. Specific Diagnostic Tests for Atypical Respiratory Tract Pathogens. *Infect Dis Clinics North Am*. 2010;24:229-48.
20. Johnston SL, Martin RJ. *Chlamydia pneumoniae* and *Mycoplasma pneumoniae*: A Role in Asthma Pathogenesis? *Am J Respir Crit Care Med*. 2005;172:1078-89.
21. Reittner P, Müller NL, Heyneman L, Johkoh T, Park JS, Lee KS, et al. *Mycoplasma pneumoniae* pneumonia: radiographic and high-resolution CT features in 28 patients. *AJR Am J Roentgenol*. 2000;174(1):37-41.
22. Matsubara K, Morozumi M, Okada T, Matsushima T, Komiyama O, Shoji M, et al. A comparative clinical study of macrolide-sensitive and macrolide-resistant *Mycoplasma pneumoniae* infections in pediatric patients. *J Infect Chemother*. 2009;15:380-3.
23. Marc E, Chaussain M, Moulin F, Iniguez JL, Kalifa G, Raymond J, et al. Reduced lung diffusion capacity after *Mycoplasma pneumoniae* pneumonia. *Pediatr Infect Dis J*. 2000;19:706-10.
24. Smith LG. *Mycoplasma pneumoniae* and Its Complications. *Infect Dis Clin North Am*. 2010;24:57-60.
25. Tagliabue C, Salvatore CM, Techasaensiri C, Torres JP, Katz K, Gomez AM, et al. The Impact of Steroids Given with Macrolide Therapy on Experimental *Mycoplasma pneumoniae* Respiratory Infection. *J Infect Dis*. 2008;198:1180-8.
26. Attilakos A, Palaiologou P, Lagona E, Voutsioti A, Dinopoulos A. *Mycoplasma pneumoniae* Encephalopathy: Recovery After Intravenous Immunoglobulin. *Pediatr Neurol*. 2008;38:357-9.
27. Chambert-Loir C, Ouachee M, Collins K, Evrard P, Servais L. Immediate Relief of *Mycoplasma pneumoniae* Encephalitis Symptoms After Intravenous Immunoglobulin. *Pediatr Neurol*. 2009;41:375-7.
28. *Mulholland S, Gavranich JB, Gillies MB, Chang AB. Antibiotics for community-acquired lower respiratory tract infections secondary to *Mycoplasma pneumoniae* in children. *Cochrane Database Syst Rev*. 2012;9:CD004875. Trata-se de revisão sistemática que avalia a eficácia do tratamento específico para a infecção por *M. pneumoniae*.
29. Cardinale F, Chironna M, Chinellato I, Principi N, Esposito S. Clinical relevance of *Mycoplasma pneumoniae* macrolide resistance in children. *J Clin Microbiol*. 2012 Dec 5. [Epub ahead of print]
30. *Principi N, Esposito S. Macrolide-resistant *Mycoplasma pneumoniae*: its role in respiratory infection. *J Antimicrob Chemother*. 2012 Nov 20. [Epub ahead of print]. Trata-se de artigo de revisão sobre a resistência do *M. pneumoniae* aos macrolídeos.

Artigo revisão

Displasia Broncopulmonar

Bronchopulmonary Dysplasia

*Patrícia F. B. M. Costa^{1,2}***RESUMO**

Os avanços na sobrevivência de bebês cada vez mais prematuros aumentaram o número de casos de displasia broncopulmonar. Após cerca de 40 anos de sua descrição inicial, muitos conceitos foram modificados sobre a doença, evoluindo dos estágios clássicos descritos inicialmente para um agravo diretamente relacionado à inibição do desenvolvimento pulmonar. Esta revisão descreve as principais evidências relacionadas aos mecanismos fisiopatológicos e às intervenções disponíveis no acompanhamento dos pacientes com a doença instalada.

Os fatores que contribuem para a patogênese da doença são conhecidos. Entretanto, recentes estudos têm demonstrado como esses fatores interferem no crescimento e no remodelamento pulmonar, além da existência de uma possível base genética, sinalizando a suscetibilidade individual no desenvolvimento de formas severas de doença. O manuseio da displasia broncopulmonar consiste em minimizar a agressão pulmonar, reduzir a inflamação e facilitar o crescimento pulmonar.

Estratégias atuais e futuras para otimizar a evolução a longo prazo nesses bebês dependem da integração de pesquisas nos campos de melhor conhecimento dos mecanismos de resposta ao dano pulmonar e na redução da gravidade das sequelas cardiopulmonares.

Descritores: Displasia broncopulmonar/fisiopatologia; Displasia broncopulmonar/terapia; Displasia broncopulmonar/epidemiologia.

ABSTRACT

The improved survival of extremely premature infants has contributed to an increase in the number of infants who develop bronchopulmonary dysplasia (BDP). Nearly 40 years after its original description, BDP has evolved, from the classical stages initially described to a disease characterized largely by impaired lung development. This review describes the mechanisms that contribute to the pathogenesis of BDP as well as current therapies for its treatment.

The factors that contribute to the pathogenesis of BDP have been well described. However, recent studies have better defined how these factors modulate lung growth, as well as the possibility of a genetic basis, indicating that there is individual susceptibility to the more severe forms of the disease. Treatment of BDP is aimed at minimizing lung injury, reducing inflammation, and facilitating lung growth.

Current and future strategies that improve long-term outcomes in infants with BDP will depend on successful integration of basic research on the fundamental mechanisms of lung development and response to injury. There is a need for studies of novel interventions to reduce the incidence and severity of the cardiopulmonary sequelae of BDP.

Keywords: Bronchopulmonary dysplasia/physiopathology; Bronchopulmonary dysplasia/therapy; Bronchopulmonary dysplasia/epidemiology.

1. Universidade Federal do Estado do Rio de Janeiro, Rio de Janeiro (RJ) Brasil.

2. Instituto Fernandes Figueira, Fundação Oswaldo Cruz, Rio de Janeiro (RJ) Brasil.

Não há qualquer conflito de interesse entre os autores.

Endereço para correspondência: Patrícia Fernandes Barreto Machado Costa. Rua Mariz e Barros, 775, Tijuca, CEP: 20270-004, Rio de Janeiro, RJ, Brasil. Tel: 55 21 2264-4940. E-mail: pfbcosta@gmail.com.

INTRODUÇÃO

Os avanços no cuidado neonatal aumentaram a sobrevivência de bebês em estágio primitivo do desenvolvimento pulmonar. A prematuridade por si está associada à morbidade respiratória significativa e a danos pré e pós-natais que interrompem o crescimento pulmonar distal, observando-se sequelas e disfunções respiratórias na evolução desses pacientes. A displasia broncopulmonar (DBP) tem sido descrita como a maior causa de doença pulmonar crônica em lactentes (1,2).

A doença foi descrita por Northway, em 1967, em prematuros que receberam suporte ventilatório nos primeiros dias de vida e evoluíram com insuficiência respiratória e dependência de oxigênio. Atualmente, foi substituída por quadros mais leves em prematuros com desconforto respiratório ao nascimento, mantidos em suporte ventilatório cuidadoso e pequenas frações inspiradas de oxigênio (3). A nova DBP é caracterizada pela interrupção do crescimento do parênquima, vias aéreas e vasos.

Na dinâmica da doença, diferentes definições foram propostas, somadas às diferenças de suscetibilidade dos doentes e às rotinas terapêuticas, tornando difícil a correlação dos resultados apresentados em pesquisas (4). Em 2001, uniformizou-se a terminologia, definiram-se critérios de gravidade e estratégias de prevenção e orientou-se manter a terminologia DBP, distinguindo-a claramente de outras doenças pulmonares crônicas do lactente (5-7).

A DBP representa o extremo do espectro do dano pulmonar induzido pela prematuridade e pelos eventos ante e pós-natais. Os mecanismos fisiopatológicos e os diferentes padrões de remodelamento pulmonar no pulmão imaturo são objeto de pesquisas recentes. A interrupção da angiogênese pulmonar parece ter uma função determinante no desenvolvimento da DBP e da hipertensão pulmonar nos casos graves (8,9).

DEFINIÇÃO

A DBP deve ser considerada em neonatos prematuros dependentes de oxigênio em concentrações acima de 21% por um período maior ou igual a 28 dias. De acordo com a idade gestacional ao nascimento, o paciente deve ser submetido à reavaliação e à determinação da gravidade (Tabela 1) (5,6).

Essa definição foi validada em 2005, sendo capaz de identificar o espectro dos riscos de comprometimento grave dos sistemas respiratório e neurológico em lactentes prematuros de forma mais acurada do que outras definições (7).

EPIDEMIOLOGIA

Com o aumento nas taxas de sobrevivência dos recém-nascidos pré-termo com peso de nascimento menor do que 750 g (57-67%) e idade gestacional menor do que 25 semanas (35-85%), a incidência de DBP permanece elevada, porém desviada para populações prematuras extremas (9).

Tabela 1 - Critérios diagnósticos e de avaliação de gravidade da displasia broncopulmonar.³

Critérios	Idade gestacional	
	RN < 32 semanas	RN ≥ 32 semanas
Momento da avaliação	Idade gestacional de 36 semanas ou no momento da alta	> 28 dias, mas < 56 dias de idade pós-natal ou no momento da alta
DBP leve	Ar ambiente	Ar ambiente
DBP moderada	Necessidade de FiO ₂ < 0,3	Necessidade de FiO ₂ < 0,3
DBP grave	Necessidade de FiO ₂ > 0,3 ou uso de CPAP ou VMI	Necessidade de FiO ₂ > 0,3 ou de CPAP ou VMI

RN: recém-nascido; DBP: displasia broncopulmonar; CPAP: *continuous positive airway pressure*; e VMI: ventilação mecânica invasiva.

³Adaptado de Bancalari & Jobe (6).

A maioria é formada por prematuros extremos, e 75% têm peso de nascimento abaixo de 1.000 g (9). O risco aumenta inversamente com o peso de nascimento, sendo de 85% em prematuros de peso entre 500 e 699 g e de 5% naqueles acima de 1.500 g (8-10).

Laughon et al. demonstraram que dois terços dos recém-nascidos que desenvolvem DBP sofreram desconforto respiratório leve ao nascimento (10).

Nos prematuros submetidos à ventilação mecânica, a incidência fica em 20%, com diferenças entre os centros decorrentes da estatística (admissões vs. óbitos), perfil dos casos (prematuridade extrema) e rotinas de procedimentos (técnicas ventilatórias, por exemplo) (10,11). A doença também pode ocorrer naqueles com doença pulmonar mínima.

Em um estudo sobre a incidência e os fatores de risco para DBP em três maternidades no Rio de Janeiro, encontrou-se uma prevalência de 18% (11).

ETIOPATOGENIA E FATORES DE RISCO

O prematuro é especialmente suscetível a forças mecânicas, estresse oxidativo e inflamação devido à imaturidade estrutural e bioquímica pulmonar. Os pulmões apresentam alterações heterogêneas na complacência, comprometendo a ventilação, com áreas pouco complacentes em colapso e áreas muito complacentes hiperinsufladas. A permeabilidade aumentada da barreira alveolocapilar causa extravasamento de líquidos e proteínas para o interstício e alvéolos, inativando a película tensoativa e desencadeando barotrauma/volutrauma (14-16).

Estudos identificaram fatores relacionados ao risco da doença. Fatores endógenos, como prematuridade, extremo baixo peso, sexo masculino e história familiar de asma (17), e outros relacionados ao período perinatal, como ausência de uso de corticoide antenatal, asfixia perinatal, corioamnionite e fumo materno, são frequentes.

A interação entre prematuridade, ventilação mecânica, toxicidade do oxigênio, inflamação, infecção e genética é determinante na interrupção do crescimento pulmonar. Ao mesmo tempo, as diferentes respostas de remodelamento pulmonar podem determinar as variações individuais de morbidade ao longo da vida (13-15).

OXIGÊNIO E VENTILAÇÃO MECÂNICA

A toxicidade pulmonar causada pelo oxigênio é protagonista na etiopatogenia da DBP. As alterações pulmonares são inespecíficas: atelectasias, edema pulmonar, inflamação, hemorragia alveolar, depósito de fibrina, hialinização alveolar e perda da integridade da parede alveolar e da membrana alveolocapilar. A exposição continuada leva ao influxo de um grande número de leucócitos polimorfonucleares contendo enzimas proteolíticas. O dano proteolítico também está aumentado à custa da inibição do sistema de defesa antiprotease na parede alveolar (16).

A teoria celular envolve reduções da molécula de oxigênio e formação de radicais livres intermediários que interagem com constituintes intracelulares e lipídeos da membrana, levando à destruição tissular. O peróxido de hidrogênio, superóxido e hidroxila são importantes radicais. Para combatê-los, o organismo possui sistemas antioxidantes, como superóxido dismutase, catalase, peroxidase glutatona, sintetase e redutase. Os demais sistemas não enzimáticos são vitaminas (A, E e C), bilirrubina, aminoácidos (taurina e metionina), ceruloplasmina, oligoelementos (selênio, cobre, zinco e ferro) e alfa-1-antitripsina (17-19).

A ventilação mecânica leva ao volutrauma, pelo qual a distensão e a retração pulmonar geram inflamação e edema. O uso de ventilação menos agressiva, tolerando pressões parciais de gás carbônico mais elevadas e saturação de hemoglobina em níveis inferiores, são estratégias de proteção pulmonar (18).

Um estudo experimental demonstrou a relação entre os níveis de ventilação manual e o dano pulmonar. Efeitos adversos já foram demonstrados mesmo com ventilações em torno de 8 ml/kg (20).

Embora resultados sugiram que estratégias alternativas, como pressão positiva contínua nasal e ventilação com alta frequência, possam reduzir o risco de DBP, há variações entre os centros, e meta-análises não têm demonstrado benefícios uniformes (20).

INFLAMAÇÃO E CRESCIMENTO PULMONAR

A inflamação constitui um mecanismo central na fisiopatologia da DBP. (28) O aumento de citocinas pró-inflamatórias (IL-1, IL-6 e IL-8), fatores de necrose tumoral e de ativação plaquetária, leucotrieno B4, prostaglandinas, células do epitélio respiratório e células endoteliais são observados junto com perda de proteínas plasmáticas e ativação do sistema comple-

mento (C3a e C5a), aumento da permeabilidade capilar e expressão das moléculas de adesão pelas células endoteliais com migração de leucócitos para os espaços intersticiais e alveolares (21,22).

As células envolvidas são os macrófagos (nas primeiras horas), neutrófilos (em 6-12 h) e infiltração de monócitos e macrófagos (em 12-48 h). O contato direto entre as células leva à produção de agentes inflamatórios tóxicos do oxigênio, gerando um ciclo vicioso. A elastase, a colagenase e metabólitos comprometem o arcabouço tissular pulmonar. Após a fase aguda, a recuperação instala-se; porém, caso o estímulo à inflamação se mantenha, o processo pode chegar à destruição pulmonar e fibrose (23).

Os níveis de colagenase e fosfolipase A2 estão aumentados, e modificações oxidativas resultam na ativação de alfa-1-antiprotease e, assim, em lesão pulmonar (31). Os leucotrienos estão elevados e permanecem até os seis meses (24,25).

Estudos observacionais sugerem uma associação de marcadores inflamatórios no fluido amniótico, placenta e cordão umbilical na corioamnionite com a ocorrência de DBP (26,27). Os principais mecanismos envolvidos são lesão direta no parênquima pulmonar, interrupção do crescimento e angiogênese pulmonar ou ativação de um sistema imune ainda imaturo, levando a uma resposta inflamatória não regulada e exacerbada.

GENÉTICA

A variabilidade na incidência e a gravidade da DBP entre prematuros expostos a fatores de risco, com peso e idade gestacional semelhantes, sugerem a suscetibilidade genética para a evolução pulmonar desfavorável. Numerosos genes são necessários para o desenvolvimento e o crescimento normais dos pulmões (28).

As alterações genéticas favoráveis ao desenvolvimento de DBP seriam aquelas ligadas à codificação das proteínas surfactantes. Acredita-se que, além da deficiência quantitativa, exista uma alteração qualitativa do surfactante pulmonar, devido a uma redução do nível de apoproteína A nos pulmões dos recém-nascidos acometidos (29).

Hallman & Haataja (28) descreveram associações entre a concentração das proteínas surfactantes e a síndrome do desconforto respiratório.

Alelos e genótipos específicos dos genes *SP-A* (apoproteína A) e *SP-B* (apoproteína B) associam-se com a suscetibilidade para a síndrome do desconforto respiratório, e alguns associam-se a graves infecções respiratórias na infância. O impacto genético é influenciado por fatores ambientais, adquiridos e hereditários. Mutações raras que causam ausência da apoproteína B resultam em falha respiratória progressiva e alelos dominantes do gene *SP-C* associam-se com doença pulmonar crônica (29).

APRESENTAÇÃO CLÍNICA, FUNCIONAL E RADIO-LÓGICA

A DBP resulta em disfunção respiratória crônica e dependência de oxigênio por muitas semanas ou meses (5).

O diagnóstico baseia-se em manifestações clínicas não específicas. Com exceções, o desenvolvimento da doença ocorre em prematuros que foram submetidos à ventilação mecânica nos primeiros dias de vida (5,6).

O ganho ponderal e estatural estão prejudicados. Há esforço respiratório moderado (presença de retrações subcostais e intercostais, uso de musculatura acessória, batimento de asa de nariz e respiração abdominal), taquipneia e necessidade de oxigênio suplementar (5,7).

A ausculta respiratória evolui com frequência para sibilância recorrente, estertores e roncosp.

A nova DBP é observada em bebês de extremo baixo peso com leve desconforto respiratório, que responderam inicialmente à reposição de surfactante ou que necessitaram de suporte ventilatório por apneias e que apresentam piora progressiva da função pulmonar com necessidade de oxigenoterapia. A piora clínica é seguida por infecção ou persistência do canal arterial e conseqüente retardo do amadurecimento pulmonar. A dependência de oxigênio e o aumento do trabalho respiratório são menores quando comparados aos da forma clássica (5).

Múltiplas anormalidades da estrutura pulmonar contribuem para sintomas respiratórios tardios. A taquipneia aumenta o espaço morto, e o dano não uniforme nas vias aéreas distais resulta em constantes de tempo diferentes para diferentes regiões. A complacência pulmonar diminuída é um achado frequente mesmo naqueles que utilizaram frações inspiradas de oxigênio reduzidas. A resistência pulmonar é aumentada mesmo em volumes pulmonares baixos (31).

A presença de traqueomalácia resulta em limitação ao fluxo aéreo com pouca resposta ao broncodilatador (31).

No início, o volume pulmonar é reduzido pelas atelectasias. Entretanto, tardiamente, a hiperinsuflação é marcada. O uso da função pulmonar para acompanhar a progressão da DBP e a resposta às intervenções terapêuticas é recomendada.

Os principais aspectos radiológicos são linhas de opacificação peribrônquicas, hiperinsuflação e envolvimento bilateral (Figura 1) (33).

A TCAR é valiosa na avaliação da DBP. Observamos espessamento do interstício peribrônquico e interlobular, faixas parenquimatosas subpleurais e áreas hiperexpandidas semelhantes a cistos, correspondentes ao pulmão hiperaerado, e atelectasias que conferem ao pulmão uma aparência de "pedras de calçamento". Após os 2 anos de idade, na maioria

dos sobreviventes de DBP, os sintomas respiratórios e as anormalidades radiológicas mostram uma contínua melhora. Os casos graves permanecem exibindo atenuação em mosaico, faixas parenquimatosas, espessamento dos septos interlobulares, opacidades subpleurais periféricas e distorção arquitetural (Figura 2) (33).

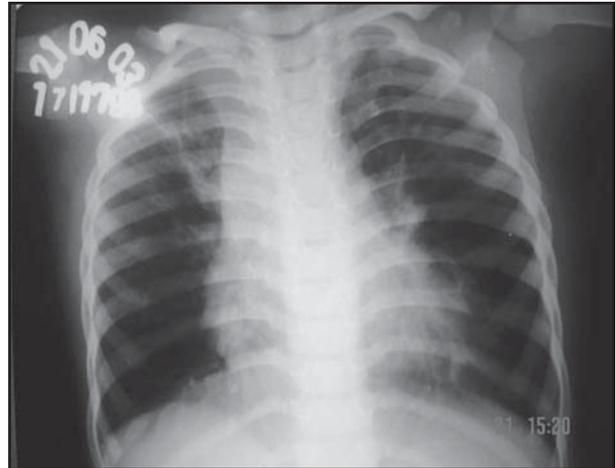


Figura 1 - Radiografia simples de tórax em paciente com displasia broncopulmonar, mostrando linhas de opacificação peribrônquicas, hiperinsuflação e envolvimento bilateral.

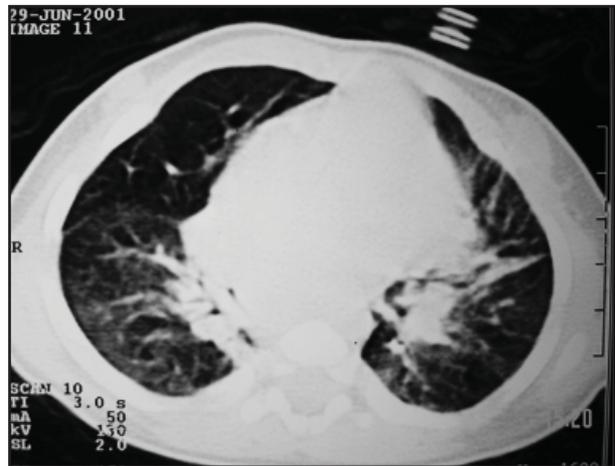


Figura 2 - TC de tórax em paciente com diagnóstico de displasia broncopulmonar. Observamos espessamento do interstício peribrônquico e interlobular, faixas parenquimatosas e áreas hiperexpandidas, semelhantes a cistos, correspondentes ao pulmão hiperaerado, e atelectasias que conferem aos pulmões um aspecto de perda de arquitetura.

