



FACULDADE DE MEDICINA DA UNIVERSIDADE DE COIMBRA

**TRABALHO FINAL DO 6º ANO MÉDICO COM VISTA À ATRIBUIÇÃO DO
GRAU DE MESTRE NO ÂMBITO DO CICLO DE ESTUDOS DE MESTRADO
INTEGRADO EM MEDICINA**

JOANA SOFIA DA SILVA GOUVEIA SOUSA PITA

***ASMA GRAVE NA CRIANÇA-ABORDAGEM
TERAPÊUTICA***

ARTIGO DE REVISÃO

ÁREA CIENTÍFICA DE PNEUMOLOGIA

**TRABALHO REALIZADO SOB A ORIENTAÇÃO DE:
DR^a. CLÁUDIA LOUREIRO
PROFESSOR DOUTOR CARLOS ROBALO CORDEIRO**

MARÇO 2012



Asma grave na criança – abordagem terapêutica

Artigo de Revisão

Autor: Joana Sofia da Silva Gouveia Sousa Pita

Orientador: Dr^a. Cláudia Chaves Loureiro

Co-orientador: Professor Doutor Carlos Robalo Cordeiro

Joana Pita¹, Cláudia Chaves Loureiro^{1,2}, Carlos Robalo Cordeiro^{1,2}

¹ Faculdade de Medicina da Universidade de Coimbra

² Hospitais da Universidade de Coimbra, Centro Hospitalar e Universitário de Coimbra

(joanasofiapita86@gmail.com)

Coimbra, Março de 2012

Os meus sinceros agradecimentos,

À Dr^a. Cláudia Loureiro, orientadora, e ao Professor Doutor Carlos Robalo Cordeiro, co-orientador, por todo o seu empenho, disponibilidade, competência e rigor, sem os quais não teria sido possível a elaboração desta tese.

À minha família, que mesmo longe, me deu todo o apoio durante a realização deste trabalho.

Aos meus amigos, por toda a ajuda prestada nesta nova etapa da minha formação académica. A todos, muito obrigada.

Índice

Resumo.....	7
Abstract.....	9
1.Introdução.....	11
2. Epidemiologia.....	13
3. Factores de risco e comorbilidades para a asma grave.....	15
4. Fisiopatologia	21
5. Diagnóstico.....	25
6. Classificação.....	32
7. Terapêutica.....	37
7.1. Medidas preventivas.....	37
7.2. Terapêutica farmacológica.....	43
7.3. Modo de administração.....	44
7.4. Fármacos de alívio.....	45
7.5. Fármacos de controlo.....	46
7.6. Esquemas terapêuticos.....	52
8. Conclusão.....	68
9. Referências Bibliográficas.....	70

Índice de Tabelas

Tabela 1.....	15
Tabela 2	30
Tabela 3.....	31
Tabela 4.....	32
Tabela 5.....	34
Tabela 6.....	34
Tabela 7.....	35
Tabela 8.....	37
Tabela 9.....	53
Tabela 10.....	54
Tabela 11.....	55
Tabela 12.....	60
Tabela 13.....	66
Tabela 14.....	67

Artigo de revisão

Asma grave na criança – abordagem terapêutica

Lista de abreviaturas

BCG – Bacilo Calmette-Guérin

CDC – Centers for Disease Control

CVF – Capacidade vital forçada

DGS – Direcção Geral de Saúde

DNA – Ácido desoxirribonucleico

ECRHS – European Community Respiratory Health Survey

EXCELS – Evaluating the Clinical Effectiveness and Long term Safety in patients with moderate to severe asthma

FDA – Food and Drug Administration

FEF – Fluxo expiratório forçado

FE_{NO} – Fracção de óxido nítrico exalado

GINA – Global Initiative for Asthma

H₂O₂ – Peróxido de hidrogénio

ICS – Corticosteróides inalados

IFN γ – Interferão gama

Ig - Imunoglobulina

IL – Interleucina

INNOVATE – Investigation of Omalizumab in severe asthma treatment

ISAAC – International Study for Asthma and Allergies in Children

LABA – Agonistas β_2 de acção longa

LTD4 – Leucotrieno D4

NF κ B – Factor Nuclear kappa-B

NO – Óxido Nítrico

OMS – Organização Mundial de Saúde

Artigo de revisão

Asma grave na criança – abordagem terapêutica

Pa CO₂ - Pressão arterial de dióxido de carbono

PEAK – Prevention of Early Asthma in Kids

PFE – Pico de Fluxo Expiratório

RAST – Radioallergosorbent test

SABA – Agonistas β_2 de acção curta

SMART – Salmeterol Multicenter Asthma Research Trial

TGF β 1 – Transforming Growth Factor β 1

TNF α – Factor de Necrose Tumoral α

UCI – Unidade de Cuidados Intensivos

VEF1 – Volume expiratório forçado no primeiro segundo

VSR – Vírus Sincicial Respiratório

Resumo

Introdução

A asma é definida actualmente como uma doença pulmonar inflamatória crónica, com uma prevalência crescente a nível mundial. As crianças com asma grave apresentam uma patologia heterogénea com intensa morbidade, apesar do tratamento com corticosteróides inalados.

Objectivos

O trabalho proposto tem como objectivo uma revisão bibliográfica actualizada sobre o tratamento da asma grave na criança, considerando os aspectos epidemiológicos da asma, bem como a sua fisiopatologia, factores de risco, o seu diagnóstico e classificação, com particular incidência no seu tratamento.

Metodologia

Foi realizada uma pesquisa na base de dados PubMed e em bibliografia de relevo, nos últimos 7 anos, com selecção de artigos em Inglês, Espanhol e Português. Desta pesquisa obtivemos 339 resultados, dos quais seleccionamos 85 artigos.

Desenvolvimento

A asma é uma doença pulmonar inflamatória crónica, caracterizada por episódios recorrentes de tosse, pieira, dispneia, e sensação de opressão torácica. Afecta cerca de 300 milhões de pessoas a nível mundial, e em Portugal atinge cerca de 10% das crianças, com elevados custos a nível de cuidados de saúde, que aumentam na asma grave (atingindo cerca de 4% da população infantil).

Para além da terapêutica farmacológica da asma se basear no uso de corticosteróides para controlo da inflamação, o conhecimento actual sobre os vários fenótipos clínicos e celulares, permite determinadas nuances terapêuticas, com o objectivo de melhorar o controlo desta doença. Em crianças atópicas, com asma grave e idade igual ou superior a 6 anos, o Omalizumabe, um anticorpo monoclonal recombinante humanizado, pode ser utilizado, permitindo o alcance do controlo da asma em situações difíceis.

Conclusões

Apesar de toda a informação disponível e avanço farmacológico, a asma permanece subdiagnosticada, subtratada e mal controlada em muitos casos. É importante fomentar a adesão à terapêutica e estabelecer estratégias a cumprir para que a asma permaneça controlada, sem perturbar as actividades diárias da criança. No controlo da asma persistente, os corticosteróides inalados são actualmente a terapêutica mais potente e eficaz, devendo ser administrada diariamente. Quando a asma permanece mal controlada apesar da terapêutica com doses elevadas de corticosteróides inalados, em doente comprovadamente atópico, é possível adicionar o Omalizumabe à terapêutica, com bons resultados a nível clínico. Será importante estudar a segurança a longo prazo deste fármaco e qual o seu impacto na vida futura das crianças, nomeadamente a nível do custo-benefício.