A angiogênese reduzida limita a área de superfície vascular, gerando e elevando a resistência vascular, especialmente nos momentos de aumento do débito cardíaco. A circulação pulmonar possui reatividade vascular reduzida e resistência aumentada. Estudos utilizando cateterismo cardíaco mostram que níveis reduzidos de hipóxia causam uma elevação significativa da pressão em artéria pulmonar, mesmo naqueles com alteração discreta do pH sérico. Manter os níveis de saturação de hemoglobina entre 92% e 94% reduz a pressão em artéria pulmonar (34,35).

TRATAMENTO E PREVENÇÃO

O manuseio da DBP representa um desafio e consiste em minimizar a agressão pulmonar, reduzir a inflamação e facilitar o crescimento pulmonar (Quadro 1).

Quadro 1 - Objetivos do tratamento da displasia broncopulmonar.

- Melhorar os sintomas respiratórios-
- Garantir crescimento e desenvolvimento
- Prevenir e tratar precocemente as intercorrências infecciosas
- Controlar a função pulmonar
- Utilizar as medicações com mínimas doses e evitar efeitos colaterais
- Evitar hospitalizações e monitorar o uso domiciliar de oxigênio

É recomendável o suporte de oxigênio, com o objetivo de manter a saturação de oxigênio em 92-95% durante o sono e às mamadas. Nos casos em que se evidencia ecocardiograficamente hipertensão pulmonar, a saturação deve variar de 95-96% (36).

Essas crianças desenvolvem hipertrofia da musculatura lisa e hiper-reatividade das vias aéreas. Como a hipóxia aumenta a resistência das vias aéreas, a oxigenação adequada é fundamental para evitar broncoespasmo (35).

É frequente sibilância recorrente e provas de função respiratória com limitação ao fluxo aéreo reversível, que justificam a utilização de β_2 -agonistas durante os episódios de obstrução brônquica. Os mais recomendados são fenoterol, salbutamol e terbutalina. As apresentações inalatórias são preferidas, e os efeitos colaterais desses medicamentos devem ser conhecidos.

Os diuréticos reduzem o acúmulo de líquidos nos pulmões, melhorando a complacência e a resistência pulmonar. Isso ocorre pela reabsorção de líquido no interstício pulmonar e aumento tardio do débito urinário. A furosemida é eficaz, tanto em bebês sob ventilação mecânica, quanto naqueles dependentes somente de oxigênio inalatório. Entretanto, seu efeito potente causa depleção de volume intravascular e perda urinária de sódio, cálcio, potássio e cloro, causando nefrocalcinose e retardo do crescimento somático (37).

Outros diuréticos, principalmente os de ação distal, também são usados, com menores efeitos. Entre eles, estão os tiazídicos e os poupadores de potássio, sendo a hidroclorotiazida e a espironolactona, respectivamente, exemplos clássicos. Atualmente, recomenda-se seu uso por um período mínimo naqueles com sobrecarga aguda de volume.

Os esteroides são usados para reduzir a inflamação na DBP. Estudos avaliando o uso em momentos diferentes após o nascimento, apesar de demonstrarem uma

redução do tempo de ventilação mecânica e da evolução para lesão pulmonar crônica, observaram efeitos colaterais importantes em curto e longo prazo (38,39).

Os corticoides sistêmicos podem ser usados nos episódios de hiper-reatividade brônquica por um curto período de tempo. Nesse caso, a droga mais frequentemente utilizada é a prednisona/prednisolona. A via inalatória pode ser usada, sempre com espaçador. Ainda existem muitas controvérsias no que se refere ao tipo de corticoide inalatório a ser usado, sua dose e tempo de uso (40-42).

O acompanhamento exige uma equipe multidisciplinar, em virtude da complexidade da doença do ponto de vista clínico, social e psicológico.

Infecções recorrentes contribuem para a alta taxa de re-hospitalização em crianças com DBP. O vírus respiratório sincicial (VRS) e outros agentes têm sido relatados. A gravidade da infecção por VRS está relacionada a fatores de risco, como cardiopatias congênitas, prematuridade e DBP. Aproximadamente 30-40% das crianças infectadas por VRS irão desenvolver uma infecção respiratória aguda acometendo o trato respiratório inferior, representado por quadros de bronquiolite ou pneumonia (43).

As infecções bacterianas ocorrem como complicações aos quadros virais ou decorrentes de morbidades, como síndromes aspirativas crônicas.

O calendário de imunizações do prematuro contempla a vacina contra influenza e o anticorpo monoclonal específico para VRS. Esse último é recomendado até os 2 anos de idade cronológica, de acordo com as recomendações da Sociedade Brasileira de Pediatria, desde que o paciente esteja em tratamento até 6 meses antes da sazonalidade. A dispensação do palivizumab ocorre em alguns estados do Brasil dentro do programa de imunizações especiais (43).

O comprometimento ponderoestatural está relacionado com o dano pulmonar e invariavelmente melhora com a normalização dos sintomas respiratórios. É consenso que a terapia nutricional elaborada é importante para o crescimento somático e neurológico desses bebês. A avaliação de doença do refluxo gastroesofágico e de alterações do trato respiratório, como traqueomalácia, estenoses e paralisias de cordas vocais, é mandatória.

No tratamento da hipertensão arterial pulmonar na DBP, é crescente a indicação de vasodilatadores pulmonares; entretanto, a eficácia dessa intervenção pode ser limitada. As opções de medicamentos são óxido nítrico, sildenafil, antagonistas dos receptores da endotelina e bloqueadores dos canais de cálcio (44-46).

REFERÊNCIAS

1. Gunville C.F., Sontag M.K., Stratton K.A.: Scope and impact of early and late preterm infants admitted to the PICU with respiratory illness. *J Pediatr* 2010; 157:209-214.
2. Mourani P.M., Sontag M.K., Kerby G.S.: Persistent impairment of lung function during infancy correlates with the severity of bronchopulmonary dysplasia at diagnosis. 2010.
3. Northway, William. Pulmonary disease following respiratory therapy of hyaline membrane disease. *New England Journal of Medicine*, v.276, n.7, p.257-267, 1967.
4. Sinkin R.A., Cox C., Phelps D.L.: Predicting risk for bronchopulmonary dysplasia at diagnosis. 2010.

- nary dysplasia: selection criteria for clinical trials. *Pediatrics* 1990; 86:728-736.
5. Bancalari, Eduardo; Claire, Nelson; Sosenko, Ilene. Bronchopulmonary dysplasia: changes in pathogenesis, epidemiology and definition. *Seminars in Neonatology*. Miami, v.8, p.63-71, 2003.
 6. Bancalari, Eduardo; JOBE, Alan. Bronchopulmonary dysplasia. NICHD/ NHLBI/ORD Workshop Summary. *Am. Journal Resp. Crit. Care Med* v.163, p.1723-1729, 2001.
 7. Ehrenkranz Richard A; Walsh Michele C; Vohr Betty R; Jobr Alan; Wright Linda; Fanaroff A; Wrage Lisa. Validation of the National Institutes of Health Consensus definition of Bronchopulmonary Dysplasia. *Pediatrics*, v.116,n.6, dec.2005.
 8. Charafeddine L., D'Angio C.T., Phelps D.L.: Atypical chronic lung disease patterns in neonates. *Pediatrics* 1999; 103:759-760.
 9. Rojas M.A., Gonzalez A., Bancalari E.: Changing trends in the epidemiology and pathogenesis of chronic lung disease. *J Pediatr* 1995; 126:605-610.
 10. Laughon M., Alfred E.N., Bose C.: Patterns of respiratory distress during the first 2 postnatal weeks in extremely premature infants. *Pediatrics* 2010; 123:1124-1131.
 11. Barreto, P. Broncodisplasia Pulmonar- Incidencia em tres maternidades do Rio de Janeiro. *Pediatria Atual*, v.14, n.6, p. 52-58, 2001.
 12. Sanchez, Ignacio. Displasia broncopulmonar. Complicaciones y tratamiento durante los primeros anos de vida. *Rev. Chil. Pediatr*. Santiago,v.73, n.5, p.511-515, set.2002.
 13. Watterberg Kristi e col. Chorioamnioniteis and early lung inflammation in infants in whom bronchopulmonary dysplasia. *Pediatrics*, v. 97, n.2, p.210-215, 1997.
 14. Zeitlin J., El Ayoubi M., Jarreau P.H.: Impact of fetal growth restriction on mortality and morbidity in a very preterm birth cohort. *J Pediatr* 2010; 157:733-739.
 15. Hansen A.R., Barnes C.M., Folkman J.: Maternal preeclampsia predicts the development of BPD. *J Pediatr* 2010; 156:532-536.
 16. Davis J.M., Parad R.B., Michele T.: Pulmonary outcome at one year corrected age in premature infants treated at birth with recombinant CuZn superoxide dismutase. *Pediatrics* 2003; 111:469-476.
 17. Mokres L.M., Parai K., Hilgenforff A.: Prolonged mechanical ventilation with air induces apoptosis and causes failure of alveolar septation and angiogenesis in lungs of newborn mice. *Am J Physiol* 2010; 298:L23-L35.
 18. Leone T.A., Finer N.N.: Mechanical ventilation: early strategies to decrease BPD. In: Abman S.H., ed. *Bronchopulmonary Dysplasia*, New York: Informa Healthcare; 2010:314-327.
 19. Keszler Martin e col. Multicenter controlled clinical trial of high frequency jet ventilation in preterm infants with uncomplicated respiratory distress syndrome. *Pediatrics*, v. 100, n.4, p.593-599, 1997.
 20. Bjorklund L.J., Ingimarsson J., Curstedt T.: Manual ventilation with a few large breaths at birth compromises the therapeutic effect of subsequent surfactant replacement in immature lungs. *Pediatr Res* 1997; 42:348-355.
 21. Bose C., Dammann C.E.L., Laughon M.M.: BPD and inflammatory biomarkers in the premature neonate. *Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed* 2008; 93:F455-F461.
 22. Kotecha S., Wilson L., Wangoo A.: Increase in interleukin (IL)-1 β and IL-6 in bronchoalveolar lavage fluid obtained from infants with chronic lung disease of prematurity. *Pediatr Res* 1996; 40:250-256.
 23. Saugstad, Ola Didrik. Bronchopulmonary dysplasia – oxidative stress and antioxidants. *Seminars in Neonatology*. Miami, v.8, p.39-49, 2003.
 24. Moss T.J., Nitsos I., Kramer B.W.: Intra-amniotic endotoxin induces lung maturation by direct effects on the developing respiratory tract in preterm sheep. *Am J Obstet Gynecol* 2002; 187:1059-1061.
 25. Cook A.J., Yuksel B., Sampson A.P.: Cysteinyl leukotriene involvement in chronic lung disease in premature infants. *Eur Respir J* 1996; 9:1907-1912.
 26. Schmidt B., Cao L., Mackensen-Haen S.: Chorioamnionitis and inflammation of the fetal lung. *Am J Obstet Gynecol* 2001; 185:173-177.
 27. Abman S.H.: Bronchopulmonary dysplasia: "a vascular hypothesis". *Am J Respir Crit Care Med*,164:1755-1756; 2006.
 28. HALLMAN, Mikko; HAATAJA, Ritva. Genetic influences and neonatal lung disease. *Seminars in Neonatology*. Miami, v.8, p.19-27, 2003.
 29. Vaucher, Ivonny. Bronchopulmonary dysplasia: An injury enduring challenge. *Pediatrics in review*, v.23, n.10, 2002.
 30. Bhandari V.; Gruen J.R.: Genetics of BDP. *Semin Perinatol* 2006; 30:185-191.
 31. Balinotti J.E., Chakr V.C., Tiller C.: Growth of lung parenchyma in infants and toddlers with chronic lung disease of infancy. *Am J Respir Crit Care Med* 2010; 181:1093-1097.J
 32. Huysman, W. e col. Growth and body composition in preterm infants with bronchopulmonary dysplasia. *Arch Dis Child Fetal Neonatal*,v.88, p.46-51, 2003.
 33. LUCAYA, J. TC de Alta resolucao do pulmão em crianças.In: *Diagnostico por Imagem do Torax em Pediatria e Neonatologia*, 1. ed., Livraria e Editora Revinter: Lucaya, 2003.cap.4, p.55-74.
 34. Parker, Thomas; Abman, Steven. The pulmonary circulation in bronchopulmonary dysplasia. *Seminars in Neonatology*. Miami, v.8, p.51-62, 2003.
 35. Mourani P.M., Ivy D.D., Gao D.: Pulmonary vascular effects of inhaled nitric oxide and oxygen tension in bronchopulmonary dysplasia. *Am J Respir Crit Care Med* 2004; 170:1006-1013.
 36. Aly, Hany. Nasal prong continuous positive airway pressure: a simple yet powerful tool. *Pediatrics*, v.108, n.3, p. 759-760, 2001.
 37. Brion, L.; Primhak, R. Intravenous or enteral loop diuretics for preterm infants with (or developing) chronic disease. *Cochrane Database System Review* 2000, (2): CD0011453
 38. Halliday H.L. Early postnatal (<96 hours) corticosteroids for preventing chronic lung disease in preterm infants. *Cochrane database Syst review* 2003, CD001146
 39. Halliday H.L. Moderately postnatal (7- 14 days) corticosteroids for preventing chronic lung disease in preterm infants. *Cochrane database Syst review* 2003, CD001144
 40. Kendig and Chermick's. *Disorders of the respiratory tract disease in Children*, 8ed., chapter23, p126, Elsevier, 2012
 41. Onland W, Offringa M, van Kaam A. Late inhalation corticosteroids to reduce bronchopulmonary dysplasia in preterm infants. *Cochrane Database Syst Rev*. 2012 Apr 18;4:CD002311. Review.
 42. de Benedictis FM, Bush A. Corticosteroids in respiratory diseases in children. *Am J Respir Crit Care Med*. 2012 Jan 1;185(1):12-23.
 43. Diretrizes Nacionais para o diagnóstico, Tratamento e prevenção da Infecção pelo Vírus Sincicial Respiratório - Sociedade Brasileira de Pediatria, 2011.
 44. Mourani P.M., Ivy D.D., Gao D.: Pulmonary vascular effects of inhaled nitric oxide and oxygen tension in bronchopulmonary dysplasia. *Am J Respir Crit Care Med* 2004; 170:1006-1013.
 45. Galie N., Ghofrani H.A., Torbicki A.: Sildenafil citrate therapy for pulmonary arterial hypertension. *N Engl J Med* 2005; 353:2148-2157.
 46. Mourani P.M., Sontag M.K., Lui G.: Effects of long-term sildenafil treatment for pulmonary hypertension in infants with chronic lung disease. *J Pediatr* 2009; 154:379-384.

Artigo revisão

Estresse e Asma na Infância e Adolescência

Asthma and Stress during Childhood and Adolescence

Marco A. Mendes¹, Sandra Cairo²

RESUMO

O conhecimento atualmente disponível sobre a asma, não é suficiente para explicar o aumento da prevalência global. Diante deste quadro, o estresse vem recebendo maior atenção como um dos possíveis fatores relacionados à doença.

A literatura descreve associações entre a asma em crianças e adolescentes e estresse. Sintomas de estresse como irritabilidade, dificuldades de aprendizagem, características depressivas e ansiosas, entre outros, podem impactar negativamente a qualidade de vida dos asmáticos.

A identificação de estressores relacionados à asma é importante para a compreensão da doença e para melhorar o tratamento, especialmente nas crianças. O estresse é comumente negligenciado pelos profissionais de saúde e pelas famílias, sendo necessários programas de saúde pública que permitam a modificação deste cenário.

Descritores: Estresse psicológico; Asma; Crianças; Adolescentes.

ABSTRACT

What is known today about asthma does not explain the high global prevalence of the disease. Hence, stress has been increasingly recognized as one of the features associated with asthma.

The literature in the field describes association between asthma and stress in children and adolescents. Stress symptoms like irritability, scholar difficulties, depression and anxiety, among others, may impact asthmatic patient's quality of life.

Identifying stressors related to asthma and asthma severity is important for understanding the disease and for improving treatment, especially in children. Stress is commonly neglected by health professionals and families and public programs that take these factors into account are necessary to change this scenario.

Keywords: Stress psychological; Asthma; Child; Adolescents.

1. Centro Universitário Celso Lisboa, Programa de Pós Graduação em Clínica Médica, Universidade Federal do Rio de Janeiro, Rio de Janeiro (RJ) Brasil.

2. Programa de Pós Graduação em Clínica Médica, Universidade Federal do Rio de Janeiro, Rio de Janeiro (RJ) Brasil.

Não há qualquer conflito de interesse entre os autores.

Endereço para correspondência: Marco Aurélio Mendes. Rua Benevenuto Berna, 20, apto. 205, Maracanã, CEP: 220270-030, Rio de Janeiro, RJ, Brasil. Tel: 55 21 2204-2699. E-mail: marcs@terra.com.br.

INTRODUÇÃO

A exposição à alérgenos não parece mais ser o principal fator etiológico da asma, nem tampouco explica os padrões globais da doença. A variabilidade fenotípica e de sua expressão clínica entre os doentes ou até mesmo no próprio indivíduo, conjugada à falta de marcadores biológicos ou fisiológicos exclusivos, tornam a asma uma doença complexa, tanto do ponto de vista da patogenia quanto dos fatores etiológicos (1).

O aumento da prevalência global das últimas décadas não é explicado por fatores genéticos em função de sua velocidade e pode estar relacionado a outros fatores, como mudanças na dieta das mães, menor número de infecções nos lactentes, maior uso de medicamentos e menor crescimento familiar, gerando o questionamento dos fatores de risco tradicionalmente estabelecidos e a construção de novos paradigmas para a compreensão da doença (2). Fatores psicológicos e ambientais, como o estresse, requerem mais estudos para a compreensão da sua participação na doença em crianças (3).

ESTRESSE

Os primeiros estudos sobre estresse tiveram seu início a partir da metade do século XIX, com Claude Bernard (4). Apesar de Walter Cannon já haver utilizado o termo estresse de maneira vaga em 1935, é creditada ao endocrinologista Hans Selye a divulgação do conceito entre a comunidade científica (5-7).

A partir de estudos iniciais com animais, Selye observou que, independente da natureza do dano, as respostas do organismo eram semelhantes, representando um esforço de adaptação para enfrentar as alterações vigentes. Chamou esta resposta de síndrome geral de adaptação e, posteriormente, de estresse (8). Apesar de Selye não ter dado importância inicial aos fatores psicológicos do estresse, sendo esses incluídos posteriormente em sua obra, autores como Lazarus e Folkman fizeram importantes contribuições ao conceito, incluindo variáveis cognitivas e de manejo (*coping*) do estresse para explicar as diferenças nas respostas dos indivíduos (5,6).

Atualmente, considera-se o estresse uma resposta complexa do organismo, envolvendo reações físicas e psicológicas, que ocorre quando precisamos nos adaptar a situações e eventos que ameaçam a estabilidade física e mental. Quando intenso ou prolongado, pode favorecer a manifestação de diversos sintomas e doenças através de mudanças fisiológicas, sendo não apenas uma reação imediata, mas também um processo desenvolvido ao longo do tempo, envolvendo fatores externos, como eventos ou mudanças no ambiente, e fatores internos, como temperamento, visão de mundo e crenças (7,9,10).

O estresse se desenvolve em três fases. A fase de alarme é considerada a resposta inicial diante de qualquer estímulo que desequilibre a regulação interna,

ocorrendo reações como aumento da frequência cardíaca, motivação e preparação do organismo para a ação (7). Caso o estímulo permaneça, passa-se para a fase de resistência, com a motivação inicial sendo substituída pelo desgaste decorrente da tentativa contínua de adaptação e da regulação homeostática (11,12). A última fase é chamada de exaustão, demonstrando a finitude da capacidade de adaptação do organismo à permanência do estímulo estressante, com a ocorrência de doenças de maior gravidade e até mesmo fatais, como problemas cardiovasculares e renais (5,7,12).

Lipp propôs um modelo quadrifásico, com a divisão da fase de resistência original em duas: resistência (mesma nomenclatura de Selye) e a inclusão da fase de quase exaustão. Essa nova fase se caracteriza pela dificuldade na adaptação ao estressor, com a resistência do organismo se esgotando, facilitando o aparecimento de doenças. As doenças, porém, não são tão graves: o indivíduo ainda consegue “funcionar” adequadamente, ao contrário da fase de exaustão, na qual há um comprometimento generalizado (7,12).

Na infância e na adolescência, o estresse assemelha-se ao do adulto, podendo gerar consequências físicas e psicológicas quando excessivo, sendo ansiedade, angústia, depressão, dores abdominais e tensão muscular alguns dos sintomas mais comuns (13).

Durante o seu desenvolvimento, a criança e o adolescente irão se deparar com diversas situações de tensão e mudança, frente às quais ainda não têm amadurecimento suficiente para solucioná-las ou enfrentá-las (14,15). Exemplos desses tipos de problemas são os traumas ou acidentes, mudança de escola, rejeição por parte dos colegas, separação dos pais, mudanças corporais e hormonais e doenças crônicas, bem como situações recorrentes do dia a dia: relações familiares, precariedade econômica, exigências excessivas dos pais e professores, além de fatores relacionados à personalidade, como timidez, insegurança e ansiedade (16).