Palavras-chave

Asma, grave, criança, fisiopatologia, tratamento, Omalizumabe.

Abstract

Introduction

Asthma is currently defined as a chronic inflammatory lung disease, with an increasing prevalence worldwide. Children with severe asthma have a heterogenous disease, with severe morbidity, despite treatment with inhaled corticosteroids.

Objectives

The aim of the proposed work is an updated literature review on the treatment of severe childhood asthma, considering the epidemiological aspects of asthma and its pathophysiology, risk factors, diagnosis and classification, with particular emphasis on its treatment.

Methodology

We performed a search in the PubMed database and in distinctive bibliography, in the last seven years, with a selection of articles in English, Spanish and Portuguese. The results of this research were 339 articles, from which we selected 85.

Development

Asthma is a chronic inflammatory lung disease, characterized by recurrent episodes of cough, wheezing, dyspnea and chest tightness. It affects about 300 million people worldwide, affecting about 10% of children in Portugal, with high costs in terms of health care, which increase in severe asthma (affecting about 4% of children).

Pharmacological treatment of asthma is mainly based on the use of corticosteroids to control inflammation, but current knowledge about the various cellular and clinical phenotypes, allows certain therapeutic nuances in order to improve the control of this disease. In atopic children with severe asthma and 6 or more years of age, Omalizumab, a recombinant

humanized monoclonal antibody, may be used, allowing the achievement of asthma control in difficult situations.

Conclusions

Despite all the available information and pharmacological advances, asthma remains underdiagnosed, undertreated and poorly controlled in many cases. It is important to encourage adherence to therapy and to establish strategies to achieve asthma control, so that it doesn't disturb the child's daily activities. Inhaled corticosteroids are currently the most potent and effective therapy for the control of persistent asthma, and they should be administered daily. When asthma remains poorly controlled despite treatment with high doses of inhaled corticosteroids, in diagnosed atopic patients, it is possible to add the Omalizumab to current therapy, with good clinical results . It would be important to study the long-term safety of this drug, and its impact on the future of children, particularly in terms of cost-benefit.

Keywords

Asthma, severe, children, pathophysiology, treatment, Omalizumab.

1. Introdução

A asma é uma doença inflamatória crónica das vias aéreas (2, 17, 26, 27, 30, 42, 48, 54, 59, 68, 69, 72, 83), associada a hiper-reatividade brônquica (59, 83), que promove episódios recorrentes de dispneia, pieira, sensação de opressão torácica e tosse (2, 30), particularmente nocturna e nas primeiras horas da manhã (30, 54, 58, 59). Estas manifestações traduzem uma obstrução variável ao fluxo respiratório, que pode ser parcial ou completamente revertida, espontaneamente ou com terapêutica específica (54, 68, 72).

Sendo a doença crónica mais comum na infância (2, 48, 59, 83), apresenta uma morbidade significativa, avaliada a nível de absentismo escolar, recorrência ao Serviço de Urgência e internamento hospitalar (11, 59, 83). Na maior parte das crianças asmáticas, com idade superior a 3 anos (2, 57), a sensibilização a alérgenos específicos é um dos factores de risco mais importantes para o desenvolvimento de asma (59).

A maioria dos estudos epidemiológicos longitudinais sugere que a asma infantil é caracterizada por uma heterogeneidade inflamatória (2, 26, 35, 57, 82), com diferentes fenótipos e expressão clínica, que dependem da idade, do sexo, dos antecedentes genéticos e da exposição ambiental (79), mas que seguem uma via comum, caracterizada por quadros recorrentes de obstrução da via aérea (57).

Nas crianças, o fenótipo asmático é fortemente influenciado pela idade e pela severidade da doença (2, 36). Em lactentes (0-2 anos), a persistência dos sintomas é um indicador major de severidade (2). Os perfis evolutivos de crianças com sibilância foram discutivelmente (7, 57) identificados como fenótipos de asma infantil (57). Os padrões de sibilância actualmente são 4: sibilância transitória, sibilância não atópica, asma persistente e sibilância severa intermitente (2, 57). Não é possível prever a evolução destes padrões de sibilância, até que a criança atinja os 10-12 anos (28). Neste sentido, o Guia PRACTALL para o diagnóstico e tratamento da asma infantil (2), definiu 4 fenótipos clínicos nas crianças com

idade superior a 2 anos, baseados na observação de determinados factores ambientais relacionados com o surgimento ou com o desenvolvimento de asma (2). Esses fenótipos são: a asma induzida por vírus, a asma induzida pelo exercício, a asma induzida por alérgenos e a asma não resolvida(2).

Tem sido alvo de debate a existência de um verdadeiro fenótipo identificado como “asma grave” nas crianças (26). Anne M. Fitzpatrick et al. concluiu que existe um subgrupo de crianças com asma grave que apresenta extrema morbidade e características clínicas identificáveis em idade muito precoce (26).

O espectro clínico da asma é altamente variável e existem diferentes padrões celulares, mas a presença de inflamação da via aérea é uma característica permanente (3, 30). Os fenótipos inflamatórios da asma baseiam-se na proporção de neutrófilos e eosinófilos existente na expectoração (35). Segundo esta categorização a nível celular, os subtipos de asma existentes são: asma eosinofílica com aumento dos eosinófilos superior a 3%; asma neutrofílica com aumento dos neutrófilos superior a 61%; asma granulocítica mista, na qual existe um aumento de eosinófilos e neutrófilos; asma paucicelular, onde o número de elementos celulares está dentro dos parâmetros considerados normais (35). Segundo o autor Xiao Yan He et al., (35) as crianças com asma crónica apresentam na maioria 2 fenótipos inflamatórios: asma eosinofílica (37%), e asma paucicelular (46%). A asma neutrofílica é menos comum na asma crónica estável (3%) (35). Crianças com fenótipo eosinofílico apresentam asma mais grave, com nível mais elevado de atopia, redução da função pulmonar e níveis aumentados de hiper-reatividade brônquica, relativamente a crianças com asma paucicelular (1). Existem evidências de que o fenótipo eosinofílico pode estar associado a um risco mais elevado de condições clínicas adversas (35).

Nas crianças com asma grave, existe uma obstrução brônquica precoce (82), que promove alterações estruturais da via aérea (82).

Nas crianças com asma grave e com obstrução brônquica não reversível, apesar do uso de terapêutica adequada, existe uma associação entre a persistência de eosinófilos e neutrófilos na via aérea e a persistência de sintomas (82). A intervenção terapêutica precoce poderá otimizar o crescimento pulmonar e o desenvolvimento imunológico, e minimizar a persistência e severidade da asma (2, 27, 30, 48, 57).

2. Epidemiologia

A asma e as doenças mediadas por IgE apresentam uma prevalência crescente a nível mundial (20, 58, 79). O aumento da prevalência de asma foi associado a um aumento da sensibilização atópica e é paralelo ao aumento de outras perturbações alérgicas como o eczema e a rinite (18, 79). Dados do CDC (Centers for Disease Control) mostraram que a prevalência de asma nos EUA aumentou desde o início dos anos 80 até meados de 1990 (69). De 2001 a 2009, a prevalência da asma ajustada à idade aumentou de 7.3 para 8.2%. O Global Initiative for Asthma (GINA) resumizou dados de ambos os estudos ISAAC (International Study for Asthma and Allergies in Children) e ECRHS (European Community Respiratory Health Survey) no relatório “Global Burden of Asthma”, e afirmou que actualmente existem cerca de 300 milhões de asmáticos, estimando que para 2025 o número ascenda para 400 milhões de asmáticos (30).

A elevada prevalência de asma infantil na Europa constitui um fardo para as crianças, suas famílias e para a sociedade (72). Em Portugal, a asma afecta 1 milhão de pessoas (54), com uma prevalência de 10% nas crianças, estimando-se uma prevalência de 3 a 4% de crianças asmáticas com formas persistentes moderadas a graves, portanto em risco acrescido de agudização (54).

Segundo o estudo ISAAC, a prevalência da asma em idade escolar varia de 2-30% (29). Portugal terá uma posição intermédia, existindo prevalências mais elevadas no Reino Unido,

Nova Zelândia e Austrália, possivelmente devido a factores genéticos, e números mais reduzidos na Europa Oriental, China e Indonésia (29, 79).

Um estudo de coorte reportou que a prevalência de asma grave numa população de crianças de 10 anos de idade era 4.5% entre crianças asmáticas, usando como definição a asma mal controlada apesar da administração de 800 µg de budesonide, com uso concomitante de agonista β₂ de acção longa ou anti-leucotrieno (36).

Se a asma infantil é mais prevalente em rapazes do que em raparigas (23), na adolescência, há uma maior incidência de asma entre raparigas (79).

Os custos na comunidade europeia com esta patologia, em crianças com menos de 15 anos, são cerca de 3 biliões de euros, correspondendo a um custo médio anual por cada criança asmática de cerca de 613 euros (29).

Apesar da mortalidade por asma em idade pediátrica ser rara, aproximadamente metade dos internamentos por asma ocorre em populações com idade inferior a 19 anos, sendo a taxa nacional de 62.9 por 100.000 jovens (54). No nosso país, as crianças fazem parte do grupo de doentes com asma menos controlada (54).

Em estudos realizados nos EUA, a asma surgia como mais prevalente e mais severa entre crianças de raça negra (17). A influência do factor racial foi notória relativamente à mortalidade, tendo os indivíduos de raça negra uma taxa de mortalidade por asma 3 vezes superior aos de raça caucasiana. Contudo, outros factores poderão influenciar estes números, como o estatuto socioeconómico e o menor acesso a cuidados de saúde (29).

3. Factores de risco e comorbilidades para a asma grave

A asma evidencia uma forte relação gene-ambiente (2, 30, 79), e engloba um leque de fenótipos heterogêneos (26) que diferem na sua apresentação, etiologia e fisiopatologia (79). Os factores de risco para cada fenótipo asmático incluem factores genéticos, ambientais e factores ligados ao hospedeiro (79). Apesar de ser comum existir uma história familiar, esta não é suficiente nem necessária para o desenvolvimento desta patologia (79). Na tabela 1 estão descritos os factores que influenciam o desenvolvimento e expressão da asma.

Factores que influenciam o desenvolvimento e expressão da asma:

- **Factores ligados ao hospedeiro**
 - Genes
 - Obesidade
 - Sexo
- **Factores ambientais:**
 - Alergénios
 - A) Interiores: ácaros domésticos, animais com pêlo, alergénio da barata, fungos, bolores e leveduras
 - B) Exteriores: pólenes, fungos, bolores e leveduras
 - Infecções virais
 - Fumo de tabaco
 - Poluição interior/exterior
 - Nutrição

Tabela 1: Factores que influenciam o desenvolvimento e expressão da asma (adaptado de (30)).

3.1. Genes

Existem poucos estudos genéticos sobre os diferentes fenótipos da severidade da asma (36), tendo sido associados à asma grave os genes que codificam o receptor da IL-4, o factor de necrose tumoral (TNF), o gene PHF11 e a cortactina (CTTN) (36).

3.2. Atopia

Dados recentes sugerem que a prevalência de doença atópica em doentes com asma grave ronda os 90% (18, 51). Na asma persistente grave existe uma IgE total aumentada, facto que está associado a uma maior probabilidade de redução da função respiratória e internamento hospitalar por exacerbações (49, 83). O risco de asma crónica grave aumenta com a hipersensibilidade múltipla e com os níveis elevados de IgE (49). Em pacientes asmáticos, a coexistência de rinite leva a um prognóstico mais fraco, já que a rinite se associa a asma mais grave (36, 38, 39, 44).

A asma e a rinite alérgicas possuem mecanismos patogénicos e agentes desencadeantes comuns, e consideram-se componentes de uma única condição inflamatória mediada por IgE (38, 40). Este facto é evidenciado pela presença de células inflamatórias e mediadores semelhantes no trato respiratório superior e inferior (17, 40). Estudos epidemiológicos estimam que 60-80% dos doentes asmáticos possuem também rinite, e 20-40% dos que têm rinite também apresentam asma (38, 40).

A dermatite atópica é uma doença cutânea inflamatória crónica, que frequentemente precede a ocorrência de asma, rinite alérgica e alergia alimentar, conhecida como marcha atópica (73). A alergia alimentar é o maior factor de risco para asma infantil com risco de vida (72), e sabe-se que existe uma elevada prevalência de alergia alimentar na asma grave (12). A hipersensibilidade a alergénios perenes também foi associada a maior gravidade da asma (18).

Os estudos Inner City Asthma e Childhood Asthma Management Program confirmaram que a sensibilização e exposição a ácaros domésticos, bolores interiores e animais domésticos são variáveis independentes de mau prognóstico na asma (51). A exposição alergénica a um nível insuficiente para provocar exacerbações, provoca aumento da inflamação da via aérea, da reactividade brônquica (17) e da resistência aos corticosteróides(36) via mecanismos dependentes da interleucina-2 (IL-2) e IL-4 (13) (por exemplo, uma baixa exposição aos alergénios de gato presentes na roupa dos colegas de escola é suficiente para provocar uma deterioração da asma (13)). A hipersensibilidade aos alergénios de animais domésticos e da barata pode ser um marcador de elevada morbilidade (13). Nas crianças com asma grave, parece razoável minimizar a exposição a alergénios ambientais (13).

3.3. Exposição ao fumo de tabaco

Vários estudos sugerem que os hábitos tabágicos nos adultos levam à resistência aos corticosteróides (13), e provavelmente a exposição passiva provoca o mesmo efeito (13, 36). A exposição ao fumo é comum em crianças asmáticas (13). Numa série de visitas domiciliárias realizadas pelo autor Andrew Bush et al. (13) a crianças com asma problemática, 25% das crianças com asma grave problemática eram expostas a fumo de tabaco. Há estudos que demonstram uma diminuição da gravidade da asma quando há interrupção dos hábitos tabágicos pelos pais (13, 17, 30).