Muitas crianças e adolescentes que apresentam problemas físicos, psicológicos e comportamentais estão na verdade sofrendo de estresse. O estresse raramente é tratado em sua origem, recebendo atenção médica apenas através da manifestação dos sintomas isoladamente. Existem também dificuldades no diagnóstico do estresse, pois seus sintomas podem aparecer em diversas outras doenças, e, especialmente, as crianças mais jovens raramente conseguem descrever aquilo que pode gerar a resposta de estresse (13,16,17).

ASPECTOS FAMILIARES DA ASMA NA INFÂNCIA E NA ADOLESCÊNCIA

Quando uma criança é diagnosticada com asma, os pais tornam-se responsáveis pela gestão de longo prazo de uma condição crônica que se caracteriza por episódios imprevisíveis e irregulares. A doença surge e, além de afetar a criança, compromete todo o conjunto social no qual ela está inserida. Por isso, os pais

desempenham um papel importante no manejo da asma infantil (18).

As limitações causadas pela doença na infância afetam principalmente os pais, que precisam adaptar-se e enfrentar as necessidades da criança doente. O grau de incapacitação e a maneira que lidam com a doença determinam o impacto que essa terá na família, exigindo flexibilidade para se adaptarem a nova situação, já que exige o estabelecimento de uma rotina diferente (19). A presença de uma doença crônica na família impõe obstáculos ao ritmo anterior de vida e, nessa situação, não só o corpo se vê ameaçado, mas a mente sofre com essa nova realidade (20). Os pais projetam nos filhos sonhos e expectativas que podem ser incompatíveis momentaneamente com as consequências da doença, além dos sentimentos de culpa, incapacidade e impotência deflagrados pela mesma (21,22).

A asma, por ser uma doença crônica, pode ser vista como um estressor que afeta o desenvolvimento normal da criança e também atinge as relações sociais dentro do sistema familiar (1). Embora seja plausível supor que os níveis de estresse de pais e mães de crianças cronicamente doentes sejam parecidos, geralmente as mães se envolvem mais no processo de tratamento, indo com mais frequência ao hospital e interagindo com a equipe de profissionais que tratam da criança (23). Em média, a cada dez visitas da criança doente ao hospital, as mães comparecem a oito. Dado seu maior envolvimento, acredita-se que as mães sejam alvos potenciais dos diferentes estressores presentes nesse processo, sendo também o membro da família que mais adaptações deve fazer em sua rotina de vida (1).

Fatores de estresse e de tensão são vividos pelos pais quando considerada a necessidade de cuidados contínuos na vida das crianças com asma. Entre alguns fatores presentes, podemos apontar o uso regular de medicações, algumas com potencialidade para o desenvolvimento de efeitos colaterais importantes (por exemplo, taquicardia, tremores e vômitos); visitas sistemáticas a médicos, outros profissionais e instituições de saúde; dificuldade para praticar esportes; convivência diária com dor e/ou desconforto; absenteísmo escolar; programas terapêuticos extensos, complexos e que impõem limitações; necessidade de cuidados contínuos e mudanças na rotina familiar (24).

Há também a necessidade de novos cuidados, como a adaptação da casa, retirada de tapetes, plantas, cortinas e animais domésticos, pois a higiene doméstica é medida de educação preventiva. A asma pode ocasionar ainda problemas com os irmãos saudáveis, por sentirem-se negligenciados, bem como com a criança asmática, ao excluí-la de atividades incompatíveis com a doença, como algumas atividades lúdicas, podendo gerar um senso de incapacidade e inadequação (25).

Problemas financeiros advindos da necessidade terapêutica, como a alta frequência aos serviços de emergência, causando absenteísmo profissional dos pais e risco de demissão, também são frequentes (25). A dedicação do cuidador por longos períodos de tempo ao paciente pode ocasionar, além dos custos financeiros, uma sobrecarga emocional (26).

As experiências negativas e o estresse associados à doença e a seu tratamento podem tornar não só os pacientes, mas também seus familiares, mais vulneráveis aos problemas psicológicos (24).

INTER-RELAÇÕES ENTRE ESTRESSE E ASMA

Aproximadamente metade dos casos de asma é diagnosticada até os três anos de idade, e dois terços são diagnosticados até a idade de cinco anos (27). A asma, portanto, ocorre cedo na infância, sugerindo, além da predisposição genética, a influência das experiências negativas nas etapas iniciais de vida, incluindo o período intrauterino, importante no desenvolvimento dos sistemas imune e neuroendócrino da criança (28).

O conceito de programação perinatal tem sido proposto para explicar como as características do ambiente uterino e das etapas iniciais de vida podem organizar e influenciar as respostas dos sistemas fisiológicos da criança, independentemente da suscetibilidade genética (28).

O estresse materno estimula a secreção placentária do hormônio liberador da corticotropina, levando o feto à secreção de glicocorticoides através do eixo hipotálamo-hipófise-adrenal (HHA), podendo representar um aumento no risco futuro de doenças através da influência no sistema imune e no sistema nervoso central. Os cuidados dos pais com a criança no período pós-natal também exercem um efeito sobre a regulação do eixo HHA. Níveis aumentados de cortisol em resposta ao estresse têm sido encontrados em crianças com alto risco para doenças atópicas (17). Outros estudos, ao contrário, descreveram hiper-responsividade do eixo HHA e níveis diminuídos de cortisol em resposta ao estresse, levando os autores a concluir que crianças predispostas a desenvolver asma ou alergia têm uma hiper-responsividade inicial do eixo HHA que acaba se tornando cronicamente hiporresponsivo ao longo do tempo (28).

Chen e Miller (29) desenvolveram um modelo baseado na hipótese do hipocortisolismo com o objetivo de explicar o paradoxo entre asma e estresse. Com o processo de estresse crônico, além da diminuição do número de receptores de cortisol, esses passam a apresentar menor sensibilidade, tendo como resultado maior resistência às propriedades anti-inflamatórias dos glicocorticoides. O mesmo processo contrarregulatório ocorre com a exposição prolongada a altos níveis de epinefrina e norepinefrina, o que leva à diminuição da sensibilidade aos receptores adrenérgicos nos pulmões e tecidos linfóides, aumentando a expressão dos

linfócitos Th2 que produzem citocinas relacionadas ao início e a manutenção do processo inflamatório.

Buske-Kirschbaum et al. (30) encontraram associações estatisticamente significativas entre as concentrações de cortisol em crianças asmáticas, comparadas às não asmáticas, quando submetidas a diferentes tarefas estressoras, como falar em público ou resolver problemas de matemática frente a uma audiência, sugerindo uma menor resposta do sistema adrenocortical em asmáticos.

É de conhecimento dos clínicos a relação entre experiências negativas de vida e a exacerbação da asma. Eventos negativos graves na vida das crianças asmáticas, especialmente quando em conjunto com estressores crônicos, como pobreza, alcoolismo e doença mental na família, entre outros, aumentam a probabilidade de novas exacerbações de asma (31). O monitoramento de medidas do fluxo expiratório e de sintomas de asma tem sugerido que eventos negativos aumentam imediatamente o risco de exacerbação da asma (um a dois dias depois), voltando a aumentar no período correspondente de 5-7 semanas (32).

Na literatura encontram-se descrições de associações entre asma e diversos sintomas indicativos de estresse, como irritabilidade, agitação psicomotora, tristeza, isolamento e queixas somáticas (33,34).

Recentemente, Mendes (35) utilizou a Escala de Stress Infantil (ESI) para avaliar a frequência do estresse em 54 crianças e adolescentes com idades entre 7 e 14 anos, atendidos em um ambulatório de pneumologia pediátrica na cidade do Rio de Janeiro. A frequência de estresse foi de 38%, superior à encontrada em estudos com escolares no Brasil. Dentre os achados da pesquisa, destacam-se as associações significativas entre estresse nos pacientes asmáticos e dificuldades escolares, classe socioeconômica desfavorável e tempo de sintomas da doença. As faltas à escola decorrentes das constantes visitas a médicos e das complicações no tratamento podem gerar dificuldades no acompanhamento das matérias, ansiedade, preocupação excessiva, dificuldades de sono, dificuldades no desenvolvimento da abstração, da organização dos materiais escolares e, conseqüentemente, problemas de aprendizagem.

As restrições impostas pela doença, como evitar correr, pular e realizar atividades físicas, ou mesmo a exposição social decorrente da externalização dos sintomas, como cansaço e tosse, podem levar a dificuldades de relacionamento social e ao isolamento. Crianças e adolescentes podem se sentir excluídos e inadequados, surgindo assim sentimentos de vergonha, timidez excessiva e irritabilidade, afetando o desempenho da criança.

O conhecimento da criança e do adolescente sobre a asma em função da experiência adquirida ao longo do tempo de convívio com a doença pode facilitar o manejo dos sintomas e levar a maior previsibilidade e

controle, resultando em menor impacto sobre sua saúde emocional e física. A existência de mecanismos de adaptação à doença sugere que crianças e adolescentes com menor tempo de sintomas de asma apresentem maior estresse do que aqueles com maior tempo da doença (35).

Diferentes estudos descrevem uma maior presença de estresse e de transtornos emocionais e comportamentais em crianças e adolescentes asmáticas do sexo feminino, relacionando esses resultados à maior facilidade da expressão dos sentimentos em meninas quando comparadas aos meninos (31,35).

Considerando-se que a maior parte dos casos de asma começa na infância, a presença de uma doença crônica no início da vida, com risco de morte durante uma crise, constitui uma importante fonte de ansiedade tanto para a criança como para os pais. Experiências negativas vividas por crianças portadoras de asma, como internações e consultas em serviços de emergência, bem como a privação de algumas experiências importantes para o desenvolvimento de habilidades sociais, podem ter um impacto negativo sobre sua qualidade de vida e sobre o desenvolvimento da competência social. Essa, por sua vez, é uma habilidade fundamental para o funcionamento adequado na vida adulta (24).

CONSIDERAÇÕES FINAIS

A criança e o adolescente asmático devem ser considerados não apenas sob o ponto de vista biológico e ambiental, mas também psíquico e social. O estresse vem sendo cada vez mais reconhecido como um dos fatores relacionados à asma, podendo preceder ou ser resultante do desenvolvimento da doença.

Identificar os fatores estressores relacionados à asma, bem como verificar sua intensidade, torna-se importante para a compreensão da doença e para a condução do tratamento nas crianças, e, nesse contexto, a família tem fundamental importância. Na medida em que funciona como o primeiro sistema mediador das experiências, o ambiente familiar possui a capacidade de reduzir ou aumentar o impacto dos estressores, influenciando a perturbação causada pela asma. A existência de conflitos familiares, a reduzida coesão familiar e os baixos níveis de suporte social podem estar associados a uma pior adaptação em crianças com asma.

O conhecimento da criança e do adolescente sobre a asma em função da experiência adquirida ao longo do tempo de convívio com a doença facilita o manejo dos sintomas e leva à maior previsibilidade e controle, resultando em um menor impacto sobre sua saúde emocional e física. Além disso, identificar as preocupações das crianças e dos pais pode integrá-los na elaboração de planos de ação para o tratamento.

A desinformação e o desconhecimento em relação à doença apontam para a necessidade da criação e implantação de estratégias de educação em saúde

para viabilizar a prevenção e a adesão ao tratamento. O impacto dos fatores emocionais no dia a dia das crianças e adolescentes com asma sugere intervenções e

programas de políticas públicas que levem em consideração esses fatores, bem como a inclusão do psicólogo nas equipes de saúde.

REFERÊNCIAS

1. Castro EK, Piccinini CA. Implicações da doença orgânica crônica na infância para as relações familiares: algumas questões teóricas. *Psicologia: Reflexão e Crítica*, Porto Alegre 2002; 15: 625-635.
2. Douwes J, Brooks J, Brooks C, Pearce N. Asthma nervosa: old concept, new insights. *Eur Respir J* 2011; 37: 986–990.
3. Bacharier LB, Boner A, Carlsen KH, Eigenmann PA, Frischer T, Gotz M. et al. Diagnosis and treatment of asthma in childhood: a PRACTALL consensus report. *Allergy* 2008; 63: 5-34.
4. Arantes MAA, Vieira MJF. Estresse – Coleção Clínica Psicanalítica. São Paulo, Casa do Psicólogo, 2002.
5. Levine S. Stress an Historical Perspective. In: Steckler T, Kalin Nh, Reul JMHM. *Handbook of stress and the brain part 1: the neurobiology of stress*. New York: Academic Press 2005: 3-23.
6. Lazarus RS. From Psychological stress to the emotions: a history of changing outlooks. *Anu Rev Psychol* 1993; 44: 1-21.
7. Lipp MEN. Manual do Inventário de Sintomas de Stress para Adultos de Lipp (ISSL). São Paulo, Casa do psicólogo, 2005.
8. Ursin H, Eriksen HR. The cognitive activation theory. *Psychoneuroendocrinology* 2004; 29: 567-592.
9. Selye H. Stress and the general adaptation syndrome. *British Medical J* 1950: 1: 1383-1392.
10. Selye H. The evolution of the stress concept. *Am Sci* 1973; 61: 692-699.
11. Lipp MEN (org.). Mecanismos Neuropsicofisiológicos do Stress: Teoria e Aplicação Clínica. São Paulo, Casa do Psicólogo, 2003.
12. Lipp MEN, Malagris LEN. Estresse. In: Rangé, B. (org.). *Psicoterapias cognitivo-comportamentais: um diálogo com a psiquiatria*. São Paulo, Artmed, 2011.
13. Lipp MEN, Lucaralli MDV. Escala de Stress Infantil - ESI: manual. 2ª ed. São Paulo, Casa do Psicólogo, 2005.
14. Lucarelli MDV, Lipp MEN. Validação do inventário de Sintomas de Stress Infantil – ISS 1. *Psicologia, Reflexão e Crítica* 1999; 12 (1) : 71-88.
15. Bignotto MM. A eficácia do treino de controle do stress infantil. Dissertação (Doutorado em Psicologia) - Centro de Ciências da Vida, PUC, Campinas (SP), 2010.
16. Lipp MEN. Crianças Estressadas: Causas, Sintomas e Soluções. 1ª ed. São Paulo, Papirus, 2000.
17. Heim C, Ehler U, Hellhammer DH. The potential role of hypocortisolism in the pathophysiology of stress-related bodily disorders. *Psychoneuroendocrinology* 2000; 25: 1-35.
18. Cashin GH, Small SP, Solberg SM. The lived experience of fathers who have children with asthma: a phenomenological study. *Epub* 2008; 23: 372-385.
19. ABP – Academia Brasileira de Psicologia. O impacto da doença crônica na família. Disponível em: <http://psicologia.org.br/internacional/pscl49.htm>. Acesso em 21 out. 2009.
20. Lepri PMF. A criança e a doença: da fantasia à realidade. *Rev Sociedade Brasileira de Psicologia Hospitalar* 2008; 11: 15-26.
21. CFM – Conselho Federal de Medicina. A reação da Criança e do Adolescente à Doença e à Morte – Aspectos Éticos. Disponível em: <http://portalmedico.org.br/revista/bio2v1/reacao.html>. Acesso em 21 out. 2009.
22. Tetelbom M, Falceto OG, Gazal CH, Shansis F, Wolf AL. A criança com doença crônica e sua família: importância da avaliação psicossocial. *J Ped (Rio J)* 1993; 69: 5-11.
23. Silver EJ, Stein REK, Dadds MR. Moderating effects of family structure on the relationship between physical and mental health in urban children with chronic illness. *J Ped Psychology* 1996; 21: 43-56.
24. Salomão Júnior JB, Miyazaki MCOS, Cordeiro JÁ, Domingos NAM, Valerio NI. Asma, competência social e transtornos comportamentais em crianças e adolescentes. *Estudos de Psicologia Campinas* 2008; 25: 185-192.
25. Frota MAF, Martins MC, Santos RCAN. Significados culturais da asma infantil. *Rev Saúde Pública* 2008; 42: 512-516.
26. Lopez M, Stuhler GD. Atendimento psicológico a mães de crianças com doença crônica: Relato de experiência. *Psicologia Argumento* 2008; 26: 341-347.
27. Reed CH. The Natural History of Asthma. *J Allergy Clin Immunol* 2006; 118: 543-548.
28. Wright RJ. Prenatal maternal stress and early caregiving experiences: implications for childhood asthma risk. *Pediatric and Perinatal Epidemiology* 2007; 21 (Supl. 3): 8–14.
29. Chen E, Miller GE. Stress and inflammation in exacerbations of asthma. *Brain, Behavior and Immunity* 2007; 21: 993-999.
30. Buske-Kirschbaum A, Von Auer K, Krieger S, Weis S, Rauh W, Hellhammer D. Blunted cortisol responses to psychosocial stress in asthmatic children: a general feature of atopic disease? *Psychosomatic Medicine* 2003; 65: 806-810.
31. Sandberg S, Paton JY, Ahola S, McCann DC, McGuinness D, Hillary CR et al. The role of acute and chronic stress in asthma attacks in children. *Lancet* 2000; 356: 982–987.
32. Sandberg S, Jarvenpaa S, Penttinen A, Paton JY, McCann DC. Asthma exacerbations in children immediately following stressful life events: a Cox's hierarchical regression. *Thorax* 2004; 59: 1046-1051.
33. Blackman JA, Gurka MJ. Developmental and behavioral comorbidities of asthma in children. *J Developmental & Behavioral Pediatrics* 2007; 28 (2): 92-99.
34. Feitosa CA, Santos DN, Carmo MBB, Santos LM, Teles CAS, Rodrigues LC et al. Behavior problems and prevalence of asthma symptoms among Brazilian children. *J Psychosom Res* 2011; 71 (3): 160–165.
35. Mendes MA, Sant'Anna CC, March MFDP. Stress in children and adolescents with asthma. *Journal of Human Growth and Development* 2013; 23(1): 80-86.

Artigo revisão

Asma del Lactante: Bases para el Diagnostico y Tratamiento

Asthma in Infants: Fundamentals of Diagnosis and Treatment

Javier Mallol¹

RESUMEN

El asma del lactante, en su forma de presentación más frecuente – episodios recurrentes de sibilancias y tos – es sin duda una condición de alta prevalencia afectando, en promedio, a uno de cada cinco lactantes en el primer año de vida; al mismo tiempo, una alta proporción de estos lactantes sufren episodios severos, visitas a servicios de urgencia y hospitalizaciones.

La evidencia actualmente disponible señala que no hay razones para evitar hacer el diagnóstico de asma en el lactante, ni para demorar la instauración de un tratamiento adecuado. La creciente información respecto a los factores inductores e inhibidores del asma que inician su acción muy tempranamente en la vida pre y postnatal, indica entre otros, un rol destacado de las infecciones respiratorias por virus, como los del resfrío común, en el establecimiento y programación de la respuesta asmática.

Los clínicos que atienden lactantes con síntomas recurrentes de asma no deberían esperar que se aclare la patogenia altamente compleja de esta condición para establecer su diagnóstico y tratamiento antiasmático (corticoides inhalados y β_2 -agonistas) en lactantes con síntomas de asma, especialmente si la frecuencia y severidad de los episodios alteran la calidad de vida del niño y de su familia.

Palabras clave: Asma; Sibilancias; Ruidos respiratorios; Asma/prevenición & control; Asma/epidemiología.

ABSTRACT

Asthma in infants, in its most common form of presentation—recurrent episodes of wheezing and coughing—is certainly a highly prevalent condition, affecting, on average, one in five infants in the first year of life. A high proportion of such infants suffer severe episodes, requiring emergency room visits or hospitalizations.

Recent evidence indicates that there is no reason to avoid making the diagnosis of asthma in infants or to delay the introduction of appropriate treatment. The growing information regarding asthma inducers and inhibitors, which begin to have effects very early in life, suggests that viral respiratory infections considered safe in the past, like the common cold, play a prominent role of in the development and programming of asthma responses in childhood and adulthood.

In infants with recurrent asthma symptoms, clinicians should not wait for the highly complex pathogenesis of asthma to become clear before establishing the diagnosis and initiating treatment (inhaled corticosteroids and β_2 agonists), especially if the frequency and severity of wheezing episodes disturb the quality of life of the infant and its family.

Keywords: Asthma; Wheezing; Respiratory sounds; Asthma/prevention & control; Asthma/epidemiology.

1. Universidad de Santiago de Chile – USACH – Santiago, Chile.
No hay conflicto de interés.

Dirección postal: Prof.Dr. Javier Mallol. Departamento de Medicina Respiratoria Infantil. Hospital CRS El Pino, USACH. Camino Padre Hurtado 13560, Santiago, Chile. Tel: 562 2576-7300. E-mail: javier.mallol@usach.cl.

INTRODUCCIÓN

La expresión sintomática del asma del lactante, es decir los episodios recurrentes de sibilancias y tos, representan una carga importante para los padres y servicios de salud en términos de morbilidad, número de consultas, y uso de medicamentos, entre otros (1-3); con frecuencia esta condición implica un deterioro significativo en la calidad de vida de los niños y sus padres (4). Las sibilancias recurrentes (SR) no solamente son un importante predictor de asma, función pulmonar alterada e hiperreactividad bronquial posteriormente en la niñez (5-7), sino que además se asocian con continuidad o recaída del asma en la adultez (8,9).

Recientemente se ha descrito que la prevalencia de sibilancias recurrentes (SR) en lactantes durante el primer año de vida es alta, alcanzando un promedio de 21% en América Latina (10). Existe controversia y falta de conocimiento sobre varios aspectos del asma en lactantes tales como su origen, factores inductivos, presencia y tipo de inflamación y remodelación, fenotipificación, relación con sensibilización atópica, relación con virus respiratorios comunes, relación con exposición a noxas ambientales (dieta, tabaco), entre otros. El problema es más que un academicismo, pues este déficit de conocimiento científico se traslada hacia la práctica clínica, resultando en un subdiagnóstico y consecuentemente en el uso de tratamientos inapropiados (antibióticos, antitusivos, antihistamínicos, etc.), que no tienen ningún efecto sobre los síntomas de asma y retardan innecesariamente el inicio de un tratamiento adecuado para lograr el control de la enfermedad.

Hoy existe información internacional que demuestra que una alta proporción de los lactantes con síntomas de asma sufren de episodios severos, consultas a servicios de urgencia y hospitalizaciones durante su primer año de vida (10), siendo las SR un alto riesgo para neumonía en el lactante durante el primer año de vida (11,12). Recientemente se ha encontrado que 46% de los lactantes con SR pero sin diagnóstico de asma son tratados con corticoides inhalados en el primer año de vida según el Estudio Internacional de Sibilancias en Lactantes (EISL) (10), lo que sugiere que a nivel de la atención primaria se emplean otros factores, aparte de definiciones y recomendaciones de guías, para decidir el inicio de tratamiento antiasmático con corticoides inhalados en lactantes con SR durante el primer año de vida.

El III Consenso Internacional Asma Pediátrico (13) define asma como la existencia de "SR (3 o más episodios) y/o tos persistente en una situación en la que el asma es probable y se han descartado otras enfermedades menos frecuentes". Esta definición sigue plenamente vigente y ha sido recomendada en consensos más recientes (14) por ser práctica y adecuada para el lactante y preescolar.

La fenotipificación de las sibilancias del lactante es de baja utilidad para el diagnóstico y manejo clínico del asma del lactante puesto que los fenotipos se establecen en forma retrospectiva, varios años más adelante en la vida y por aplicación de un cuestionario a la madre o tutores. Algunos otros fenotipos "clínicos" más recientes como el episódico viral y por desencadenantes múltiples (multitrigger, o atópico), tampoco son de utilidad puesto que se ha demostrado que el fenotipo inicial, determinado de acuerdo al informe de los padres, cambiará en el 54% de ellos después de un año (15). Con respecto al fenotipo atópico, en la práctica es de valor limitado para el diagnóstico y manejo de lactantes y preescolares asmáticos. Una revisión sistemática de estudios de corticoides inhalados en niños preescolares con sibilancias demostró que la atopia no es útil para predecir la respuesta al tratamiento (16).

Recientemente, hemos reportado (10) que la prevalencia de diagnóstico médico de asma en lactantes con SR y padres asmáticos es de 42,5%, a pesar de que ambos son criterios recomendados para el diagnóstico de asma e inicio del tratamiento con corticoides inhalados en lactantes (17,18). De acuerdo al EISL (10), si se consideran esos criterios para el diagnóstico de asma atópica en lactantes, entonces habría un subdiagnóstico de asma en el 57% de los lactantes que cumplen con dichos criterios estrictos (18). Los marcadores de severidad en los con SR tuvieron prevalencias notoriamente altas: el 27% fue hospitalizado por sibilancias, 71% fue llevado al servicio de urgencias, el 60% refirió haber tenido episodio severo.

Se ha demostrado que la función pulmonar en lactantes con SR está disminuida (19) y que los niños que tienen asma a los 7 años tuvieron hiperreactividad bronquial y déficit de su función pulmonar en el periodo neonatal sugiriendo que el origen de estas alteraciones podría ser prenatal (20).

Con respecto a la inflamación/remodelación de la vía aérea en lactantes asmáticos, la información disponible es controversial (21) y proviene de grupos de pacientes altamente seleccionados (22-27). Aunque en lactantes y preescolares predominaría la inflamación neutrofílica, es importante considerar que por lo menos un 41% de los niños asmáticos tiene un patrón inflamatorio variable en esputo (28), lo que refuerza que dichos fenotipos inflamatorios en esputo y probablemente en el líquido de lavado broncoalveolar son inestables. La evaluación indirecta de la inflamación midiendo los niveles de óxido nítrico en lactantes indica que los niveles de óxido nítrico exhalado son casi tres veces más altos en los lactantes asmáticos con síntomas persistentes que en aquellos con asma bien controlada (29,30).

Las infecciones virales respiratorias son responsables de la gran mayoría de las exacerbaciones de asma tanto en niños (80-85%) como en adultos (75-80%) y probablemente el porcentaje es mayor aun en lactantes asmáticos. Además se ha demostrado que en lac-

tantes asmáticos, las infecciones respiratorias virales comunes (resfriados comunes) producen una disminución transitoria pero significativa de la función pulmonar (31). De las IRAs virales relacionadas con exacerbaciones de asma, aproximadamente el 60% son por rinovirus (los principales virus causantes del resfrío común); las infecciones respiratorias por RV y otros virus respiratorios comunes, en especial si son frecuentes, severas o suceden en los primeros meses de vida, son un importante factor de riesgo tanto para síntomas recurrentes de asma tanto en el primer año de vida (11), como para el asma a los 6 años. El rol de varios de los virus del resfrío común en el inicio y progresión del asma es motivo de intenso estudio en la actualidad (32-35).

DIAGNÓSTICO

El diagnostico de asma en lactantes, al igual que en niños mayores, se hace principalmente basándose en el patrón recurrente de los síntomas (tos y sibilancias) y en una evaluación clínica cuidadosa de la historia personal, familiar y en los hallazgos del examen físico (36).

En nuestro Departamento de Medicina Respiratoria Infantil, el diagnóstico de asma en lactantes y el inicio del tratamiento con corticoides inhalados, se realiza cuando en niños con SR diagnosticadas por médico están presente uno o más de los siguientes criterios de criterios de frecuencia, severidad, o atopia: 1) alta frecuencia de los episodios (1-2 al mes), episodios severos (relato materno, consultas a servicios de urgencia u hospitalización por sibilancias); 2) asociación clara y consistente de resfriados comunes con sibilancias (el resfriado "le toma el pecho"); 3) Dermatitis alérgica personal, y/o rinitis o asma en los padres o hermanos. Todos ellos son conocidos predictores para asma en la edad escolar (32-35).

La presencia de síntomas respiratorios desde el nacimiento, con periodos intercríticos mal definidos o inexistentes, y con predominio de la hipersecreción sobre la obstrucción, generalmente sugiere otras causas como malformaciones (anillos vasculares), cardiopatías congénitas con repercusión pulmonar, malformaciones traqueales o bronquiales, discinesia ciliar, entre otras. Asimismo, la aparición de síntomas obstructivos permanentes después de neumonías graves (por adenovirus) sugiere bronquiolitis obliterante postinfecciosa; cuando pacientes preescolares previamente sanos comienzan bruscamente con sibilancias y tos debe considerarse la aspiración de cuerpo extraño. Entre otras causas poco frecuentes de sibilancias de evolución tórpida, generalmente acompañadas de compromiso del estado general o ponderal, están las infecciones crónicas (TB), fibrosis quística, trastornos neuromusculares y algunas inmunodeficiencias.

El diagnostico diferencial del asma del lactante debe ser realizado con el mismo enfoque que se emplea para el niño mayor o adulto, es decir entendiendo que se puede tener asma y también otras enfermedades, u otras enfermedades y también asma. Por ejemplo la presencia de

asma no excluye la posibilidad de tener además fibrosis quística, broncomalacia o discinesia ciliar, tuberculosis; o viceversa. La historia clínica cuidadosa podrá confirmar o descartar la mayoría, o casi todos, los cuadros clínicos que causan síntomas relativamente similares a los del asma en el lactante. Aunque la exclusión de las otras causas de obstrucción bronquial en el lactante debe estar siempre presente al plantear un diagnostico médico, la evolución tórpida del cuadro clínico a pesar de un tratamiento correcto (buena calidad de los aerosoles, técnica inhalatoria correcta, dispositivos espaciadores adecuados, y adherencia a las indicaciones terapéuticas), es un importante indicador para iniciar estudios más profundos en estos pacientes y derivarlos al especialista.

Los exámenes que eventualmente se podría solicitar incluyen radiografías de tórax, electrolitos en sudor, pruebas de función inmunológica, fibrobroncoscopia, estudios para reflujo gastroesofágico, esófago contrastado, ecocardiografía, TAC de tórax, entre otros.

El uso regular con corticoides inhalados está recomendado como tratamiento de primera línea en lactantes cuyos síntomas de asma sean frecuentes o severos, especialmente si afectan la calidad de vida del lactante y de su familia. Es perfectamente válido realizar una prueba terapéutica por 3 meses con corticoides inhalados en forma regular y beta2 de acción corta según necesidad, en lactantes en los cuales se sospecha asma (36); una clara mejoría con el tratamiento y un deterioro al suspenderlo apoya el diagnostico de asma. Algunos de los puntos a considerar para iniciar el tratamiento del asma en el lactante y que son mencionados explícitamente en guías actuales basadas en evidencia (17), son los siguientes: 1) las infecciones virales respiratorias son la causa más común de síntomas de asma en este grupo de edad, y muchos niños que presentan sibilancias con infecciones respiratorias responden bien al tratamiento del asma, aunque el diagnóstico de asma no esté claramente establecido; 2) en los niños que han tenido exacerbaciones asmáticas con infecciones virales, las exacerbaciones son a menudo graves (requieren atención de emergencia u hospitalización), aunque esos niños no tengan síntomas significativos entre las exacerbaciones; 3) está demostrado que estos niños tienen un bajo nivel de deterioro, pero un alto nivel de riesgo de exacerbaciones. Por lo tanto, la terapia prolongada con corticoides inhalados para el control del asma en niños de 0-4 años se recomienda tanto para la reducción del deterioro como del riesgo de exacerbaciones, en acuerdo con los dos dominios principales de control del asma. Los beneficios de los CI son mayores que cualquier intranquilidad sobre los riesgos potenciales de una reducción pequeña, no progresiva, de la velocidad de crecimiento o de otros posibles efectos adversos. Indudablemente, los CI, como cualquier otro medicamento, deben ser ajustados o titulados hasta obtener la mejor dosis para el rápido control de los síntomas y encontrar la menor dosis necesaria para mantener un control adecuado. Generalmente, la persistencia y recurrencia de los

síntomas de asma en los lactantes, una vez descartadas otras causas, indican lo mismo que en el niño mayor o adulto: un asma mal controlada.

Una de las grandes causas de falla del tratamiento está dada por el uso inadecuado de la aerosolterapia. Algunas de las consideraciones acerca de la aerosolterapia que podrían afectar cualquier tratamiento son las siguientes: 1) la formulación actual de casi todos los aerosoles MDI no es adecuada para producir aerosoles que tengan el tamaño adecuado para llegar a la vía aérea mediana y pequeña de los lactantes; 2) por lo común las dosis recomendadas no consideran la gran retención del medicamento en las aerocámaras o espaciadores empleados (algunos dispositivos valvulados pueden retener hasta el 80-85% de la dosis nominal), y de lo que se libera hacia el paciente un muy alto porcentaje será depositado en la orofaringe, laringe, traquea y bronquios principales; por lo tanto, la sugerencia de usar un tratamiento de prueba por tres meses con CI tiene claras posibilidades de fallar a menos que se efectúen los ajustes correspondientes en términos de calidad de los aerosoles (tamaño de partículas), dosis y técnicas de administración.

REFERENCIAS

1. Bisgaard H, Szeffler S. Prevalence of asthma-like symptoms in young children. *Pediatr Pulmonol* 2007;42:723-28.
2. Kuehni CE, Strippoli MP, Low N, Brooke AM, Silverman M. Wheeze and asthma prevalence and related health-service use in white and south Asian pre-schoolchildren in the United Kingdom. *Clin Exp Allergy* 2007;37:1738-46.
3. Bisgaard H, Szeffler S. Prevalence of asthma-like symptoms in young children. *Pediatr Pulmonol* 2007;42:723-28. Bush A. How early do airway inflammation and remodeling occur? *Allergol Int* 2008;57:11-9.
4. Barrueto L, Yáñez M, Gálvez V, Mallol J. Calidad de vida en madres de lactantes portadores de sibilancias recurrentes. *Rev Chil Enf Respir* 2004; 20 (2): 71-75
5. Leonardi NA, Spycher BD, Strippoli MP, Frey U, Silverman M, Kuehni Ce. Validation of the Asthma Predictive Index and comparison with simpler clinical prediction rules. *J Allergy Clin Immunol*. 2011;127:1466-72.
6. Turner SW, Young S, Goldblatt J, Landau LI, Le Souef PN. Childhood asthma and increased airway responsiveness: a relationship that begins in infancy. *Am J Respir Crit Care Med*. 2009;179:98-104.
7. Jedrychowski W, Maugeri U, Perera FP, Maugeri U, Mrozek-Budzyn D, Mroz E, Flak E et al. Early wheeze as reported by mothers and lung function in 4-year-olds. Prospective cohort study in Krakow. *Pediatr Pulmonol*. 2010;45:919-26.
8. Sears MR, Greene JM, Willan AR, Wiecek EM, Taylor DR, Flannery EM et al. A longitudinal, population-based, cohort study of childhood asthma followed to adulthood. *N Engl J Med*. 2003;349:1414-22.
9. Taylor DR, Cowan JO, Greene JM, Willan AR, Sears MR et al. Asthma in remission: can relapse in early adulthood be predicted at 18 years of age? *Chest*. 2005;127:845-50.
10. Mallol J, García-Marcos L, Solé D, Brand P, EISL Study Group. International prevalence of recurrent wheezing

CONSIDERACIONES FINALES

La evidencia internacional actual indica que el asma del lactante no puede seguir siendo considerado como un problema menor de salud. Esta condición afecta a una alta proporción de niños durante su primer año de vida y es sujeto de importante subdiagnóstico y falta de tratamiento apropiado. De acuerdo a la información epidemiológica reciente (7), no es una condición benigna y aquellos lactantes que la sufren tienen alta prevalencia de hospitalizaciones y de consultas al servicio de urgencias por sibilancias, y de neumonía. El diagnóstico y el correcto tratamiento del asma en el lactante deben ser planteados en todo niño que presente episodios recurrentes de obstrucción bronquial diagnosticados por médico y que por su frecuencia o severidad alteren seriamente la calidad de vida del niño y de su familia. El tratamiento adecuado (corticoides y β_2 -agonistas adrenérgicos inhalados) debe incluir medicamentos de calidad demostrada, sistemas eficientes de entrega de aerosoles al sistema respiratorio, verificación de la adherencia a las indicaciones médicas y evaluaciones clínicas periódicas.

- during the first year of life: variability, treatment patterns and use of health resources. *Thorax*. 2010;65:1004-9.
11. Garcia-Marcos L, Mallol J, Solé D, Brand PL, EISL Study Group. International study of wheezing in infants: risk factors in affluent and non-affluent countries during the first year of life. *Pediatr Allergy Immunol*. 2010;21:878-88.
 12. Mallol J, Andrade R, Auger F, Rodriguez J, Alvarado R, Figueroa L. Wheezing during the first year of life in infants from low-income population: a descriptive study. *Allergol. Immunopathol. (Madr.)* 2005;33(5):257-63.
 13. Third International Pediatric Consensus statement on the management of childhood asthma. International Pediatric Asthma Consensus Group. *Pediatr Pulmonol* 1998;25:1-17.
 14. Consensus on the treatment of asthma in pediatrics. *An Pediatr (Barc)*. 2007;67:253-73.
 15. Schultz A, Devadason SG, Savenije OE, Sly PD, Le Souef PN, Brand P, EISL Group. The transient value of classifying preschool wheeze into episodic viral wheeze and multiple trigger wheeze. *Acta Paediatr*. 2010;99:56-60.
 16. Castro-Rodríguez JA, Rodrigo GJ. Efficacy of inhaled corticosteroids in infants and preschoolers with recurrent wheezing and asthma: a systematic review with meta-analysis. *Pediatrics*. 2009;123:e519-25.
 17. Guidelines for the diagnosis and management of asthma (August 2007). National Asthma Education and Prevention Program (NAEPP), National Heart, Lung, and Blood Institute (NHLBI), National Institutes of Health (NIH). http://www.nhlbi.nih.gov/guidelines/asthma/08_sec4_lt_0-11.pdf (acceso enero 2013).
 18. Castro-Rodríguez JA. The Asthma Predictive Index: a very useful tool for predicting asthma in young children. *J Allergy Clin Immunol*. 2010;126:212-6.
 19. Borrego LM, Stocks J, Leiria-Pinto P, Peralta I, Romeira AM, Neuparth N et al. Lung function and clinical risk factors for asthma in infants and young children with

- recurrent wheeze. *Thorax*. 2009;64:203-9.
20. Bisgaard H, Jensen SM, Bønnelykke K. Interaction between asthma and lung function growth in early life. *Am J Respir Crit Care Med*. 2012;185:1183-9
 21. Bush A. How early do airway inflammation and remodeling occur? *Allergol Int* 2008;57:11-9.
 22. Marguet C, Jouen-Boedes F, Dean TP, Warner O. Bronchoalveolar cell profiles in children with asthma, infantile wheeze, chronic cough, or cystic fibrosis. *Am J Respir Crit Care Med* 1999;159:1533-40.
 23. Hauk PJ, Krawiec M, Murphy J, Boguniewicz J, Schiltz J, Allison G et al. Neutrophilic airway inflammation and association with bacterial lipopolysaccharide in children with asthma and wheezing. *Pediatr Pulmonol*. 2008;43:916-23.
 24. Krawiec ME, Westcott JY, Chu HW, Balzar S, Trudeau JB, Schwartz LB et al. Persistent wheezing in very young children is associated with lower respiratory inflammation. *Am J Respir Crit Care Med* 2001;163:1338-1343.
 25. Payne DN, Rogers AV, Adelroth E, Bandi V, Guntupalli KK, Bush A et al. Early thickening of the reticular basement membrane in children with difficult asthma. *Am J Respir Crit Care Med*. 2003;167:78-82
 26. Malmström K, Pelkonen AS, Malmberg LP, Sarna S; Lindahl H; Kajosaari M et al. Lung function, airway remodeling and inflammation in symptomatic infants: outcome at 3 years. *Thorax*. 2011;66:157-62.
 27. Saglani S, Payne DN, Zhu J, Wang Z, Nicholson AG, Bush A, Jeffery PK. Early detection of airway wall remodeling and eosinophilic inflammation in preschool wheezers. *Am J Respir Crit Care Med*. 2007;176:858-64.
 28. Fleming L, Tsartsali L, Wilson N, Regamey N, Bush A. Sputum inflammatory phenotypes are not stable in children with asthma. *Thorax*. 2012;67:675-81
 29. Ghdifan S, Verin E, Couderc L, Lubrano M, Michelet I, Marguet C. Exhaled nitric oxide fractions are well correlated with clinical control in recurrent infantile wheeze treated with inhaled corticosteroids. *Pediatr Allergy Immunol*. 2010;21:1015-20.
 30. Debley JS, Stamey DC, Cochrane ES, Gama KL, Redding GJ. Exhaled nitric oxide, lung function, and exacerbations in wheezy infants and toddlers. *J Allergy Clin Immunol*. 2010;125:1228-34.
 31. Mallol J, Aguirre V, Wandalsen G. Common cold decreases lung function in infants with recurrent wheezing. *Allergol Immunopathol* 2010;38:110-4
 32. Johnston SL. Innate Immunity in the Pathogenesis of Virus-induced Asthma Exacerbations. *Proc Am Thorac Soc*. 2007;4:267-70.
 33. Jackson DJ, Gangnon RE, Evans MD, Roberg KA, Anderson EL, Pappas TE et al. Wheezing rhinovirus illnesses in early life predict asthma development in high risk children. *Am J Respir Crit Care Med* 2008;178:667-72.
 34. Kusel MM, de Klerk NH, Holt PG, Keadze T, Johnston SL, Sly PD. Role of respiratory viruses in acute upper and lower respiratory tract illness in the first year of life: a birth cohort study. *Pediatr Infect Dis J*. 2006;25:680-6.
 35. Martinez FD. The connection between early life wheezing and subsequent asthma: The viral march. *Allergol Immunopathol* 2009;37:249-51.
 36. Pedersen SE, Hurd SS, Lemanske RF Jr, Becker A, Zar HJ, Sly PD, et al. Global strategy for the diagnosis and management of asthma in children 5 years and younger. *Pediatr Pulmonol*. 2011;46:1-17.

Artigo revisão

Micoplasmas Genitais e seu Papel em Infecções Respiratórias em Recém-nascidos

Genital Mycoplasmas and their Role in Respiratory Tract Infections in Newborn Infants

Naiara Araújo Galvão¹, Edna Lúcia Souza^{2,3}

RESUMO

Os micoplasmas e os ureaplasmas são bactérias cuja maioria das espécies é considerada apenas comensal para o ser humano. Entretanto, o *Ureaplasma urealyticum*, o *Ureaplasma parvum*, o *Mycoplasma genitalium* e o *Mycoplasma hominis*, conceituados como micoplasmas genitais, são comprovadamente patogênicos para o homem. Essas bactérias podem ser causa de infecções respiratórias ou sistêmicas graves em neonatos. Existe pouco conhecimento sobre a infecção neonatal por estes germes pelos pediatras.