3.4. Factores psicossociais

É reconhecida a importância do stress crónico e agudo como precipitante de exacerbações asmáticas (2, 17, 30, 36). O stress crónico (2) aumenta o risco de exacerbações especialmente em crianças com asma lábil (30). Uma meta-análise sobre o ajuste comportamental em crianças sugeriu que o aumento da severidade da asma estava associado a

perturbações comportamentais (72). O facto de se tratar de um problema de “causa-efeito” permanece incerto, particularmente se a persistência dos sintomas apesar de tratamento agressivo resulta em morbidade psicológica, ou se a morbidade psicológica pré-existente torna difícil o controlo da asma (13, 72). Há escassa evidência do benefício das intervenções psicológicas na asma problemática (72). Um pequeno estudo que tinha como alvo a depressão, demonstrou uma redução no uso de corticóides orais com a intervenção psiquiátrica (72), e um estudo observacional em crianças asmáticas de “alto risco” sugeriu um potencial benefício das consultas psiquiátricas na melhoria dos sintomas e na adesão à terapêutica (72).

3.5. Infecções respiratórias

As infecções respiratórias de causa viral (79) são o agente precipitante mais comum (22, 36) de asma nas crianças (2, 17). São o único agente desencadeante de tosse e sibilância em muitas crianças, e podem exacerbar a asma (2, 17, 30), particularmente em crianças com idade inferior a 10 anos (17). Os rinovírus são responsáveis pela maioria das exacerbações asmáticas (79), e o Vírus Sincicial Respiratório (VSR) é uma causa comum de sintomas respiratórios severos em crianças (2, 17, 30). Infecções por VSR suficientemente severas, com necessidade de internamento, podem ser um factor de risco para o desenvolvimento de asma crónica (7, 17).

Infecções respiratórias severas estão associadas a asma persistente na infância (79), e infecções recorrentes podem agravar os sintomas asmáticos (2).

3.6. Fraca adesão à terapêutica

Nas crianças com asma grave, existe frequentemente uma má adesão à terapêutica (13, 36), sendo esta a causa mais frequente de sintomas contínuos (36). A capacidade técnica em utilizar os inaladores é fraca, mesmo com instruções em unidades especializadas (13). No estudo realizado por Andrew Bush e Sejal Saglani, a má técnica contribuiu para um pobre controlo em cerca de metade dos pacientes (13).

3.7. Obesidade

Existem dados epidemiológicos consistentes que confirmam uma relação entre a obesidade e a asma em crianças e adolescentes (31). Apesar das interações entre a obesidade e a asma serem complexas (13, 39), a primeira foi associada à persistência e severidade da segunda (17, 30, 39, 68), podendo ser um factor importante na asma de difícil tratamento (22). Verificou-se um nível elevado de citocinas inflamatórias em doentes obesos, com níveis mais altos observados entre doentes obesos e asmáticos (22), e o excesso de peso está associado a uma diminuição da qualidade de vida da criança (22, 30).

Uma meta-análise recente sugeriu que a perda de peso pode reduzir os sintomas da asma em adultos (31), mas a reversibilidade da asma em crianças permanece por esclarecer (31). Ainda, se por um lado a obesidade pode causar resistência aos corticosteróides (12, 13, 30), o tratamento da asma pode contribuir para a obesidade (corticóides orais, imobilidade) (13). Segundo Andrew Bush e Sejal Saglani (13), é necessário um cuidado particular no controlo de crianças obesas com sintomas respiratórios, sendo a perda de peso sempre benéfica, mas difícil de atingir (13, 17, 39).

3.8. Rinossinusite

Existem evidências consideráveis sobre a relação entre as vias aéreas superiores e inferiores levando ao conceito da via aérea como um *continuum* (17, 30, 44). Vários estudos suportam a associação entre rinite alérgica e asma (17, 36, 67). A rinite precede a asma frequentemente, e é um factor de risco para o desenvolvimento desta patologia, estando associada ao aumento da severidade da asma (30, 39, 44, 67). O estudo ISAAC (78) revelou que a comorbilidade entre asma e rinite pode alcançar os 80% (67). A rinite moderada/grave é um factor preditivo para o recurso a serviços de urgência bem como para a presença de asma não controlada (39). A gravidade da rinite está positivamente correlacionada com a gravidade da asma, e inversamente correlacionada com a qualidade de vida do doente (39).

As doenças das vias aéreas superiores deterioram a qualidade de vida e devem ser medicadas adequadamente (13). O tratamento da rinossinusite concomitante com corticosteróides intranasais é um factor de alívio (17, 30) na asma grave em adultos, mostrando uma diminuição no NO e no H₂O₂ exalados (17), porém não é claro se o tratamento semelhante em crianças será eficaz (12, 13).

3.9. Disfunção respiratória

A disfunção das cordas vocais e outras formas de disfunção respiratória são comuns em asmáticos (13). Na investigação realizada por Andrew Bush e Sejal Saglani, 15% das crianças estudadas apresentavam disfunção respiratória, incluindo hiperventilação e disfunção das cordas vocais (13). Pacientes com asma instável e apneia do sono demonstram melhorias quando tratados com CPAP (“continuous positive airway pressure”) (17).

3.10. Refluxo gatro-esofágico

Os sintomas de refluxo gastro-esofágico são comuns em crianças asmáticas (12, 17, 30), e podem contribuir para a asma noturna (17). 25-80% das crianças com doença respiratória crónica apresentam refluxo concomitante (36). A evidência de que o refluxo provoca asma e que o tratamento do refluxo melhora a asma é escassa (13), sendo que o tratamento do refluxo assintomático na criança com asma grave é raramente benéfico (12, 13, 17, 30, 36). Contudo, é apropriado excluir esta comorbilidade, porque, em raras ocasiões, os doentes podem melhorar com terapêutica anti-refluxo (13, 17). O tratamento do refluxo sintomático com Inibidor da Bomba de Protões pode reduzir os sintomas noturnos, reduzir as exacerbações asmáticas e melhorar a qualidade de vida do doente (13, 17, 30, 36).

4. Fisiopatologia

A asma está associada a uma resposta imunitária mediada por linfócitos Th2, resposta associada também a condições de atopia (74). A exposição repetida ao mesmo antigénio promove expansão das células Th2 sensibilizadas e dos seus produtos, especialmente as IL-3, IL-4, IL-5, IL-9 e IL-13 (74, 83), que irão promover alterações na população e na função das células estruturais das vias aéreas, através de mecanismos como a atracção e activação de eosinófilos e produção de IgE pelos plasmócitos (74, 83). A IgE liga-se pela região Fc a receptores de superfície celular de alta afinidade FcεRI, presentes principalmente em mastócitos e basófilos (21, 46, 83). A semi-vida do complexo IgE-basófilos é de cerca de 10 dias (83). A produção de IgE vai conduzir à desgranulação e libertação de mediadores inflamatórios (histamina e leucotrienos) que irão provocar bronco-espasmo, edema e hipersecreção mucosa (74, 83).

As alterações na apoptose estão envolvidas em muitas doenças inflamatórias, incluindo a asma, conduzindo a uma inflamação prolongada e a efeitos adversos relacionados com a

actividade imunocelular (1). Está demonstrado que existe uma redução na fagocitose realizada pelos macrófagos alveolares (12), acompanhada pelo aumento da apoptose dos mesmos (25).

O potencial papel do TGF β 1 na patogénese da asma foi revisto recentemente, mas permanece controverso (37, 50). Este factor é secretado pelo epitélio respiratório, fibroblastos, células endoteliais e pelas células do músculo liso vascular, e apresenta actividade pró-apoptótica e fibrogénica (1). Alguns estudos realizados evidenciaram um aumento da expressão do TGF β 1 em asmáticos, enquanto outros evidenciaram que a sua expressão está desregulada na asma (1). Contudo, no estudo conduzido por Abdulmir et al., em 2009, os autores sugerem que o TGF β 1 não apresenta grande associação com a excessiva reacção inflamatória existente nos pacientes com asma grave, podendo ser importante na iniciação da inflamação orientada por alérgenos nos doentes com asma ligeira (1). Além disso, o TGF β 1 apresenta uma relação inversa relativamente aos níveis de IL-4 e IgE na asma leve, sugerindo que exerce uma resposta inflamatória de baixo grau, benéfica e controlada (1).

Outro factor relacionado com doenças pulmonares é o factor nuclear kappa-B (NF κ B), que promove a expressão de genes pró-inflamatórios, conduzindo à síntese de citocinas, moléculas de adesão, factores de crescimento e enzimas que inibem a apoptose celular e induzem inflamação (1). O NF κ B apresenta um importante papel na perpetuação da inflamação brônquica na asma grave, podendo induzir a apoptose via Bcl-2 (1).

Na asma, a interleucina-4 (IL-4) tem um importante papel na indução da síntese de IgE e na estimulação de plasmócitos (1). Acredita-se que a IL-4 e a IgE sejam responsáveis pelas exacerbações asmáticas após exposição alérgica (1). Segundo Abdulmir et al., os factores mais relevantes na asma ligeira são o TGF β 1, a IL-4 e a IgE (1), enquanto na asma grave, o NF κ B, o Bcl-2, a IL-10, IL-12, o IFN- γ (12) e com menor influência o TGF β 1, apresentam maior importância (1).

Fisiologicamente ocorre diminuição do fluxo respiratório, causada maioritariamente pela bronco-constricção, mas também pelo edema das vias aéreas, congestão vascular e obstrução do lúmen brônquico pelo exsudato mucoso (69). Os componentes que definem a obstrução ao fluxo aéreo são a inflamação da via aérea, a bronco-constricção reversível e a hiper-reatividade brônquica a uma variedade de estímulos (69).

A inflamação crónica (17, 30, 69) é um componente importante da doença, mesmo em doentes com asma ligeira (69). Células inflamatórias como neutrófilos, eosinófilos, linfócitos e mastócitos são abundantes nos pulmões de asmáticos (17, 30, 69), bem como múltiplas citocinas e leucotrienos. Os anticorpos IgE também se relacionam com a progressão da doença (69).

Na asma grave, a resposta inflamatória exagerada está associada à diminuição de glutatião (69) na sua forma reduzida (GSH), existindo níveis significativos de glutatião na sua forma oxidada (GSSG) (12). Existe um nível significativo de stress nitroxidativo na via aérea de crianças com asma grave (12).

Por fim, a hiper-reatividade brônquica é uma característica essencial da asma e constitui uma medida da sua severidade (2, 17, 30, 69). É definida como o grau de bronco-constricção que ocorre em resposta a estímulos não específicos, como a metacolina, o ar frio ou a histamina (69).

Todas estas alterações levam à redução do VEF₁ (volume expiratório forçado no 1º segundo), da relação VEF₁/ CVF (capacidade vital forçada) e do PFE (pico de fluxo expiratório), e aumentam a resistência das vias aéreas (23, 69). Contudo, nas crianças com asma grave, é possível existir valores de VEF₁ relativamente normais, quando em fase mais estável (35).

O encerramento precoce das vias aéreas periféricas provoca hiperinsuflação pulmonar e aumenta o volume residual, principalmente quando ocorre uma exacerbação (23, 69).

Na asma mais grave, a baixa ventilação e o fluxo sanguíneo elevado provocam uma desproporção de ventilação/perfusão e hiperémia brônquica (23, 69). É raro surgir insuficiência respiratória, mesmo em casos de asma grave, e a PaCO₂ geralmente encontra-se reduzida devido ao aumento da ventilação (23).

4.1. Remodelação da via aérea e gravidade da asma

Os ciclos inflamatórios recorrentes a nível das vias respiratórias irão lesar estas estruturas, com a possibilidade de provocar alterações estruturais (*remodeling*) das vias aéreas (1, 24, 39), com promoção da angiogénese, proliferação das células do músculo liso brônquico, hiperplasia de células produtoras de muco e alterações da matriz extracelular, inclusive deposição de colagénio na membrana basal (39, 69, 74, 82).

Pensa-se que a hiperplasia e a hipertrofia do músculo liso possam apresentar uma relação com os cisteinil-leucotrienos (48). Os leucotrienos (LTC₄, LTD₄ e LTE₄) formam-se a partir da 5-lipooxigenase, sendo metabolitos do ácido araquidónico (5, 48). Estudos *in vitro* sugerem que os leucotrienos promovem a mitogénese do músculo liso (48). Alguns estudos averiguaram o efeito do LTD₄ nas células de músculo liso humano e descobriram que o LTD₄ isolado não tem efeito na síntese de DNA, mas quando combinado com o factor de crescimento epidérmico, aumenta a proliferação e o crescimento das células musculares lisas (48). Isto sugere que os leucotrienos têm um papel importante no *remodeling* da via aérea, particularmente na hipertrofia do músculo liso de pacientes asmáticos, para além dos seus efeitos broncoconstritores, inflamatórios e promotores da secreção de muco (5, 48).

Em pacientes com asma refractária pode existir aumento das células Th1 e dos linfócitos CD8, bem como aumento da expressão do TNF- α (23). Em pacientes com asma fatal é possível observar alterações patológicas pronunciadas nos brônquios segmentares e subsegmentares, com envolvimento das pequenas vias aéreas, poupando geralmente os

bronquíolos (69). No estudo dirigido por Tillie-Leblond et al., foi demonstrado que num grupo de crianças com asma grave e mal controlada, os pacientes que apresentavam um padrão obstrutivo persistente evidenciavam mais alterações estruturais, como por exemplo uma hipertrofia do músculo liso, aumento da expressão de MLCK (miosina cinase), redução do espaço entre o músculo liso e a membrana basal, bem como aumento do número de vasos sanguíneos na mucosa brônquica (82).

Pensa-se que na asma grave, a inflamação crónica (mediada por eosinófilos, neutrófilos, linfócitos, citocinas e leucotrienos) poderá iniciar o ciclo de lesão/reparação tecidual (82). O facto das alterações estruturais, particularmente a nível do músculo liso e da angiogénese, se correlacionarem com as alterações na função respiratória e serem fracamente reversíveis com corticosteróides inalados, representa um enorme desafio terapêutico (82).

5. Diagnóstico

O diagnóstico da asma é essencialmente clínico (68, 72). A inexistência de uma definição “gold standard” significa que não é possível realizar recomendações baseadas na evidência sobre o diagnóstico da asma (2, 72). Frequentemente, o diagnóstico só é possível a partir de um *follow-up* longo, considerações sobre diagnósticos diferenciais e pela observação da resposta da criança a broncodilatadores ou a corticosteróides (2).