A ocorrência dos micoplasmas genitais na flora vaginal de grávidas possibilita a disseminação da infecção para o feto e/ou recém-nascido, associando-se a diversas complicações perinatais como natimortalidade, pneumonia congênita, meningoencefalite, bacteremia e abscessos subcutâneos em neonatos. A literatura é controversa sobre a associação da colonização do trato respiratório de recém-nascidos por ureaplasmas e o desenvolvimento de displasia broncopulmonar.

O diagnóstico da infecção por estes microrganismos é obtido, principalmente, através de cultura. A terapêutica antibiótica deve ser introduzida quando ocorre o isolamento dessas bactérias no líquido ou no sangue de neonatos, bem como na pneumonia congênita por micoplasmas genitais. Existem limitações para o uso de antimicrobianos nessa faixa etária, particularmente, entre os prematuros, além de número restrito de antibióticos com atividade contra esses microorganismos.

Descritores: Mycoplasma hominis; Mycoplasma genitalium; Ureaplasma; Infecções respiratórias/epidemiologia.

ABSTRACT

Most of the species of mycoplasmas and ureaplasmas are only human commensal. However, *Ureaplasma urealyticum*, *Ureaplasma parvum*, *Mycoplasma genitalium* and *Mycoplasma hominis* are considered genital mycoplasmas, because the infection occurs through sexual contact and they are proven pathogenic. These bacteria can cause severe respiratory and systemic diseases in newborn infants. The pediatric knowledge about these infections is scarce.

The occurrence of genital mycoplasmas in vaginal flora of pregnant women enables the spread of infection to fetus and/or newborn, being associated with adverse perinatal outcomes as fetal death, congenital pneumonia, meningoencephalitis, bacteremia and subcutaneous abscesses in neonates. There is a controversy if colonization with *Ureaplasma* spp results in bronchopulmonary dysplasia in neonates.

Cultures remain the gold standard for the diagnosis of these infections. The antibiotic treatment must be introduced if there is bacteria isolation in cerebrospinal fluid or blood as well as in congenital pneumonia. The treatment of these infections in neonates is challenging, particularly in preterm infants. Furthermore, there is a limited number of antibiotics that have activity against these microorganisms.

Keywords: Mycoplasma hominis; Mycoplasma genitalium; Ureaplasma; Respiratory tract infections/epidemiology.

1. Faculdade de Medicina da Bahia, Universidade Federal da Bahia, Salvador (BA) Brasil

2. Departamento de Pediatria, Faculdade de Medicina da Bahia, Universidade Federal da Bahia, Salvador (BA) Brasil

3. Serviço de Pneumologia Pediátrica, Complexo Hospitalar Universitário Prof. Edgard Santos, Universidade Federal da Bahia, Salvador (BA) Brasil. Naiara G. de Araújo é bolsista de iniciação científica pela Fundação de Amparo à Pesquisa do Estado da Bahia (FAPESB).

Endereço para correspondência: Edna Lucia Santos de Souza. Avenida Santa Luzia, 379, Edifício Otto Billian, apto. 902, Horto Florestal, CEP: 40295-050, Salvador, BA, Brasil. Tel: 55 71 3283-8333. E-mail: souza.ednalucia@gmail.com.

INTRODUÇÃO

Os ureaplasmas, o *Mycoplasma genitalium* e o *M. hominis* são conceituados como micoplasmas genitais, pois a infecção por esses agentes ocorre por contato sexual (1). São considerados também germes oportunistas por causarem infecção em populações suscetíveis, principalmente em imunodeprimidos (2). Mais recentemente, o *M. fermentans* tem sido associado a infecções do trato urogenital (3).

Esses patógenos estão associados às infecções urogenitais em humanos e às infecções respiratórias ou sistêmicas em neonatos.

HISTÓRICO

Nocard & Roux, em 1898, isolaram em cultura um microrganismo relacionado à pleuropneumonia em bovinos, que foi denominado *Mycoplasma mycoides* (4,5).

Em 1937, Dienes e Edsall isolaram um microrganismo, provavelmente o atualmente designado *M. hominis*, em um abscesso das glândulas de Bartholin (4,5). Em 1954, Shepard identificou o *pleuropneumonia-like organism* do grupo T, posteriormente denominado *Ureaplasma urealyticum*, em homens com uretrite (4,5).

Atualmente, os micoplasmas e os ureaplasmas são bactérias classificadas na classe dos Mollicutes, caracterizando-se pela ausência de parede celular (6), o que lhes confere resistência aos antibióticos beta-lactâmicos (1,3-5,7,8). Essa classe é constituída por quatro ordens, cinco famílias, oito gêneros e mais de 200 espécies, que podem infectar humanos, animais e plantas (4,9). A ordem Mycoplasmatales inclui os gêneros *Mycoplasma* e *Ureaplasma*. Presentemente, conhecem-se 17 espécies da classe Mollicutes cujo habitat primário são os tratos respiratório ou urogenital humano (4,10).

Os ureaplasmas, inicialmente descritos por Shepard, foram nomeados "T-micoplasmas" por apresentarem colônias minúsculas (7). A denominação do gênero decorre da utilização da ureia como substrato metabólico pelas bactérias (7). Descreveram-se 14 espécies, mas o *U. urealyticum* era considerado o único capaz de infectar os seres humanos (1,4,7). A partir da década de 90, estudos de biologia molecular permitiram identificar dois microrganismos distintos, e descreveu-se uma nova espécie, denominada *U. parvum* (2,7). Acredita-se que ambos sejam uma importante causa de injúria pulmonar em recém-nascidos e neonatos.

A maioria dos germes da classe Mollicutes que habita os tratos respiratório e urogenital humanos é comensal (7,10); entretanto, 4 espécies do gênero *Mycoplasma* são comprovadamente patogênicas para humanos: *M. pneumoniae*, *M. genitalium*, *M. hominis* (4,10,11) e *M. fermentans* (3). As 3 últimas são associadas, principalmente, às doenças urogenitais em adultos (4,10,11).

EPIDEMIOLOGIA

Os ureaplasmas são um dos principais patógenos associados à infecção urogenital em humanos, incluindo a uretrite não gonocócica em homens e complicações gestacionais em mulheres (10,12). Essas bactérias podem, também, ocasionar infecções em neonatos. Os ureaplasmas têm sido associados a diversas complicações obstétricas (2,4,6,7,12,13). Adicionalmente, são também implicados em complicações perinatais, como natimortalidade, baixo peso de nascimento, pneumonia, meningite, bacteremia e displasia broncopulmonar (2,4,6,7,12,13). Evidências apontam que o *U. parvum* seja mais comumente isolado em espécimes clínicos que o *U. urealyticum* (4,7,12), embora ambos possam ocorrer simultaneamente (4,7). A diferenciação entre as duas espécies só é possível através de testes de amplificação de ácidos nucleicos, realizados em um número limitado de serviços (4,6,7). Assim, essas espécies podem ser estudadas simultaneamente e conceituadas como ureaplasmas (7,10).

Os ureaplasmas podem ser detectados na flora vaginal em até 80% das mulheres saudáveis sexualmente ativas em fase reprodutiva, enquanto o *M. hominis* pode ocorrer em mais de 50% dessa população (6). Os ureaplasmas são os microrganismos mais frequentemente isolados no líquido amniótico e na placenta de mães de recém-nascidos pré-termos (13). O *U. urealyticum* e o *M. hominis* foram os agentes mais frequentemente isolados na placenta e no líquido amniótico de pacientes que evoluíram com ruptura prematura de membranas e trabalho de parto prematuro, ocorrendo em 62,7% e 12,7% dos casos, respectivamente, em um estudo de Choi et al. (14). A infecção em grávidas possibilita a disseminação do microrganismo para o feto ou recém-nascido (6). Segundo uma revisão de Passos et al., os ureaplasmas são os microrganismos mais frequentemente isolados no líquido amniótico ou na placenta de mulheres que evoluem com trabalho de parto prematuro entre 23 e 32 semanas de gestação (1).

Três bactérias do gênero *Mycoplasma* (*M. hominis*, *M. genitalium* e *M. fermentans*) causam infecções urogenitais em mulheres (6). Dessas, o *M. hominis* é o mais associado às infecções em gestantes e fetos ou neonatos (4,6). Pode causar também infecções graves fora do trato genital, principalmente em indivíduos imunossuprimidos (15). Em pessoas hígdas, a infecção por esse agente deve ser suspeitada no curso de pneumonias graves que não respondem aos macrolídeos e aos antibióticos beta-lactâmicos (15).

O *M. genitalium* associa-se à uretrite não gonocócica em homens e a síndromes inflamatórias do aparelho reprodutor feminino (3,11,16,17), sendo escassas as informações sobre o seu papel em complicações gestacionais (11). Um estudo de caso-controle realizado no Peru em 661 gestantes que evoluíram com trabalho de parto prematuro espontâneo detec-

tou o *M. genitalium* na secreção cervicovaginal em 3% das pacientes (17). Esse achado correlacionou-se significativamente à prematuridade e à coinfeção por *Chlamydia trachomatis* (17).

O *M. fermentans* foi isolado pela primeira vez no trato urogenital humano de pacientes com balanite ulcerativa na década de 1950 (3,18,19). Desde então, a associação entre esse microrganismo e algumas doenças humanas tem sido revelada como leucemia aguda indiferenciada, artrite reumatoide e outras artrites inflamatórias (18,19), síndrome da guerra do golfo (18-20) e síndrome da fadiga crônica (19,21). Acreditava-se que esse agente raramente estivesse presente no trato genital humano; entretanto, o uso de PCR tem evidenciado que essa espécie ocorre frequentemente no trato urogenital (3). A relação entre o *M. fermentans*, seu hospedeiro e seu papel em doenças é pouco conhecida e pode ser subestimada (19).

A transmissão da infecção materna por micoplasmas genitais para o feto ou recém-nascido pode ocorrer por três vias principais: infecção intrauterina ascendente através do trato genital, meio pelo qual os microrganismos alcançam o saco amniótico e, posteriormente, atingem o pulmão fetal; por via hematogênica, através da infecção placentária com envolvimento de vasos umbilicais, podendo ocorrer corioamnionite, disseminação para órgãos fetais e pneumonia congênita; e, por último, através do canal de parto durante o nascimento, resultando em colonização da pele, das membranas mucosas e do trato respiratório, podendo ocorrer disseminação para a corrente sanguínea e para o sistema nervoso central (4,6,14,22,23). Em geral, a colonização do recém-nascido ocorre durante o nascimento, após o contato com o canal de parto infectado (3), sendo menos comum naqueles nascidos por cesariana. A transmissão vertical da infecção materna para o filho varia de 18% a 88%, sendo mais elevada quanto menor a idade gestacional (4,6). A transmissão vertical do *M. genitalium* é incomum (3).

MANIFESTAÇÕES CLÍNICAS DAS INFECÇÕES POR MICOPLASMAS GENITAIS EM RECÉM-NASCIDOS

Estudos revelam uma associação entre a infecção por micoplasmas genitais e várias condições clínicas em recém-nascidos, como bacteremia, meningite e abscesso neonatal (4,10,13,22,23). A colonização do trato respiratório inferior de recém-nascidos com peso de nascimento inferior a 1.000 g por ureaplasmas tem sido associada à pneumonia congênita, evolução para doença pulmonar crônica neonatal e, ocasionalmente, morte (3). Esses agentes têm sido implicados, também, na etiopatogenia de hemorragia intraventricular (23).

Não há evidências de que o *M. hominis* associe-se à síndrome da angústia respiratória no período neonatal (3). O *M. hominis* e os ureaplasmas têm sido isolados no liquor e no cérebro de lactentes (3).

O momento e a duração da exposição fetal a esses microrganismos e a intensidade das respostas inflamatórias materna e fetal são variáveis, mas, possivelmente, contribuem para as repercussões da infecção por essas bactérias sobre o recém-nascido (13,23). Além disso, sugere-se um papel da infecção do trato respiratório por ureaplasmas na patogênese da displasia broncopulmonar (3,4,10,22-24), uma vez que os ureaplasmas colonizam o trato respiratório de 20-45% dos recém-nascidos de muito baixo peso (13).

Uma meta-análise sugeriu uma forte associação entre a infecção por ureaplasmas e o desenvolvimento de displasia broncopulmonar (4). Postula-se que a infecção por essas bactérias promova a liberação de diversos mediadores inflamatórios e prostaglandinas no pulmão, que contribuem, ao lado de outros fatores, como a oxigenoterapia, para os danos teciduais pulmonares observados nessa pneumopatia (4,22,23).

As manifestações clínicas da pneumonia por micoplasmas genitais são inespecíficas e comuns àsquelas de outros agentes etiológicos (7). Comumente, há disseminação sistêmica da infecção, podendo ocasionar manifestações clínicas variadas (7). Devem-se considerar esses agentes etiológicos em neonatos com pneumonia ou infecção sistêmica que não respondem aos antibióticos beta-lactâmicos e/ou aos aminoglicosídeos, particularmente, se culturas de sangue e/ou de liquor forem negativas para microrganismos comuns (7).

A duração da colonização do trato respiratório por ureaplasmas é desconhecida, podendo persistir por meses (6). Alguns estudos propõem uma associação entre infecção por essas bactérias e hiper-reatividade brônquica, manifestada por sibilância em crianças menores de três anos (4,6).

A Tabela 1 apresenta as manifestações clínicas associadas ou causadas por micoplasmas genitais em gestantes, fetos ou neonatos.

DIAGNÓSTICO LABORATORIAL

Exames inespecíficos

Hemograma

Geralmente, há leucocitose com neutrofilia nas infecções respiratórias ou sistêmicas por micoplasmas genitais em recém-nascidos (4,23).

Exames específicos

Cultura

A cultura é o principal método diagnóstico para a infecção por micoplasmas genitais em recém-nascidos (10). O microrganismo pode ser isolado no sangue, na orofaringe, na nasofaringe, na secreção endotraqueal, no liquor, no lavado broncoalveolar e no líquido pleural (10,23). O crescimento dessas bactérias é, geralmente, observado após 24-48 h, podendo demorar até 7 dias (23).

Tabela 1 - Manifestações clínicas associadas ou causadas por micoplasmas genitais em gestantes, fetos ou neonatos.^a

Manifestações clínicas	Ureaplasmas	<i>M. hominis</i>	<i>M. genitalium</i>
Vaginose bacteriana	±	±	±
Cervicite	-	-	
Doença inflamatória pélvica	-	+	
Corioamnionite	+	-	
Conjuntivite neonatal	-	-	?
Febre pós-parto ou pós-abortamento	+	+	?
Abortamento	±	±	
Prematuridade	+	-	+
Retardo do crescimento intrauterino	±	±	
Pneumonia congênita	+	+	
Displasia broncopulmonar	±	-	
Bacteremia neonatal	+	+	
Meningite neonatal	+	+	
Hemorragia intraventricular	±	-	
Abscesso neonatal	+	+	

^aAdaptado de Waites et al. (6) e de Taylor-Robinson et al. (3).

-: sem associação ou sem demonstração de papel causal; +: papel causal; e ±: associação significante e/ou forte evidência, mas sem papel causal comprovado.

Estudos sorológicos

Os estudos sorológicos não são úteis para o diagnóstico dessa infecção (10).

Diagnóstico molecular

A PCR é um método mais sensível e mais rápido comparado à cultura (10,23) mas apresenta como desvantagens a ocorrência de resultados falso-positivos e dificuldades técnicas (25). Tem custo elevado e um número limitado de kits para uso comercial, podendo ser desnecessária quando a cultura é disponível (10). Há kits disponíveis para a detecção da maioria das espécies de micoplasmas e ureaplasmas de origem humana e também para o *M. genitalium* (1), só identificável através desse método, mas são pouco acessíveis rotineiramente. A PCR quantitativa em tempo real foi recentemente desenvolvida e permite a detecção rápida, específica e sensível do *U. parvum*, minimizando as desvantagens da PCR convencional (25).

TRATAMENTO

O tratamento das infecções por micoplasmas genitais é baseado em relatos de casos, sendo escassos os estudos que avaliam a eficácia da terapêutica antimicrobiana em neonatos (6,22). Existem limitações para o uso de antimicrobianos nessa faixa etária, particularmente entre os prematuros, e um número restrito de antibióticos com atividade contra esses microrganismos (6,22). O aumento da resistência do *U. urealyticum* e do *M. hominis* à maioria dos antibióticos utilizados (1,26) torna o tratamento ainda mais desafiador.

O tratamento antimicrobiano é desnecessário em neonatos assintomáticos com colonização do trato respiratório superior (4). A antibioticoterapia deve ser introduzida quando ocorre o isolamento dessas bactérias no liquor ou no sangue, bem como na pneumonia congênita (4).

A eritromicina é a principal droga para o tratamento das infecções por ureaplasmas; entretanto, o *M. hominis* apresenta resistência a esse antimicrobiano (4,6). A clindamicina é ativa contra o *M. hominis*, mas sem atividade para os ureaplasmas (4,6). Tetraciclina e cloranfenicol podem ser utilizados para o tratamento da meningite neonatal, apesar dos riscos de toxicidade desses medicamentos nessa faixa etária (6). A duração da antibioticoterapia deve basear-se na gravidade clínica (4,6).

Ozdemir et al. avaliaram na Turquia recém-nascidos pré-termos internados em UTI neonatal infectados por *U. urealyticum*. Os recém-nascidos foram divididos nos grupos placebo e tratado com claritromicina intravenosa. Observou-se um papel benéfico do tratamento antibiótico na incidência da displasia broncopulmonar, que variou de 2,9% no grupo tratado até 36,4% no grupo placebo (27). Um artigo de revisão recente sugere um papel preventivo da azitromicina no desenvolvimento de displasia broncopulmonar em neonatos (24). Essa droga poderia atuar tanto por sua ação antimicrobiana como por seu efeito anti-inflamatório, desde que a inflamação pulmonar tem um importante papel na patogênese da doença (24). Entretanto, são necessários mais estudos para avaliar o papel da azitromicina na prevenção dessa enfermidade (24).

A administração de antibióticos a pacientes com ruptura prematura de membranas associa-se ao aumento da duração da gestação e à diminuição dos índices de corioamnionite e sepse neonatal (14). Entretanto, há dúvidas se este benefício se estende ao trabalho de parto prematuro com membranas íntegras (14). Uma revisão recente que avaliou o papel da antibioticoterapia precoce no tratamento de colonização vaginal por ureaplasmas em grávidas na prevenção da prematuridade e de outras complicações perinatais não permitiu concluir sobre o benefício da antibioticoterapia (28).

O *M. hominis* apresenta resistência intrínseca aos macrolídeos (15). O estudo de Messano & Petti avaliou a sensibilidade do *M. hominis* aos antibióticos com cepas obtidas de swab da uretra em homens, observando

resistência variável e elevada para eritromicina, azitromicina, claritromicina, ofloxacina, ciprofloxacina e tetraciclina. A doxiciclina é o antibiótico de primeira escolha nas infecções por esse agente (29).

Micoplasmas genitais são uma causa importante de infecções urogenitais em adultos e têm o potencial de causar infecções em neonatos, podendo ter um pa-

pel na patogênese da displasia broncopulmonar. Medidas preventivas, como a investigação desses microrganismos em programas de controle das doenças sexualmente transmissíveis e o acompanhamento pré-natal adequado para o diagnóstico precoce da infecção em gestantes, são necessárias a fim de minimizar os efeitos deletérios da infecção por essas bactérias em neonatos.