São comuns a todas as definições a presença de sintomas, a obstrução variável ao fluxo respiratório, a hiper-reatividade brônquica e a inflamação da via aérea (68, 72).

O diagnóstico em crianças com idade inferior a 5 anos pode ser difícil porque a sibilância e a tosse são sintomas comuns em crianças não asmáticas, particularmente naquelas com idade inferior a 3 anos (30, 59).

O diagnóstico da asma na criança baseia-se no reconhecimento de um padrão característico de sinais e sintomas respiratórios episódicos, na ausência de uma explicação

alternativa para os mesmos (72), devendo ser ponderado este diagnóstico em todas as crianças com sibilância recorrente e episódios de tosse (2, 17, 30, 68).

Para estabelecer o diagnóstico de asma na criança, é necessário um processo de colheita da história clínica (2, 68, 72) com enfoque na frequência e severidade dos sintomas, história familiar de asma e atopia, e exposição a factores ambientais como alérgenos e fumo de tabaco (30, 68). A presença de atopia fornece apoio adicional, devido ao facto da sensibilização alérgica precoce aumentar a probabilidade de uma criança com sibilância desenvolver asma (59), e devido ao facto do risco de asma grave aumentar com sensibilizações múltiplas e níveis elevados de IgE (30, 49). Deve ser discutido o padrão sintomatológico nos últimos 3-4 meses, com realce dos sintomas nas 2 semanas precedentes(2).

A asma infantil causa sintomas recorrentes como sibilância, tosse, dispneia e sensação de opressão torácica (2, 68, 72). Existem várias causas de sibilância na criança, e são reconhecidos vários padrões (fenótipos), atribuídos anteriormente ao diagnóstico de asma (68, 72). O padrão de sintomas da criança pode sofrer alterações durante o seu crescimento (72).

O padrão clínico mais comum, especialmente em crianças de idade pré-escolar e lactentes é caracterizado por episódios de sibilância, tosse e dispneia, associados a infecção viral das vias aéreas superiores, sem sintomas persistentes (72). A maioria destas crianças irá apresentar uma remissão do quadro quando atingir a idade escolar. Uma minoria das crianças que apresentam sibilância com infecções virais irá desenvolver sibilância com outros agentes precipitantes, com sintomas entre as exacerbações (72).

As seguintes categorias de sintomas são altamente sugestivas de asma: episódios frequentes de pieira (mais que uma vez por mês), tosse ou pieira induzida por actividade física, tosse nocturna não associada a infecções virais, pieira sem variabilidade sazonal e sintomas que persistem além dos 3 anos de idade (30).

O exame físico de uma criança asmática é geralmente normal, quando realizado fora das exacerbações (68). Achados anormais podem sugerir doença severa, controlo sub-ótimo ou condições atópicas associadas (68). As alterações encontradas no exame objectivo incluem: alargamento do diâmetro ântero-posterior do tórax, devido à retenção de ar, sibilos na auscultação, aumento da fase expiratória, tosse seca, sinais de rinite, conjuntivite ou sinusite (rinorreia, inflamação da mucosa nasal), halitose (devida à respiração bucal), prega nasal, eczema e pólipos nasais (68).

Para auxiliar o diagnóstico, é possível recorrer a ensaios terapêuticos com broncodilatadores de acção curta e glucocorticóides inalados durante 8-12 semanas (59).

Uma melhoria clínica durante o tratamento, seguida de agravamento após a cessação terapêutica apoia o diagnóstico (59). Um aumento significativo do VEF₁ (>12%) ou do PFE (pico de fluxo expiratório) após broncodilatador indica uma obstrução reversível ao fluxo respiratório, e apoia o diagnóstico de asma (13, 17, 72).

A sensibilização alérgica deve ser avaliada por meio de testes cutâneos de hipersensibilidade imediata (prick-test) e por RAST (radioallergosorbent test) (2, 17, 49, 59). Os resultados podem ser discordantes, e por isso, ambos os testes devem ser realizados, tendo a sua positividade grande importância na asma grave (49), pela associação com a atopia (2, 49), e dado que, na asma fatal, os alérgenos foram associados à causa de morte (49).

A radiografia do tórax pode evidenciar alterações estruturais das vias aéreas ou sugerir outro diagnóstico (17, 30, 59, 68), estando indicada apenas na asma grave (30). As Provas de Função Respiratória e de provocação brônquica têm pouca relevância no diagnóstico em crianças com idade igual ou inferior a 5 anos, dada a sua dificuldade em realizar manobras expiratórias eficazes (59, 72). Nestas crianças, é possível recorrer a outros testes, como a resistência específica das vias aéreas (sRaw), oscilometria de impulso, e medições do volume residual (72).

Segundo a British Thoracic Society, o papel da bronco-provocação é incerto (72). Andrew Bush et al., defende que a bronco-provocação pode ser útil no caso de haver uma espirometria negativa numa criança com sintomas severos (13). Neste caso, uma bronco-provocação negativa torna o diagnóstico de asma pouco provável (13).

A associação entre a hiper-reatividade brônquica e a asma grave foi recentemente confirmada, com uma especificidade de 90%, pela diminuição de 20% do VEF₁ com uma dose de metacolina inferior a 0.2 µmol (49).

Nas crianças com idade igual ou superior a 5 anos é recomendado realizar espirometria (2, 17, 30, 49, 70, 72) como método auxiliar de diagnóstico, uma vez que demonstra a existência de obstrução ao fluxo aéreo e sua reversibilidade (30). Contudo, a espirometria é fraca na discriminação da severidade da asma (13). Como as crianças com asma grave podem apresentar um valor de VEF₁ normal, as taxas de fluxo médio expiratório pós-broncodilatador, como o Fluxo Expiratório Forçado a 25-75% da capacidade vital forçada (FEF₂₅₋₇₅), o FEF₅₀, ou a taxa VEF₁/capacidade vital forçada, podem ser mais sensíveis no diagnóstico da asma grave (49). No entanto, muitas crianças com asma grave, resistente à terapêutica, podem apresentar espirometrias normais nos períodos assintomáticos (49).

A inflamação eosinofílica deve avaliar-se de modo não invasivo, por meio da expectoração induzida, através da contagem de eosinófilos no sangue periférico (2) ou pela avaliação das concentrações de óxido nítrico exalado, mesmo em crianças pequenas (36, 44, 49, 72). Uma contagem eosinofílica elevada na expectoração induzida está associada a maior obstrução da via aérea, maior severidade da asma e atopia (72). A fracção de NO exalado (FE_{NO}) pode prever os níveis de eosinófilos presentes no lavado bronco-alveolar, e pode identificar inflamação eosinofílica persistente em crianças com asma problemática resistente aos corticosteróides (49).

A avaliação do ar exalado condensado é exequível em crianças, mesmo durante exacerbações (49). Foi demonstrado recentemente um aumento de 8-isoprastano no ar exalado de crianças com asma grave problemática, sugerindo que o stress oxidativo poderá ter um papel neste fenótipo de asma (49). Actualmente, existe pouca evidência sobre o papel dos marcadores de inflamação eosinofílica no diagnóstico da asma infantil (49, 72). Estes marcadores podem ter um papel na avaliação da severidade da doença ou na resposta ao tratamento (72).