REFERÊNCIAS

1. Passos MDL, Jayaram A, Witkin S. *Ureaplasma urealyticum* and *Mycoplasma hominis* in preterm labor. *J Bras Doenças Sex Transm* 2011;23:138-41.
2. Patel KK, Salva PS, Webley WC. Colonization of paediatric lower respiratory tract with genital *Mycoplasma* species. *Respirology* 2011;16:1081-7.
3. Taylor-Robinson D, Lamont RF. *Mycoplasmas* in pregnancy. *BJOG* 2011;118:164-74.
4. Waites KB, Katz B, Schelonka RL. *Mycoplasmas* and *ureaplasmas* as neonatal pathogens. *Clin Microbiol Rev* 2005;18:757-89.
5. Waites KB, Talkington DF. *Mycoplasma pneumoniae* and Its Role as a Human Pathogen. *Clin Microbiol Rev* 2004;17:697-728.
6. Waites KB, Schelonka RL, Xiao L, Grigsby PL, Novy MJ. Congenital and opportunistic infections: *Ureaplasma* species and *Mycoplasma hominis*. *Semin Fetal Neonatal Med* 2009;14:190-9.
7. Schelonka RL, Waites KB. *Ureaplasma* Infection and Neonatal Lung Disease. *Semin Perinatol* 2007;31:2-9.
8. Lee KY. Pediatric Respiratory Infections by *Mycoplasma pneumoniae*. *Expert Rev Anti Infect Ther* 2008;6:509-21.
9. Waites KB, Balish MF, Atkinson TP. New insights into the pathogenesis and detection of *Mycoplasma pneumoniae* infections. *Future Microbiol* 2008;3:635-48.
10. Waites KB. *Ureaplasma* Infection. *Medscape* [serial on the Internet]. 2009 Nov [cited 2010 Jun 20]; Available from: <http://emedicine.medscape.com/article/231470-overview>.
11. Blanchard A, Bébear C. The evolution of *Mycoplasma genitalium*. *Ann NY Acad Sci* 2012;1230: 61-4.
12. Viscardi RM. *Ureaplasma* Species: Role in Diseases of Prematurity. *Clin Perinatol* 2010;37:393-409.
13. Fonseca LT, Silveira RC, Procianny RS. *Ureaplasma* Bacteremia in Very Low Birth Weight Infants in Brazil. *Pediatr Infect Dis J* 2011;30:1052-5.
14. Choi SJ, Park SD, Jang IH, Uh Y, Lee A. The Prevalence of Vaginal Microorganisms in Pregnant Women with Preterm Labor and Preterm Birth. *Ann Lab Med* 2012;32:194-200.
15. Pascual A, Perez MH, Jaton K, Hafen G, Di Bernardo S, Cotting J et al. *Mycoplasma hominis* necrotizing pleuropneumonia in a previously healthy adolescent. *BMC Infect Dis* 2010;10:335.
16. Bjartling C, Osser S, Persson K. *Mycoplasma genitalium* in cervicitis and pelvic inflammatory disease among women at a gynecologic outpatient service. *Am J Obstet Gynecol* 2012; Epub 2012 Mar 7.
17. Hitti J, Garcia P, Totten P, Paul K, Astete S, Holmes KK. Correlates of Cervical *Mycoplasma genitalium* and Risk of Preterm Birth Among Peruvian Women. *Sex Transm Dis* 2010;37:81-5.
18. Ishida N, Irikura D, Matsuda K, Sato S, Sone T, Tanaka M et al. Enzymatic synthesis of *Mycoplasma fermentans* specific glycollycerophospholipid from 1,2-dipalmitoylglycerol. *J Biosci Bioeng* 2010;109:341-5.
19. Afshar B, Nicholas RAJ, Pitcher D, Fielder MD, Miles RJ. Biochemical and genetic variation in *Mycoplasma fermentans* strains from cell line, human and animal sources. *J Appl Microbiol* 2009;107:498-505.
20. Collins JF, Donta ST, Engel Jr CC, Baseman JB, Dever LL, Taylor T et al. The Antibiotic Treatment Trial of Gulf War Veterans' Illnesses: issues, design, screening, and baseline characteristics. *Control Clin Trials* 2002;23:333-53.
21. Nicolson GL, Gan R, Haier J. Multiple co-infections (*Mycoplasma*, *Chlamydia*, human herpes virus-6) in blood of chronic fatigue syndrome patients: association with signs and symptoms. *APMIS* 2003;111:557-66.
22. Schelonka RL, Waites KB. *Ureaplasma* Infection and Neonatal Lung Disease. *Semin Perinatol* 2007;31:2-9.
23. Viscardi RM. *Ureaplasma* Species: Role in Diseases of Prematurity. *Clin Perinatol* 2010;37:393-409.
24. Turner MA, Jacqz-Aigrain E, Kotecha S. *Azithromycin*, *Ureaplasma* and chronic lung disease of prematurity: a case study for neonatal drug development. *Arch Dis Child* 2011; Epub 2011 June 22.
25. Wei H, Zou S, Yang X, Yang D, Chen X. Development of multiplex real-time quantitative PCR for simultaneous detection of *Chlamydia trachomatis* and *Ureaplasma parvum*. *Clin Biochem* 2012; Epub 2012 Mar 17.
26. Daniele M, Ruiz F, Pascual L, Barberis L. *Ureaplasma urealyticum* and *Mycoplasma hominis* Sensitivity to Bacteriocins Produced by Two *Lactobacilli* Strains. *Curr Microbiol* 2011;63:360-5.
27. Ozdemir R, Erdeve O, Dizdar EA, Oguz SS, Uras N, Saygan S et al. *Clarithromycin* in Preventing Bronchopulmonary Dysplasia in *Ureaplasma urealyticum*-Positive Preterm Infants. *Pediatrics* 2011; Epub 2011 Nov 28.
28. Raynes-Greenow CH, Roberts CL, Bell JC, Peat B, Gilbert GL, Parker S. Antibiotics for *ureaplasma* in the vagina in pregnancy. *Cochrane Database Syst Rev* 2011; Epub 2011 Sep 7.
29. Messano GA, Petti S. Antibiotic resistance as public health problem: the case of genital mycoplasmas. *Ig Sanita Pubbl* 2011;67:697-706.

Artigo revisão

Update on Childhood Tuberculosis

Atualização em Tuberculose na Infância

Ben J Marais¹

ABSTRACT

The burden of childhood tuberculosis remains poorly known in the world. The diagnosis is challenging because tuberculosis in children is generally bacteriologically negative.

Recent studies have described diagnostic techniques involving molecular biology, advances in the standard treatment and new antituberculosis drugs, however, the diagnosis continues to be based on current clinical data, radiological imaging studies and epidemiological investigation.

Over the last decade, the treatment of childhood tuberculosis has improved because of scientific advances and international standardization of practices.

Keywords: Tuberculosis/diagnosis; Tuberculosis/therapy; Tuberculosis/epidemiology.

RESUMO

A situação mundial da tuberculose na infância é pouco conhecida. O diagnóstico é um desafio porque a tuberculose na infância é geralmente negativa bacteriologicamente.

Estudos recentes descrevem técnicas de diagnóstico por biologia molecular, avanços no tratamento padronizado e novos fármacos; entretanto, o diagnóstico tradicional ainda se baseia em dados clínicos atuais e em estudos radiológicos e epidemiológicos.

A tuberculose na infância incorporou avanços científicos e condutas padronizadas internacionalmente na última década.

Descritores: Tuberculose/diagnóstico; Tuberculose/terapia; Tuberculose/epidemiologia.

1. Children's Hospital at Westmead and Sydney Emerging Infectious Diseases and Biosecurity Institute (SEIB), University of Sydney, Sydney, Australia. There is no conflict of interest.

Correspondence to: Ben Marais. Clinical School, The Children's Hospital at Westmead. Locked Bag 4001, Westmead, NSW, 2145, Sydney, Australia. Phone: 61 2 9845-3433. E-mail: ben.marais@health.nsw.gov.au.

INTRODUCTION

Tuberculosis continues to be a major, often unrecognized, cause of disease and death among women and children in areas where it is endemic (1). Cases are highly concentrated in areas affected by poverty, social disruption, HIV infection and drug-resistant tuberculosis (2,3). Although an emphasis on sputum smear-positive disease has excluded most children from care, this is slowly changing because of increased awareness about disease risks and manifestations in children, as well as because better diagnostic tools have become available.

Descriptions of the natural history of tuberculosis from the pre-chemotherapy literature provide detailed risk and disease descriptions that can guide the management of childhood tuberculosis (4,5). Important observations include the fact that most (> 90%) of children who progress to active tuberculosis do so within the first 12 months of primary infection, which is referred

to as the “window of risk”. Another striking observation is the pronounced bi-modal risk profile; the risk is greatest when children are very young (below 2 years of age), reaches a nadir between 5 and 10 years of age and increases again with the onset of puberty. This coincides with a radical shift in the disease spectrum. In young children, lymph node disease (with or without airway compression) predominates, due to exuberant lymph node responses and small, pliable airways. Disseminated disease is also more common because of immature T-cell responses and poor disease containment. The sudden switch to adult-type tuberculosis that occurs during puberty, first in girls and then in boys, remains an enigma but may shed light on key variables underlying individual vulnerability (6). It is important to remember that adolescent children with adult-type disease are highly infectious (7). Chart 1 summarizes some important differences between adults and children.

Chart 1 - Tuberculosis: differences between adults and children*

Aspect	Adults ¹	Children ¹
Epidemiology and awareness	Massive global disease burden that is well quantified; excellent awareness	Massive global disease burden that is poorly quantified; minimal awareness
Health policy	Main focus of NTPs	Rarely recognized as a priority by NTPs
Pathogenesis of lung lesions	Usually adult-type lung disease (previously referred to as post-primary TB)	Usually intrathoracic lymph node disease (previously referred to as primary TB)
Bacterial load, transmission and infection control	Multibacillary	Paucibacillary
	High infection risk after close contact	Low infection risk but can be infectious if there is extensive lung involvement (with or without cavities); epidemiologic marker of transmission
Drug resistance	Difficult to differentiate between acquired and transmitted (primary) drug resistance	Nearly always transmitted (primary) drug resistance indicating recent transmission
Exposure history	Important, but often neglected ²	Absolutely essential part of work-up
Risk of progression to disease	Relatively low risk of progression to disease following TB exposure/infection	Highly variable risk of progression to disease following TB exposure/infection - greatest in the very young and/or immunocompromised
Preventive therapy	Limited value, except in immunocompromised adults	Definite value in young children (< 5 years of age) and immunocompromised children
Imaging studies	CXRs not routinely required, unless sputum negative	CXRs (with PA and lateral views, of good quality and competently read) are the most informative studies
Disease classification	Pulmonary vs. extrapulmonary	Intrathoracic lymph node disease best classified as pulmonary TB
	Post-primary TB is a confusing concept ³	Diverse spectrum of pathology that requires accurate classification
Microbiological studies	Easy to collect adequate respiratory specimens and confirm the presence of mycobacteria	Difficult to collect adequate respiratory specimens (young children cannot expectorate); smear microscopy has very low yield; cultures and NAATs have low-to-moderate yield depending on disease severity
Treatment	With at least 4 drugs	With 3 or 4 drugs depending on estimated bacterial load and severity of disease
Prognosis	Excellent outcomes achievable with timely and appropriate treatment	Excellent outcomes achievable with timely and appropriate treatment. Delayed diagnosis resulting in potentially severe outcomes.

NTPs: national tuberculosis (control) programs; TB: tuberculosis; CXRs: chest X-rays; NAATs: nucleic acid amplification tests.

*Adapted from on-line supplementary material (4).

¹Typical characteristics in the absence of HIV infection or severe immunosuppression.

²Taking a careful contact history is often neglected in adults but has particular relevance for identifying individuals in whom drug resistant tuberculosis should be suspected.

³The old distinction between primary and post-primary tuberculosis obscures the fact that adult-type tuberculosis (post-primary; secondary) frequently results from recent re-infection and can also occur within months of documented primary infection, especially in adolescents (30).

DIAGNOSIS

Children are usually screened for tuberculosis after contact with a tuberculosis patient or when presenting with symptoms or signs suggestive of active tuberculosis. It is important to distinguish among these different entry points, because they influence the diagnostic work-up and interpretation of the findings (Figure 1). *Mycobacterium tuberculosis* infection detected during a contact investigation is likely to be recent, implying a higher, albeit highly age-dependent, risk of disease progression. Following documented tuberculosis exposure, the interpre-

tation of isolated radiographic findings in asymptomatic children are problematic, because transient elements of the so-called primary complex, or Ghon complex, are frequently seen and are not necessarily indicative of active disease. The current World Health Organization guidelines suggest that symptom-based screening is adequate, at least in older children, and the complete absence of suggestive symptoms is sufficient to rule out active tuberculosis in that group. Chart 2 provides a comprehensive overview of investigations used in order to establish a diagnosis of tuberculosis in children.

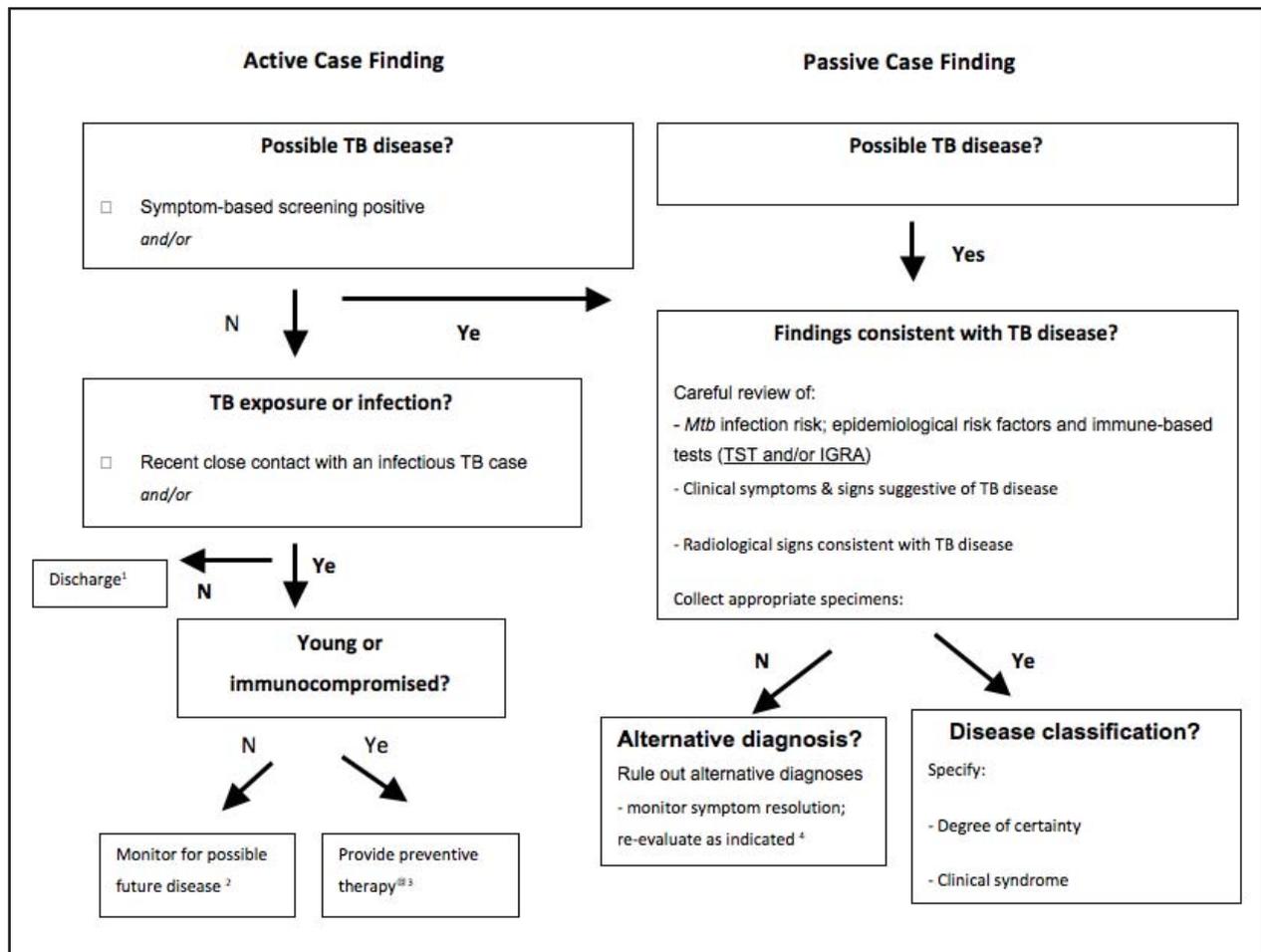


Figure 1 - Algorithm for diagnosis and classification of tuberculosis in children*

*Adjusted from (4)

HIV – human immunodeficiency virus; TST - tuberculin skin test; IGRA - interferon gamma release assay; *Mtb* – *Mycobacterium tuberculosis*

#None of the immune-based tests can “rule-out” TB disease with confidence. All children <5yrs of age and any child with current symptoms should receive a chest radiograph.

@Preventive therapy should be provided to all child TB contacts less than 5 years of age, once TB disease has been excluded. It should be considered that conversion of immune-based tests (TST/IGRA) may be delayed for 2-3 months after documented exposure.

Preventive therapy may be offered to older children, but their risk of disease progression is substantially less. Preventive therapy would eliminate the remote risk of future reactivation disease and also reduce the “pool of latent infection” within the community, but the benefit:risk ratio in older children has not been established.

Diagnostic labels

¹ No TB exposure or infection

² TB exposure/infection with low risk of progression to disease

³ TB exposure/infection with high risk of progression to disease

⁴ Not TB disease

⁵ TB disease (specify degree of certainty)

Chart 2 - Summary of first-line tuberculosis drugs and dosage recommendations in children*

First-line drug	Mode - mechanism of action	Main toxicities ¹	Daily dose (range)
	Characteristics		[maximum daily dose] ²
INH	Bactericidal - inhibits cell wall synthesis	Hepatitis; peripheral neuropathy	10 mg/kg (10-15 mg/kg)
	- most potent early bactericidal activity offering the best protection to companion drugs		
	- contributes mainly by rapidly killing actively metabolizing extracellular bacilli, contributes to sterilization if given for a prolonged period		[300 mg]
RMP	Bactericidal and sterilizing - inhibits RNA synthesis	Hepatitis; orange discoloration of secretions; drug-drug interactions	15 mg/kg (10-20 mg/kg)
	- contributes by killing extracellular and slower growing intracellular bacilli, important contribution to sterilization		[600 mg]
PZA	Sterilizing - disrupts energy metabolism	Hepatitis; arthralgia	35 mg/kg (30-40 mg/kg)
	- contributes by specifically killing bacilli that persist within the acidic centers of caseating granulomas		[2000 mg]
EMB	Bacteriostatic - inhibits cell wall synthesis	Visual disturbance (acuity, color vision)	20 mg/kg (15-25 mg/kg)
	- contributes mainly by offering additional protection against drug-resistant mutants		[1200 mg]
SM	Bacteriostatic - inhibits protein synthesis	Ototoxic and nephrotoxic	15 mg/kg (12-18 mg/kg)
	- contributes very little to treatment of drug-susceptible tuberculosis. Use not advised in children		[1000 mg]
Disease category ³	Suggested treatment regimens		
	Treatment regimen	Rationale	
Uncomplicated intrathoracic disease	INH+RMP+PZA (2 month intensive phase)	Bacterial load low, drug penetration good	
	INH+RMP (4/12 - continuation phase)		
Extensive lung infiltrates or cavities	Add EMB during 2-month intensive phase	Bacterial load high, drug penetration good	
Tuberculous meningitis	Add 4th drug - at least during 2-month intensive phase	Bacterial load low, drug penetration variable, risk of severe immune mediated sequelae	
	Add steroids for 1 month ⁴		
Severe airway compression	3 or 4 drug regimen depending on extent of lung infiltration/cavities	Bacterial load and drug penetration variable ⁵ ; inflammation may worsen airway compression	
	Consider adding steroids for 1 month		
Recent exposure or infection	Preventive therapy	Bacterial load very low, drug penetration good	
No active disease	INH (6-9 months)		
	INH+RMP (3 months)		

INH: isoniazid; RMP: rifampin; PZA: pyrazinamide; EMB: ethambutol; SM: streptomycin.

*Adjusted from on-line supplementary material (4).

¹Hypersensitivity reactions and drug rashes may occur with any drug.

²Most recent (2010) World Health Organization (WHO) dosage recommendations (42).

³Only the most common disease entities are discussed.

⁴Recommendations regarding the 4th drug and duration of therapy vary; the WHO recommends INH+RMP+PZA+EMB for 2 months followed by 10 months of INH+RMP.

⁵Drug penetration into large cold abscesses may be limited, and surgical drainage can be required.

Clinical evaluation

Although children with tuberculosis may present with pathognomonic signs, such as the formation of a gibbus, most clinical manifestations are non-specific. In fact, one of the remarkable features of intrathoracic tuberculosis is the frequent absence of physical signs despite the presence of persistent symptoms. In addition, because the clinical findings can be minimal, clini-

cians may be surprised by the extent of disease seen in radiographic imaging. Although the pathophysiological reason for this discrepancy has not been fully elucidated, it might involve the fact that tuberculosis often causes vasculitis, as observed in tuberculous meningitis (TBM), as well as the fact that there is parenchymal involvement. This implies that oxygen exchange and blood supply are both reduced in affected parts of

the lung, limiting the resulting ventilation-perfusion mismatch, which could explain the frequent absence of acute respiratory distress despite extensive lung involvement.

A detailed history should be taken, and clinicians should explore the likelihood of recent exposure to tuberculosis (during the last 12 months) and should characterize symptoms accurately. This is important, because poorly-defined symptoms have poor discriminatory power (8). Common constitutional symptoms include decreased appetite (recent weight percentile crossing is most informative), fever, fatigue or reduced playfulness. Although tuberculosis is an infectious disease, fever is often absent, low-grade or intermittent. Children with lung involvement mostly present with a persistent cough that is unresponsive to standard first line treatment. Airway compression can manifest as loud (upper airway) wheezing refractory to bronchodilators. Clinical follow-up is a useful diagnostic tool in children with mild disease manifestations in whom the diagnosis cannot be made or ruled out with certainty (8).

Imaging studies

Chest radiography is generally the most informative investigation and should include both posteroanterior, anteroposterior and lateral views. Lateral views are important because they facilitate the assessment of the mediastinum and hilar areas. Childhood intrathoracic tuberculosis has a wide range of appearances associated with different disease entities, which justifies careful classification (9,10). Visible hilar adenopathy with or without airway compression is highly suggestive of active tuberculosis. Using HRCT of the chest provides the most accurate visualization of intrathoracic structures (11). However, due to the high cost of HRCT and the risks associated with radiation exposure, its use should be limited to complicated cases. Extrapulmonary lesions, especially intracranial pathologies, are best visualized with CT or magnetic resonance imaging (MRI), the latter being more sensitive for detecting brainstem lesions or early perfusion defects (infarcts) and allowing better evaluation of the spine and soft tissues (12).

Laboratory studies

Immunological tests are limited by the inability to differentiate between latent *M. tuberculosis* infection and active disease, and neither the PPD tuberculin skin test (TST) nor interferon-gamma release assays (IGRAs) offer a simple solution (13). Due to suboptimal sensitivity, IGRAs, like TSTs, cannot be used as a rule-out test for tuberculosis. Confirmation of *M. tuberculosis* infection can provide important ancillary information for case identification and the management of latent infection, and, in certain clinical situations, complementary tests can increase the sensitivity or specificity of the diagnosis (13).

Smear microscopy has poor sensitivity in young children, most of whom are paucibacillary and unable to expectorate. It has been largely superseded by culture and nucleic acid amplification tests (NAATs). In general, culture yields in children are lower than in adults, depending on the severity of disease as well as the quality, quantity and types of specimens collected (14). Two studies have evaluated the performance of the rapid NAAT-based Xpert MTB/RIF assay (Cepheid, Sunnyvale, CA, USA) in children, demonstrating a performance similar to that seen in adults, with excellent specificity and the ability to detect approximately 70% of culture-positive cases (15,16).

Collecting adequate respiratory specimens in young children is problematic, but gastric aspirates, induced sputum (with or without laryngopharyngeal suction) and BAL (in select patients) offer feasible alternatives. A combination of specimens provides the best yield (17). Fine-needle aspiration biopsy has excellent utility in children with a peripheral lymph node mass (18). A slow clinical onset, cerebrospinal fluid pleocytosis (total cell count < 500) and elevated protein levels are highly suggestive of TBM (19). Despite the challenges, bacteriological confirmation should always be attempted, although it should not delay initiation of treatment in young and vulnerable children. Tuberculosis can be diagnosed with relative certainty on the basis of a combination of clinical data, radiological findings, laboratory test results and (when feasible) histopathological findings consistent with active tuberculosis, together with the identification of epidemiological factors or immunological evidence of *M. tuberculosis* infection.

TREATMENT

If a diagnosis of active tuberculosis is established, pragmatic classification of the disease guides management and facilitates case-case comparisons. From a treatment perspective, the bacillary load expected, anatomical location and possibility of drug resistance are the most important variables to consider. If high bacillary loads are anticipated, the use of multiple drugs during the intensive phase of treatment reduces the risk of acquired drug resistance. Consideration should also be given to the possible involvement of "sanctuary sites" such as the brain and cerebrospinal fluid, given that the degree of cerebrospinal fluid penetration varies among drugs (20). The high and rising rates of drug-resistant tuberculosis require that drug-resistant tuberculosis should be suspected, especially after close contact with a drug-resistant source case and in residents of countries with a high known prevalence of drug-resistant tuberculosis, as well as after contact with someone who died while under treatment for tuberculosis, was poorly adherent to treatment, or required more than one course of treatment.

The long-term goal of tuberculosis treatment is to achieve a cure without serious adverse effects for the individual patient. From a public health perspective, it is important to prevent transmission and the emergence of drug-resistance. Chart 2 summarizes the mode of action, main adverse effects and recommended dosages of first-line tuberculosis drugs, including dosage recommendations for children; suboptimal drug levels are achieved using adult doses adjusted for body weight (21).

In the absence of drug-resistance, the most likely cause of a poor treatment response is non-adherence. In children, tuberculosis recurrence more than 6 months after treatment completion and clinical cure most likely represents re-infection, and, in the absence of risk factors for drug-resistant disease, the most appropriate course of action is to administer the standard first-line treatment. There is no indication for using an aggressive retreatment regimen. When there is a poor response to therapy, careful re-evaluation of the original diagnosis and screening for drug resistance are warranted. At our facility, all positive cultures undergo drug susceptibility testing, which provides additional motivation to achieve bacteriological confirmation. In drug-resistant tuberculosis, the basic principles of management remain unchanged and excellent outcomes can be achieved (22,23). All children diagnosed with tuberculosis should be tested for HIV infection; the management of children co-infected with tuberculosis and HIV has been recently reviewed (24).

PREVENTION

Prevention strategies include vaccination; pre- and post-exposure prophylaxis; treatment of latent infection; and secondary prophylaxis after the completion of tuberculosis treatment (25).

Although BCG vaccination reduces the risk of disseminated (miliary) disease and TBM in very young children, the protection is incomplete and offers no consistent protection against adult-type tuberculosis (26). Due to limited tuberculosis exposure risk, BCG is not included in routine vaccination schedules in Australia. However, it should be considered when vulnerable children (e.g., those < 2 years of age) are exposed to

a high-risk environment, such as by visiting a tuberculosis endemic country. Research is ongoing to develop novel vaccines with improved efficacy and safety.

Careful risk stratification identifies those at greatest need of preventive therapy following tuberculosis exposure. Although the target population for preventive therapy can vary depending on feasibility and available resources, all young children (< 5 years of age), as well as immunocompromised children, should receive preventive therapy following documented exposure or infection (27). With good adherence and no drug-resistance, isoniazid monotherapy for 6-9 months provides excellent protection. However, parents are often reluctant to provide "treatment" to an otherwise well child and ensuring good adherence is a major challenge. Providing directly observed preventive therapy to high-risk contacts may be feasible if the source case is treated at the same time. A 3-month course of isoniazid and rifampin has demonstrated equivalent efficacy and improved adherence in comparison with 9 months of isoniazid monotherapy, with no increase in adverse events (28). Twelve doses of weekly rifapentine and isoniazid proved efficacious in a recent study involving adults (29,30), although this regimen cannot be recommended for use in children below 12 years of age until more safety and efficacy data are available. In HIV-infected children on antiretroviral therapy, drug-drug interactions should be considered when any rifamycin-containing regimens are employed (24).

Among children in endemic countries from which Australia continues to receive immigrants, the burden of tuberculosis is huge but under-recognized. Multiple challenges remain, primarily to develop more effective vaccines, to improve diagnostic procedures and to shorten the duration of treatment regimens. However, it should be borne in mind that most children with tuberculosis would be well served by the sensible application of existing tools.

Acknowledgments

I want to thank dr. Carlos Perez-Velez for his assistance with the formal review on which this manuscript is based (4) and to various colleagues for contributing valuable ideas.

REFERENCES

1. Marais BJ, Gupta A, Starke JR, El-Sony A. Tuberculosis in women and children. *Lancet* 2010; 375: 2057-2059.
2. World Health Organization. Global tuberculosis control report 2011. Geneva, Switzerland: WHO, 2011 (WHO/HTM/TB/2011.16).
3. Raviglione M, Marais B, Floyd K et al. Scaling up of interventions to achieve global tuberculosis control: progress, new developments and update 2012: 379: 1902-13.
4. Perez-Velez CM, Marais BJ. Tuberculosis in children: a brief overview of principles and practice. *N Engl J Med* 2012; 367: 348-61.
5. Marais BJ, Gie RP, Schaaf HS, Hesselning AC et al. The natural history of childhood intra-thoracic tuberculosis – A critical review of the pre-chemotherapy literature. *Int J Tuberc Lung Dis*. 2004; 8: 392-402.
6. Donald PR, Marais BJ, Barry CE 3rd. The influence of age on the epidemiology and pathology of tuberculosis. *Lancet* 2010; 375:1852-1854.
7. Curtis AB, Ridzon R, Vogel R et al. Extensive transmission of *Mycobacterium tuberculosis* from a child. *N Engl J Med* 1999; 341: 1491-5.
8. Marais BJ, Gie RP, Schaaf HS et al. A refined symptom-based approach to diagnose pulmonary tuberculosis in

- children. *Pediatrics* 2006; 118: e1350-1359.
9. Marais BJ, Gie RP, Schaaf HS et al. A proposed radiologic classification of childhood intra-thoracic tuberculosis. *Pediatr Rad* 2004; 33: 886-894.
 10. Gie RP. Diagnostic atlas of intrathoracic tuberculosis in children: a guide for low income countries. IUATLD 2003; Paris, France. http://www.theunion.org/download/clh/diagnostic_atlas_intrathoracic_tuberculosis_child.pdf
 11. Andronikou S, van Hoenacker FM, de Backer Al. Advances in imaging chest tuberculosis: blurring-of-differences-between-children-and-adults. *Clin Chest Med* 2009; 30:717-44.
 12. Pienaar M, Andronikou S, van Toorn R. MRI to demonstrate diagnostic features and complications of TBM not seen with CT. *Child Nerv Syst* 2009. 25: 941-7.
 13. National TB Advisory Committee. Position statement on interferon-gamma release assays in the detection of latent tuberculosis infection. *Commun Dis Intell*. 2012;36:125-131.
 14. Marais BJ, Hesselting AC, Gie RP, Schaaf HS, Enarson DA, Beyers N. Bacteriologic yield in children with intrathoracic tuberculosis. *Clin Infect Dis* 2006. 42:e69-71.
 15. Nicol MP, Workman L, Isaacs W et al. Accuracy of the Xpert MTB/RIF test for the diagnosis of pulmonary tuberculosis in children admitted to hospital in Cape Town, South Africa: a descriptive study. *Lancet Infect Dis* 2011; 11: 819-24.
 16. Rachow A, Clowes P, Saathoff E et al. Increased and Expedited Case Detection by Xpert MTB/RIF Assay in Childhood Tuberculosis: A Prospective Cohort Study. *Clin Infect Dis* 2012; 54: 1388-96.
 17. Nicol MP, Zar HJ. New specimens and laboratory diagnostics for childhood pulmonary TB: progress and prospects. *Paediatr Respir Rev* 2011;12:16-21.
 18. Wright CA, Warren RW, Marais BJ. Fine needle aspiration biopsy: an undervalued diagnostic modality in pediatric mycobacterial disease. *Int J Tuberc Lung Dis* 2009; 13: 1467-1475.
 19. Marais S, Thwaites G, Schoeman J et al. Tuberculosis Meningitis: defining a uniform case definition for use in clinical research. *Lancet Infect Dis* 2010; 10: 803-812.
 20. Donald PR. The chemotherapy of tuberculous meningitis in children and adults. *Tuberculosis* 2010; 90: 375-392.
 21. WHO rapid advice – treatment of tuberculosis in children. WHO press 2010, Geneva, Switzerland (WHO/HTM/TB/2010.13).
 22. Ettehad D, Schaaf HS, Seddon JA, Cooke G, Ford N. Treatment outcomes for children with multidrug-resistant tuberculosis: a systematic review and meta-analysis. *Lancet* 2012.
 23. Schaaf HS, Marais BJ. Management of multidrug-resistant tuberculosis in children: a survival guide for paediatricians. *Paediatr Respir Rev* 2010; November 8. [Epub ahead of print]
 24. Marais BJ, Rabie H, Cotton MF. TB and HIV in children – advances in prevention and management. *Paediatr Respir Rev* 2011; 12: 39-45.
 25. Perez-Velez CM. Pediatric tuberculosis: new guidelines and recommendations. *Curr Opin Pediatr* 2012; 24: 319-28.
 26. Trunz BB, Fine P, Dye C. Effect of BCG vaccination on childhood tuberculous meningitis and miliary tuberculosis worldwide: a meta-analysis and assessment of cost-effectiveness. *Lancet* 2006; 367: 1173-1180.
 27. World Health Organization. Guidance for national tuberculosis programmes on the management of tuberculosis in children. WHO press 2006, Geneva, Switzerland (WHO/HTM/TB/2006.371).
 28. Spyridis NP, Spyridis PG, Gelesme A et al. The effectiveness of a 9-month regimen of isoniazid alone versus 3- and 4-month regimens of isoniazid plus rifampin for treatment of latent tuberculosis infection in children: results of an 11-year randomized study. *Clin Infect Dis*. 2007;45: 715-722.
 29. Sterling TR, Villarino ME, Barosimov AS et al. Three months of rifapentine and isoniazid for latent tuberculosis infection. *N Eng J Med* 2011; 365: 2155-66.
 30. Marais BJ, Parker SK, Verver S, van Rie A, Warren RM. Primary and post-primary or reactivation TB: time to revise confusing terminology? *Am J Roentgen* 2009; 192: W198.

Artigo revisão

Critérios de Pontuação para Diagnóstico de Tuberculose em Crianças

Diagnostic Scoring System for Tuberculosis in Children

Andrea M. O. Rossoni¹, Marssoni D. Rossoni², Cristina O. Rodrigues³

RESUMO

Muitos casos de tuberculose na infância são subnotificados pela dificuldade do diagnóstico na criança. O diagnóstico da tuberculose nessa faixa etária se baseia na presença de contato com adulto bacilífero, associado à prova tuberculínica reatora, sintomas sugestivos de tuberculose e alterações radiológicas. Os escores diagnósticos são estabelecidos através da combinação desses achados. Este artigo é uma breve revisão de diversos escores propostos na literatura para o diagnóstico de tuberculose pulmonar em crianças.

Existem vários escores propostos mundialmente, com concordância entre eles de moderada a fraca. Segundo a última revisão sistemática sobre os diversos escores disponíveis no mundo, o sistema que tem mais estudos de validação, com consistentes sensibilidades e especificidades, é o do Ministério da Saúde do Brasil.

É imperativa a existência de técnicas ou sistemas diagnósticos mais eficazes, rápidos e de baixo custo para o diagnóstico de tuberculose na infância e com validação no local de sua aplicação. Porém, até lá, sugerimos que os escores diagnósticos sejam utilizados de acordo com as normativas locais, como triagem diagnóstica para uma avaliação criteriosa com o especialista, evitando-se diagnósticos tardios ou equivocados. Em locais onde há escassez de especialistas, profissionais bem treinados poderão utilizar os escores disponíveis para diagnosticar adequadamente a maioria dos pacientes.

Descritores: Tuberculose/diagnóstico; Tuberculose/prevenção e controle; Tuberculose/epidemiologia.

ABSTRACT

Childhood tuberculosis is underreported, because of the difficulty in diagnosing tuberculosis in children, in whom the diagnosis is based on a history of contact with active tuberculosis in an adult, positive tuberculin skin test results, symptoms suggestive of tuberculosis, and radiological alterations. Diagnostic scores are established by evaluating those findings in conjunction. In this review, we discuss a number of such scores that have been proposed.

Various scores for the diagnosis of pulmonary tuberculosis in children have been proposed, with only moderate to weak concordance among them. The most recent systematic review of the scores available worldwide showed that the Brazilian National Ministry of Health has sponsored more validation studies, with consistent sensitivity and specificity, than has any other such system.

Techniques or diagnostic systems for childhood tuberculosis that are more efficient, rapid and affordable should be developed and validated for use at the target locale. In the interim, we suggest that diagnostic scores be employed in accordance with local regulations, such as screening through careful evaluation by a specialist, avoiding delayed or inconclusive diagnoses. Where there is a shortage of such specialists, well-trained professionals, using the available scores, will be able to diagnose tuberculosis adequately in the majority of patients.

Keywords: Tuberculosis/diagnosis; Tuberculosis/prevention and control; Tuberculosis/epidemiology.

1. Serviço de Infectologia Pediátrica, Hospital de Clínicas, Universidade Federal do Paraná, Curitiba (PR) Brasil.

2. Professor Adjunto do departamento de medicina da Universidade Estadual de Ponta Grossa - UEPG.

3. Professora Titular do Departamento de Pediatria da Universidade Federal do Paraná.

Não há qualquer conflito de interesse entre os autores.

Endereço para correspondência: Andrea Rossoni. Hospital de Clínicas, Departamento de Pediatria. Rua General Carneiro, 181, CEP: 80060-900, Curitiba, PR, Brasil. Tel: 55 41 3360-1800. E-mail: dearossoni@gmail.com.

INTRUDUÇÃO

Em 2010, dentre os 4.452.860 casos novos de tuberculose relatados pela Organização Mundial da Saúde (OMS) nos 22 países prioritários, pela maior carga de doença, apenas 3,5% (variação, 0,1-15%) foram em crianças. Porém, estima-se que em países de alta carga de tuberculose ocorram aproximadamente 11% dos casos em crianças, sugerindo que, naquele ano, mais de 300.000 casos não foram diagnosticados ou notificados nesses países (1). Esse fato é devido à dificuldade do diagnóstico na criança. A tuberculose na infância é paucibacilar. Mesmo que se consigam espécimes por escarro espontâneo, induzido ou por lavado gástrico, a confirmação microbiológica é bem pouco provável, variando de 10-40% (2,3), e não há um padrão ouro para esse diagnóstico. Em virtude disso, foram surgindo na literatura escores diagnósticos para facilitar a abordagem de casos suspeitos de tuberculose na infância.

O presente artigo faz uma breve revisão de diversos escores propostos na literatura para o diagnóstico de tuberculose pulmonar em crianças.

PRINCIPAIS ACHADOS

Devido à dificuldade do isolamento bacteriológico na infância, o diagnóstico da tuberculose nessa faixa etária se baseia na presença de contato com adulto bacilífero, associado à prova tuberculínica (PT) positiva (reatora), sintomas sugestivos de tuberculose e alterações radiológicas (4). É através da combinação desses achados que se estabelecem os escores diagnósticos. Esses podem ser em forma de sistemas de pontuação, classificação diagnóstica ou algoritmos diagnósticos. As características mais frequentemente utilizadas nesses escores são PT, achados na radiografia de tórax, história de contato, perda ou ganho inadequado de peso, desnutrição, tosse, achados bacteriológicos, linfadenopatia, febre, resposta a tratamento antituberculostático, recuperação inadequada dos quadros infecciosos da infância (por exemplo, sarampo), duração dos sintomas e achados histopatológicos. Menos frequentemente, pode-se encontrar como critérios a persistência de pneumonia, má resposta a antibioticoterapia para o quadro pneumônico, baixa idade, outros sintomas respiratórios (sibilância, estridor ou dificuldade respiratória), hepatomegalia, esplenomegalia, náuseas, vômitos, tuberculose abdominal ou em outro sítio, reações de hipersensibilidade (eritema nodoso, doença de Poncet e conjuntivite flictenular), contagem de leucócitos, velocidade de hemossedimentação, tuberculose prévia e condições socioeconômicas.

Uma das primeiras tentativas de se agrupar evidências e pontuá-las para que pudessem servir como um instrumento diagnóstico foi realizada em 1969 por Stegen, Jones e Kaplan, no Chile (5). Aquele sistema foi baseado nos critérios de Jones para febre reumática e adaptado para tuberculose (Quadro 1).

Quadro 1 - Critérios de Stegen, Jones e Kaplan para diagnóstico de Tb na infância, 1969.

Achado	Pontuação
Baciloscopia positiva	+3
Prova tuberculínica >10 mm	+3
Granuloma específico	+3
História de contato com bacilífero	+2
Prova tuberculínica entre 5 e 9 mm	+2
Viragem recente da prova tuberculínica	+2
Quadro clínico sugestivo	+2
Radiografia sugestiva	+2
História de contato com tuberculose	+1
Imagem radiológica não sugestiva	+1
Granuloma inespecífico	+1
Menor de 2 anos de idade	+1
Vacinação com BCG no último ano	-1

Interpretação: 1 a 2 pontos: Não é tuberculose; 3 a 4: Tb possível, deve ser mais investigada; 5 a 6: Tb provável e merece uma prova terapêutica; >=7: Tb diagnóstico de certeza.

Com o decorrer dos anos, vários outros escores foram adaptados na literatura. Alguns, como o escore de Keith Edwards (6), original da Nova Guiné, em 1987, e ainda utilizado em países como o Peru, combinam o sistema de escore com um algoritmo para o diagnóstico da tuberculose na criança.

A aplicação dos diferentes escores deve sofrer influências com a situação epidemiológica local, como a incidência da tuberculose, a desnutrição e a coinfeção tuberculose-HIV, e muitos desses escores não foram validados nos locais de sua utilização (7).

A OMS propunha o escore descrito no Quadro 2; porém, atualmente, sugere que a presença de pelo menos três dos quatro seguintes critérios — sintomas ou sinais clínicos sugestivos de tuberculose, PT positiva e/ou radiografia de tórax sugestivos — são altamente sugestivos de tuberculose. A OMS recomenda que os escores devam ser utilizados como triagem e não como confirmação diagnóstica (8). Em 1998, o grupo da *International Union Against Tuberculosis and Lung Disease* propôs um escore baseado na epidemiologia do local (Quadro 3). No Brasil, desde 2002, o Ministério da Saúde adotou um escore próprio, modificado em 2010 (Quadro 4), devido aos novos cortes da PT estabelecidos no país (9).

Alguns artigos avaliam os diversos escores disponíveis na literatura, com uma variação grande entre os valores de sensibilidade e especificidade, de acordo com o descrito na Tabela 1. Oito desses escores foram avaliados por Edwards et al., com uma concordância moderada para fraca entre eles (10).

Vários fatores dificultam a comparação desses escores, como também ajudam a obter resultados discordantes entre eles, como, por exemplo, a população escolhida para o estudo e os critérios introduzidos nos escores. Os itens mais comumente encontrados foram PT e história positiva de contato com tuberculose. Porém, a definição desses critérios não foi padronizada, como quando considerar o resultado de PT como positivo (reator). Alguns escores avaliam apenas a tuberculose pulmonar, enquanto outros avaliam também as formas mistas (7). O padrão ouro escolhido para a validação dos escores também varia muito, o que é uma grande limitação em vários estudos, por se basearem apenas em critérios clínicos (10-16). Segundo a última revisão sistemática sobre os diversos escores disponíveis no mundo, o escore que tem um maior número de estudos de validação, com consistentes sensibilidades e especificidades, é aquele proposto pelo Ministério da Saúde do Brasil. Entre alguns desses estudos, o padrão ouro é a cultura, a avaliação foi realizada com pacientes ambulatoriais e internados, HIV-positivos ou não, e todos apresentaram resultados semelhantes. O próximo passo seria testar esse escore fora do Brasil (7).