A broncoscopia (13, 44, 49) com lavado bronco-alveolar, biópsia endobrônquica e “brushing” é realizada em crianças com asma grave problemática, com fins de diagnóstico de anormalidades estruturais, permitindo a identificação de *remodeling* e inflamação, particularmente na via aérea proximal (49).

Na tabela 2 encontram-se resumidos os principais critérios para diagnóstico (clínico e funcional) e os exames auxiliares de diagnóstico (EAD) na asma.

Diagnóstico da asma e principais EAD		
Diagnóstico clínico		
- Sintomas: dispneia, pieira, tosse, sensação de opressão torácica (Episódios de sintomas após exposição alérgica, com variabilidade sazonal, história familiar de asma e doença atópica também auxiliam o diagnóstico).		
- Exame Objectivo: sibilos auscultatórios; em exacerbações severas, os sibilos podem estar ausentes e pode existir cianose, taquicardia, hiperinsuflação e tiragem.		
Diagnóstico funcional		
- Redução do VEF ₁ , da relação VEF ₁ /CVF e do PFE.		
- A razão VEF ₁ / CVF é normalmente superior a 0.80, por vezes > 0.90 em crianças. Valores inferiores sugerem limitação do fluxo aéreo.		
- Aumento do volume residual.		
Principais EAD na asma/asma grave		
EAD	Asma	Asma grave
Espirometria	++	++
Radiografia do tórax		++
Bronco-provocação	++	(se não houver CI funcional)
Resistência específica das vias aéreas, oscilometria de impulso, medições do volume residual	Importantes em crianças com idade inferior a 5 anos	
Avaliação da inflamação eosinofílica	+	++
FE _{NO}	+	++
Ar exalado condensado	+	++
Broncoscopia com LBA		++

EAD: exames auxiliares de diagnóstico; LBA: lavado bronco-alveolar; CI: contra-indicação.

Tabela 2: Principais critérios de diagnóstico e exames auxiliares de diagnóstico na asma/asma grave (adaptado de (23, 30)).

É importante não esquecer que, em doentes com asma tratada como grave, devem ser excluídas patologias diferenciais, como se listam de seguida (Tabela 3):

1. Fibrose quística
2. Discinésia ciliar primária
3. Infecções recorrentes do trato respiratório inferior
4. Bronquiolite obliterativa
5. Aspiração de corpo estranho
6. Rinossinusite crónica
7. Refluxo gastroesofágico
8. Tuberculose
9. Fístula tráqueoesofágica
10. Doença cardíaca congénita
11. Doença pulmonar crónica

Tabela 3: Diagnósticos diferenciais na asma (adaptado de (12, 30, 59)).

O diagnóstico da asma na infância é desafiante, devendo basear-se na avaliação clínica, sintomatológica e no exame físico. Um início de sintomas no período neo-natal, associados a episódios eméticos ou a sinais focais a nível pulmonar ou cardíaco sugere outro diagnóstico e requer investigação subsequente (30).

6. Classificação

Segundo a GINA (30), a asma é classificada quanto ao seu nível de controlo, que pode ser definido de variadas formas. A avaliação do controlo da asma deve incluir não apenas o controlo das manifestações clínicas (sintomas, despertares nocturnos, uso de medicação de alívio, limitação da actividade, função respiratória), mas também o controlo de riscos futuros para o paciente, como as exacerbações, o declínio da função pulmonar e os efeitos adversos do tratamento (30).

Na tabela 4 estão descritas as características mais relevantes para a avaliação do controlo da asma.

Níveis de controlo da asma

a. Avaliação do controlo clínico nas últimas 4 semanas			
Características	Controlada (todos os seguintes)	Parcialmente controlada (qualquer presente)	Não controlada
Sintomas diurnos	Nenhum ou ≤ 2 vezes/semana	>2 vezes/semana	≥ 3 características da asma parcialmente controlada, presentes em qualquer semana ^a
Limitação de actividades	Nenhuma	Qualquer	
Sintomas nocturnos	Nenhum	Qualquer	
Necessidade de medicação de alívio	Nenhuma ou ≤ 2 vezes/semana	>2 vezes/semana	
Função respiratória (VEF₁^b ou PFE^c)	Normal	$<80\%$ do melhor valor pessoal	
Avaliação do risco futuro			
b. Avaliação do Risco Futuro (risco de complicações)			
Exacerbações frequentes no último ano ^d , internamentos por asma, VEF ₁ baixo / declínio rápido da função respiratória, exposição a fumo de tabaco, doses elevadas de medicação / risco de efeitos secundários.			

a Por definição, uma agudização, em qualquer semana, identifica asma não controlada.

b VEF₁: *volume expiratório forçado no 1º segundo*

c PFE: *pico de fluxo expiratório*

d Qualquer agudização exige revisão do tratamento de manutenção.

Tabela 4: Níveis de controlo da asma (adaptado de (54)).

A severidade da asma engloba a severidade da doença subjacente e a sua resposta ao tratamento (30). Apesar da maior parte das crianças asmáticas responder bem à terapêutica com doses seguras de corticosteróides inalados (14, 36), existem crianças que parecem não responder à terapêutica standard e que evidenciam morbilidade e mortalidade consideráveis(14, 36).

A gravidade da asma não tem uma definição uniforme, e vários grupos têm tentado reproduzir uma definição universalmente aceite.

A asma grave foi definida pela OMS como: asma não controlada que pode resultar em frequentes exacerbações severas e/ou reacções adversas a medicamentos e ou/morbilidade crónica (inclusive redução da função respiratória ou redução do crescimento pulmonar em crianças) (12, 14).

Segundo a OMS, a asma grave inclui 3 grupos com diferentes desafios inerentes: asma grave não tratada (por falência diagnóstica ou inacessibilidade à terapêutica), asma grave de difícil tratamento (14, 36, 44, 49) e asma grave resistente ao tratamento (14, 36, 44, 49). Outros estudos efectuados focam a asma grave problemática e os seus subgrupos: a asma grave de difícil tratamento e a asma grave resistente à terapêutica (36, 44). A asma grave problemática é definida como um controlo insuficiente da asma apesar de um nível 4 de tratamento, de acordo com a GINA (30, 44).

Por outro lado, e segundo a Problematic Severe Asthma in Children, o termo “asma problemática” designa crianças que apresentam sintomas crónicos e/ou exacerbações severas apesar do tratamento com vários medicamentos (36, 44).

Existem vários padrões de sintomas na asma grave problemática, apresentados na tabela 5.

- 1) Sintomas crónicos persistentes (na maior parte dos dias; durante mais de 3 meses) de obstrução das vias aéreas com má qualidade de vida. Este grupo inclui a asma lábil tipo 1 (alterações caóticas na função respiratória, com um pico de fluxo lábil).
- 2) Exacerbações com ou sem mau controlo; com um ou todos dos seguintes: a) pelo menos um internamento numa UCI, b) pelo menos duas admissões hospitalares com necessidade de medicação endovenosa, c) pelo menos dois tratamentos com corticóide oral no ano precedente.
- 3) Obstrução persistente ao fluxo aéreo após ensaio terapêutico com corticóide.

Tabela 5: Padrões sintomatológicos da asma problemática (adaptado de (36)).