Quadro 2 - Sistema de pontos para o diagnóstico de tuberculose em crianças proposto pela Organização Mundial da Saúde.

Achados	Pontuação
História de tosse crônica	+1
Sinais meníngeos	+1
Gânglios linfáticos periféricos aderidos	+3
Adenite hilar	+3
Infiltrado pulmonar com cavitação	+4
Aspecto miliar	+4
Erosão de uma ou mais vértebras	+4
Cultura positiva para <i>M. tuberculosis</i> no esfregaço laríngeo	+7
Cultura positiva para <i>M. tuberculosis</i> de aspirado de gânglio	+7
Resposta rápida a antibiótico de amplo espectro	-6
Melhora radiológica sem tratamento antituberculoso	-6
Melhora radiológica com tratamento antituberculoso	+3

Na presença de 6 ou mais pontos considera-se caso de tuberculose.

Quadro 3 - Escore proposto pela *International Union Against Tuberculosis and Lung Disease* para o diagnóstico de tuberculose em crianças de acordo com a epidemiologia local.

Local	Critérios	Pontuação de acordo com idade	
		0-4 anos	5-14 anos
Baixa prevalência de TB (Canadá, Escócia, Itália, Portugal, Espanha, Inglaterra/Gales)	Contato próximo com caso de TB	3	3
	Prova tuberculínica positiva	4	4
	Tosse persistente	1	1
	Baixo ganho ou perda de peso	1	1
	Febre prolongada ou inexplicada	1	1
	Pontuação total deve ser \geq	9	9
Alta prevalência de TB (Madagascar, Nicarágua, África do Sul)	Contato próximo com caso de TB	2	2
	Prova tuberculínica positiva	2	2
	Tosse persistente	2	1
	Baixo ganho ou perda de peso	3	3
	Febre prolongada ou inexplicada	1	2
	Pontuação total deve ser \geq	5	5
Alta prevalência de TB (Vietnam)	Contato próximo com caso de TB	1	1
	Prova tuberculínica positiva	2	3
	Tosse persistente	2	1
	Baixo ganho ou perda de peso	2	2
	Febre prolongada ou inexplicada	3	3
	Pontuação total deve ser \geq	6	6

TB: tuberculose.

Quadro 4 - Escore de pontos para o diagnóstico de tuberculose na infância proposto pelo Ministério da Saúde do Brasil, 2010.

Quadro clínico-radiológico		Contato	PT vs. BCG	Estado nutricional
Sintomas há > 2 semanas +15 pontos	Alteração do Rx há > 2 semanas +15 pontos	Contato próximo com adulto tuberculoso nos últimos 2 anos +10 pontos	≥ 10 mm em vacinados há < 2 anos ou ≥ 5 mm em vacinados há > 2 anos ou não vacinados +15 pontos	Desnutrido grave +5 pontos
Assintomático ou sintomas há < 2 semanas 0 pontos	Alteração do Rx há < 2 semanas +5 pontos			
Melhora com antibiótico comum ou sem terapêutica -10 pontos	Rx normal -5 pontos	Contato ocasional ou ausente 0 pontos		Peso ≥ P10 ou desnutrido não grave 0 pontos
≥ 40 pontos – diagnóstico muito provável 30-35 pontos – diagnóstico possível ≤ 25 pontos – diagnóstico pouco provável				

PT: prova tuberculínica; Rx: radiografia; e P10: percentil 10.

Tabela 1 - Valores de sensibilidade e especificidade dos estudos em abordagem diagnóstica para a tuberculose na infância.

Abordagem diagnóstica	Avaliação estatística
Critérios de Kenneth Jones (11,15)	S: 56% E: 73-95%
Abordagem de Ghidry & Habte (12)	E: 51,6-100%
Sistema de Keith Edwards (13,15,17)	S: 62-88% E: 25-97%
Sistema de escore da OMS (14)	S: 0% E: 100%
Sistema de pontuação de escores da IUATLD (18)	S < 70% E < 70%
Sistema de escore Ministério da Saúde do Brasil (19-22)	Com ponto de corte de 30 pontos: S: 88,9-99,3% E: 70,0-86,5% Com ponto de corte de 40 pontos: S: 40-58% E: 85-98%
Falência no desenvolvimento, últimos 3 meses + tosse persistente + fadiga (23)	S: 62,6% E: 89,8%

S: sensibilidade; E: especificidade; OMS: Organização Mundial da Saúde; e IUATLD: *International Union Against Tuberculosis and Lung Disease*.

CONSIDERAÇÕES FINAIS

Formular o diagnóstico de tuberculose na criança é um verdadeiro quebra-cabeça, onde as peças principais são os sinais e sintomas clínicos, as alterações radiológicas, a PT e a história epidemiológica. Em alguns casos, conta-se com o auxílio de peças extras, como exames laboratoriais (provas de atividade inflamatória, baciloscopia, culturas, exames moleculares, pesquisa de antígenos, IGRA e exame anatomopatológico) e a resposta clínica do paciente

às terapêuticas utilizadas. Os escores diagnósticos foram criados com o intuito de ajudar na combinação dessas peças, principalmente em locais com poucos recursos (12,13). Muitos dos escores disponíveis atualmente foram baseados em experiências clínicas e na era pré-HIV, e a minoria foi adaptada para populações com alta incidência de HIV e desnutrição. Eles foram idealizados para países em desenvolvimento, com alta incidência de tuberculose e recursos limitados. Com a ausência de padronização entre os critérios avaliados e suas definições, fica difícil a comparação entre os sistemas disponíveis. Outra limitação é o fato de a validação desses escores ter sido realizada, na maioria, em população hospitalar, sendo assim sua validade na comunidade desconhecida. Além disso, a confirmação bacteriológica não foi atendida na maioria dos estudos, nem houve comparação com grupos controles ou populações independentes. A análise estatística de muitos estudos também se mostrou falha.

Alguns autores (22) enfatizam a necessidade de melhores métodos diagnósticos para a tuberculose, o que seria ideal. Porém, na maioria dos estudos, esses escores apresentam uma sensibilidade muito maior do que a conseguida com os exames bacteriológicos atuais, mesmo em adultos; a sensibilidade da baciloscopia do escarro, exame recomendado como triagem diagnóstica, gira em torno de 60%. Até que se tenham exames diagnósticos mais sensíveis e específicos, acreditamos que os sistemas de escores, quando aplicados por profissionais bem treinados, ajudem muito na triagem dos pacientes e, com o acompanhamento adequado, seriam elucidadas possíveis falhas no diagnóstico.

É imperativa a existência de técnicas ou sistemas diagnósticos mais eficazes, rápidos e de baixo custo para o diagnóstico de tuberculose na infância. Porém, os estudos de validação dessas abordagens deveriam ser multicêntricos, ter um padrão ouro

independente, populações controladas e independentes e avaliar fatores como infecção por HIV, nutrição e baixa idade. Todas as características devem ser bem padronizadas, e algumas padronizações já vêm sendo publicadas na literatura (24). Porém, até lá, sugerimos que os escores diagnósticos sejam utilizados de acordo com as normativas locais, como

triagem diagnóstica para uma avaliação criteriosa com o especialista, evitando-se diagnósticos tardios ou equivocados. Em locais onde a avaliação do especialista é escassa, profissionais bem treinados serão capazes de chegar bem próximo do diagnóstico adequado para a maioria dos pacientes utilizando os escores disponíveis.

REFERÊNCIAS

- Perez-Velez CM, Marais BJ. Tuberculosis in children. *N Engl J Med*. 2012;367(4):348-61.
- Starke JR. Pediatric tuberculosis: time for a new approach. *Tuberculosis (Edinb)*. 2003;83(1-3):208-12.
- Zar HJ, Hanslo D, Apolles P, Swingler G, Hussey G. Induced sputum versus gastric lavage for microbiological confirmation of pulmonary tuberculosis in infants and young children: a prospective study. *Lancet*. 2005;365(9454):130-4.
- Marais BJ, Gie RP, Schaaf HS, Beyers N, Donald PR, Starke JR. Childhood pulmonary tuberculosis: old wisdom and new challenges. *Am J Respir Crit Care Med*. 2006;173(10):1078-90.
- Toledo A, Katz F, Montiel J, Rico GF. Criterios de diagnostico en tuberculosis infantil. *Revista Mexicana de Pediatría*. 1979;46(5):239-43.
- Edwards K. The diagnosis of childhood tuberculosis. *P N G Med J*. 1987;30(2):169-78.
- Pearce EC, Woodward JF, Nyandiko WM, Vreeman RC, Ayaya SO. A systematic review of clinical diagnostic systems used in the diagnosis of tuberculosis in children. *AIDS Res Treat*. 2012;2012:401896.
- Guidance for National Tuberculosis Programmes on the management of tuberculosis in children. Chapter 1: introduction and diagnosis of tuberculosis in children. *Int J Tuberc Lung Dis*. 2006;10(10):1091-7.
- Brasil MdS. Manual de Recomendações para o Controle da Tuberculose no Brasil. In: Saúde. SdVe, Epidemiológica. DdV, editors. 2011.
- Edwards DJ, Kitetele F, Van Rie A. Agreement between clinical scoring systems used for the diagnosis of pediatric tuberculosis in the HIV era. *Int J Tuberc Lung Dis*. 2007;11(3):263-9.
- Mathur HC, Saxena S, Bhardwaj RM. Evaluation of Kenneth Jones' criteria for diagnosis of childhood tuberculosis. *Indian J Pediatr*. 1974;41(322):349-55.
- Migliori GB, Borghesi A, Rossanigo P, Adriko C, Neri M, Santini S, et al. Proposal of an improved score method for the diagnosis of pulmonary tuberculosis in childhood in developing countries. *Tuber Lung Dis*. 1992;73(3):145-9.
- van Beekhuizen HJ. Tuberculosis score chart in children in Aitape, Papua New Guinea. *Trop Doct*. 1998;28(3):155-60.
- Houwert KA, Borggreven PA, Schaaf HS, Nel E, Donald PR, Stolk J. Prospective evaluation of World Health Organization criteria to assist diagnosis of tuberculosis in children. *Eur Respir J*. 1998;11(5):1116-20.
- Carreira NM, Sant'Anna CC. Estudo comparativo de critérios para diagnóstico de tuberculose em crianças atendidas em centro de saúde. *Jornal de Pneumologia*. 2000;26(5):219-26.
- Sant'Anna CC, Santos MA, Franco R. Diagnosis of pulmonary tuberculosis by score system in children and adolescents: a trial in a reference center in Bahia, Brazil. *Braz J Infect Dis*. 2004;8(4):305-10.
- Van Rheenen P. The use of the paediatric tuberculosis score chart in an HIV-endemic area. *Trop Med Int Health*. 2002;7(5):435-41.
- Fourie PB, Becker PJ, Festenstein F, Migliori GB, Alcaide J, Antunes M, et al. Procedures for developing a simple scoring method based on unsophisticated criteria for screening children for tuberculosis. *Int J Tuberc Lung Dis*. 1998;2(2):116-23.
- Sant'Anna CC, Orfaliais CT, March MF. A retrospective evaluation of a score system adopted by the Ministry of Health, Brazil in the diagnosis of pulmonary tuberculosis in childhood: a case control study. *Rev Inst Med Trop Sao Paulo*. 2003;45(2):103-5.
- Noia Maciel EL, Dietze R, Checon REF, Hadad DJ, Struchiner CJ. Evaluation of a scoring system recommended by the Brazilian Ministry of Health for the diagnosis of childhood tuberculosis. *Cadernos De Saude Publica*. 2008;24(2):402-8.
- Sant'Anna CC, Orfaliais CT, March MF, Conde MB. Evaluation of a proposed diagnostic scoring system for pulmonary tuberculosis in Brazilian children. *Int J Tuberc Lung Dis*. 2006;10(4):463-5.
- Coelho Filho JC, Caribé MA, Caldas SC, Martins Netto E. Is tuberculosis difficult to diagnose in childhood and adolescence? *J Bras Pneumol*. 2011;37(3):288-93.
- Marais BJ, Gie RP, Hesselting AC, Schaaf HS, Lombard C, Enarson DA, et al. A refined symptom-based approach to diagnose pulmonary tuberculosis in children. *Pediatrics*. 118. United States 2006. p. e1350-9.
- Graham SM, Ahmed T, Amanullah F, Browning R, Cardenas V, Casenghi M, et al. Evaluation of tuberculosis diagnostics in children: 1. Proposed clinical case definitions for classification of intrathoracic tuberculosis disease. Consensus from an expert panel. *J Infect Dis*. 2012;205 Suppl 2:S199-208.

CARACTERÍSTICAS DA REVISTA

O **Pulmão RJ** ISSN-1415-4315, publicado trimestralmente, é órgão oficial da Sociedade de Pneumologia do Rio de Janeiro, destinado à publicação de revisões atualizadas e discutidas, no escopo da Pneumologia e áreas correlatas. Cada número versará acerca de um tema de destaque, sendo que todos os artigos serão feitos por meio de convite aos principais especialistas da área.

Nossa meta é poder apresentar ou disponibilizar ao Pneumologista de forma objetiva e concisa, revisões acerca de um determinado tema específico, enfatizando os artigos mais importantes e as eventuais controvérsias existentes na atualidade. Essa forma facilitará a leitura dos profissionais de saúde, atualizando-os e dando acesso ao sumário dos recentes avanços na área. Todos os manuscritos serão avaliados por revisores qualificados, sendo o anonimato garantido em todo o processo de julgamento. Os artigos podem ser escritos em português, espanhol ou inglês. Todos os artigos serão disponibilizados eletronicamente em www.sopterj.com.br, ISSN-1415-4315 na versão em língua latina ou em inglês.

CRITÉRIOS DE AUTORIA

A inclusão de um autor em um manuscrito encaminhado para publicação só é justificada se ele contribuiu significativamente, do ponto de vista intelectual, para a sua realização. Fica implícito que o autor participou de todas as fases na elaboração do artigo. A revista considera 3 o número máximo aceitável de autores para redação do artigo. No caso de maior número de autores, enviar carta a Secretaria da Revista justificando a participação no artigo.

APRESENTAÇÃO E SUBMISSÃO DOS MANUSCRITOS

Os manuscritos deverão ser obrigatoriamente encaminhados via eletrônica a partir da própria homepage do Jornal. As instruções e o processo de submissão estão disponíveis no endereço www.sopterj.com.br. Ainda que os manuscritos sejam submetidos eletronicamente, deverão ser enviadas por fax, correio eletrônico (pdf) ou pelo correio Carta de Transferência de Copyright e Declaração de Conflitos de Interesses, assinadas por todos os autores, conforme modelo disponível no endereço www.sopterj.com.br. Pede-se aos autores que sigam rigorosamente as normas editoriais da revista, particularmente no tocante ao número máximo de palavras, tabelas e figuras permitidas, bem como às regras para confecção das referências bibliográficas. A não observância dessas instruções implicará na devolução do manuscrito pela Secretaria da revista para que os autores façam as correções pertinentes antes de submetê-lo aos revisores.

A revista reserva o direito de efetuar nos artigos aceitos adaptações de estilo, gramaticais e outras.

Com exceção das unidades de medidas, siglas e abreviaturas devem ser evitadas ao máximo, devendo ser utilizadas apenas para termos consagrados. Estes termos estão definidos na Lista de Abreviaturas e Acrônimos aceitos sem definição presentes na www.sopterj.com.br. Quanto a outras abreviaturas, sempre defini-las na primeira vez em que forem citadas, por exemplo: lavado broncoalveolar (LBA). Após a definição da abreviatura, o termo completo não deverá ser mais utilizado. Com exceção das abreviaturas aceitas, não utilizá-las em títulos ou em resumo dos manuscritos.

Quando os autores mencionarem qualquer substância ou equipamento incomum, deverão incluir o modelo, o nome da fabricante, a cidade e o país.

PREPARO DO MANUSCRITO

A página de identificação deve conter o título do trabalho, em português e inglês, nome completo e titulação dos autores, instituições a que pertencem, endereço completo, inclusive telefone, fax e e-mail do autor principal, e nome do órgão financiador da pesquisa, se houver.

Resumo: Deve ser estruturado consistindo de três parágrafos, não excedendo 200 palavras. O primeiro parágrafo deve descrever o objetivo da revisão, isto é por que a revisão é relevante. O segundo parágrafo descreverá os achados mais recentes e o terceiro será um resumo descrevendo as principais implicações dos achados na pesquisa ou prática clínica.

Abstract: Uma versão em língua inglesa, correspondente ao conteúdo do resumo deve ser fornecida.

Descritores e Keywords: Deve ser fornecido de três a cinco termos em português e inglês, que definam o assunto do trabalho. Devem ser, obrigatoriamente, baseados nos DeCS (Descritores em Ciências da Saúde), publicados pela Bireme e disponíveis no endereço eletrônico: <http://decs.bvs.br>, enquanto os keywords em inglês devem ser baseados nos MeSH (Medical Subject Headings) da National Library of Medicine, disponíveis no endereço eletrônico www.nlm.nih.gov/mesh/MBrowser.html.

Texto: A introdução deve discutir os principais aspectos da revisão. O texto deve ter no máximo 2000 palavras, excluindo referências e tabelas. Deve conter no máximo 5 tabelas e/ou figuras. O número de referências bibliográficas não deve exceder a 30.

Tabelas e Figuras: Tabelas e gráficos devem ser apresentados em preto e branco, com legendas e respecti-

vas numerações impressas ao pé de cada ilustração. As tabelas e figuras devem ser enviadas no seu arquivo digital original, as tabelas preferencialmente em arquivos Microsoft Word ou Microsoft Excel e as figuras em arquivos Tiff ou JPG. Fotografias de exames, procedimentos cirúrgicos e biópsias onde foram utilizadas colorações e técnicas especiais serão consideradas para impressão colorida, sem custo adicional aos autores. As grandezas, unidades e símbolos devem obedecer ao sistema métrico internacional e às normas nacionais correspondentes (ABNT: <http://www.abnt.org.br>). As figuras que necessitem de permissão deverão ser comunicadas ao editor. Se for necessária permissão solicita-se que seja encaminhada cópia da ilustração original da figura, endereço de contato, email, fax e número de telefone.

Legendas: Deverão acompanhar as respectivas figuras (gráficos, fotografias e ilustrações) e tabelas. Cada legenda deve ser numerada em algarismos arábicos, correspondendo a suas citações no texto. Além disso, todas as abreviaturas e siglas empregadas nas figuras e tabelas devem ser definidas por extenso abaixo das mesmas.

Referências:

Devem ser indicadas apenas as referências utilizadas no texto, numeradas com algarismos arábicos e na ordem em que foram citadas. A apresentação deve estar baseada no formato Vancouver Style, atualizado em outubro de 2004, conforme os exemplos abaixo e disponíveis em <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/bookshelf/br.fcgi?book=citmed>. Os títulos dos periódicos citados devem ser abreviados de acordo com o estilo apresentado pela List of Journal Indexed in Index Medicus, da National Library of Medicine disponibilizados no endereço: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/entrez/journals/loftext.noprov.html>.

Para todas as referências, cite todos os autores até seis. Acima desse número, cite os seis primeiros autores seguidos da expressão et al.

Nas referências de principal interesse deve-se marcar um * e descrever abaixo 1 a 2 sentenças com a idéia principal do artigo. Nas referências de maior impacto marcar ** e realizar uma anotação mais detalhada. As referências marcadas com * ou ** devem ter sido

publicadas nos últimos 12 meses. As referências sem * ou ** não precisam de anotações. Resumos ou trabalhos ainda não publicados não podem ser marcados e/ou anotados.

Exemplos:

Artigos Originais

1. Xisto DG, Farias LL, Ferreira HC, Picanço MR, Amitrano D, Lapa E Silva JR, et al. Lung parenchyma remodeling in a murine model of chronic allergic inflammation. *Am J Respir Crit Care Med*. 2005; 171(8):829-37.

Resumos

2. Saddy F, Oliveira G, Rzezinski AF, Ornellas DS, Garcia CSN, Nardelli L, et al. Partial Ventilatory Support improves oxygenation and reduces the expression of inflammatory mediators in a model of acute lung injury. *Am J Respir Crit Care Med*. 2008; 177:A766.

Capítulos de Livros

3. Barbas CS, Rocco PR. Monitorização Da Mecânica Respiratória em Indivíduos respirando espontaneamente e ventilados mecanicamente. In: Rocco PR; Zin WA, editores. *Fisiologia Respiratória Aplicada*. 1 Edição. Rio de Janeiro: Guanabara Koogan; 2009, p. 193-206.

Publicações Oficiais

4. World Health Organization. Guidelines for surveillance of drug resistance in tuberculosis. *WHO/Tb*, 1994;178:1-24.

Homepages/Endereços Eletrônicos

7. Cancer-Pain.org [homepage on the Internet]. New York: Association of Cancer Online Resources, Inc; c2000-01 [updated 2002 May 16; cited 2002 Jul 9]. Available from: <http://www.cancer-pain.org/>

Outras situações:

Na eventualidade do surgimento de situações não contempladas por estas Instruções Redatoriais, deverão ser seguidas as recomendações contidas em International Committee of Medical Journal Editors. Uniform requirements for manuscripts submitted to biomedical journals. Updated October 2004. Disponível em <http://www.icmje.org/>.

Toda correspondência para a revista deve ser encaminhada para:

Profa. Dra. Patricia Rieken Macedo Rocco, MD, PhD – Professora Titular UFRJ: prmrocco@gmail.com
Endereço de Pulmão RJ - pulmaorj@gmail.com