Na tabela 6 estão representados os subgrupos de asma grave problemática.

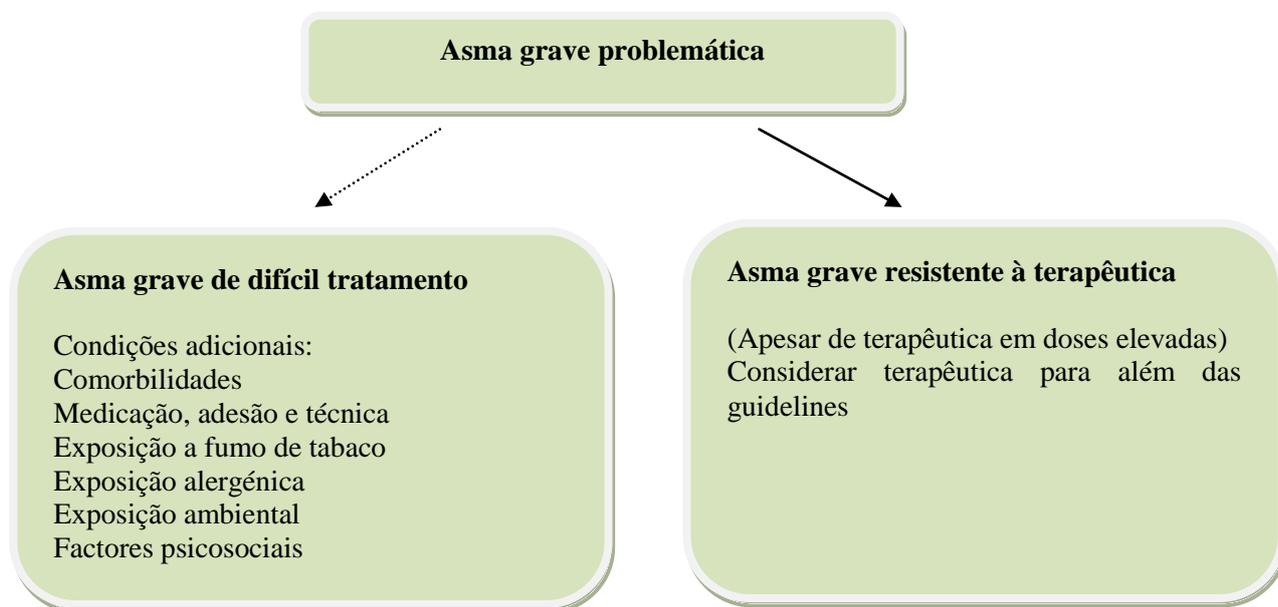


Tabela 6: A asma grave problemática (adaptado de (36)).

Para incluir uma criança na classificação “asma grave problemática” existem vários critérios, sendo os critérios major: diagnóstico de asma realizado por um pediatra, administração de doses elevadas de corticóides inalados (≥ 800 μg de budesonide diárias) em combinação com agonistas β_2 de acção longa e/ou antagonista dos leucotrienos (44).

Os critérios minor para incluir uma criança na classificação “asma grave problemática” estão descritos na tabela 7.

Crítérios minor
1. Pelo menos um internamento de urgência.
2. Duas ou mais idas ao Serviço de Urgência.
3. Pelo menos um tratamento com corticosteróide oral.
4. Pelo menos 12 exacerbações por ano, ou sintomas contínuos com limitação da actividade diária, mais do que duas vezes por semana, por pelo menos 3 meses consecutivos.
5. Sintomas nocturnos mais do que duas vezes por semana, durante pelo menos 3 meses consecutivos.

Tabela 7: Critérios minor para inclusão no grupo “asma grave problemática” (adaptado de (44)).

Tendo em conta esta classificação, vários estudos têm sido realizados para melhor caracterizar este grupo: Konradsen et al. estudou várias crianças com asma problemática, concluindo que a atopia e a FE_{NO} elevada não constituem características marcantes das crianças com asma problemática, contrariando os resultados do estudo dirigido por Fitzpatrick, onde estes parâmetros são característicos da asma grave (25, 44). Segundo Konradsen et al., as características major das crianças com asma grave problemática englobam factores hereditários, nível socioeconómico, comorbilidade com rinoconjuntivite,

grau de actividade física, factores precipitantes, função respiratória e hiper-reatividade brônquica, mas não englobam a sensibilização a alérgenos específicos ou os níveis circulantes de biomarcadores inflamatórios, como a FE_{NO} e a EPX (proteína X eosinofílica)(44).

Apesar das variadas definições, este grupo de crianças com asma de difícil tratamento (13, 14, 36, 44, 49) (ou “asma plus”) possui outras condições que coexistem com a asma, das quais as mais comuns são a rinosinusite crónica, o refluxo gastro-esofágico e a obesidade (14, 36, 44). A má adesão à terapêutica prescrita é a razão mais comum para a presença de sintomas contínuos na asma grave problemática (36), estando também associados factores psicológicos e ambientais (36).

As crianças com asma resistente à terapêutica (13, 14, 36, 44, 49) apresentam asma grave mesmo com óptimo controlo da doença (podem apresentar exacerbações severas entre períodos de excelente controlo da asma) e após o recurso a várias terapêuticas convencionais, ou são controladas apenas com terapêuticas em doses muito elevadas, com um risco inaceitável de efeitos adversos (14). O diagnóstico de asma grave resistente à terapêutica estabelece-se quando não são conhecidos os factores que tornam a asma refractária ao tratamento (36, 44). Este subgrupo pode apresentar várias formas de doença, as quais não são mutuamente exclusivas (36).

7. Terapêutica

Para além da terapêutica farmacológica, abordada em rúbrica posterior, não devem ser descuradas as medidas preventivas e de evicção de desencadeantes nos doentes asmáticos.

7.1. Medidas preventivas

Há numerosos factores que podem influenciar a asma, e a evicção dos agentes precipitantes irá melhorar a doença e reduzir a necessidade de farmacoterapia (13, 44, 72). Apesar da terapêutica farmacológica ser efectiva no controlo dos sintomas e na melhoria da qualidade de vida, é necessário implementar medidas para a prevenção do desenvolvimento da asma e suas exacerbações, através da evicção ou redução da exposição a factores de risco (17, 30, 70, 72). Na tabela 8 encontram-se descritas as principais medidas preventivas na asma/asma grave.

Medidas preventivas	Asma	Asma grave/não controlada
Aleitamento materno (2, 30, 72, 79)	+	
Evicção dos alérgenos alimentares (2, 13, 17, 30, 59)	+	+
Produtos bacterianos (17, 30, 59)	+	+
Ácaros (17, 58, 72)	+	+/?
Animais domésticos (17, 58, 72)	+	+
Exposição a fungos (17, 72)	+	+
Exposição a fumo de tabaco (17, 30, 54, 72)	+	+
Ambiente (30)		+
Imunoterapia (17, 60)	+	+
Controlo do peso (13, 31, 39, 72)	+	+
Imunizações (17, 27, 72)	+	+

7.1.1. Aleitamento materno

Numa revisão sistemática de estudos observacionais sobre os efeitos preventivos do aleitamento materno relativamente à atopia, houve evidências do seu benefício em todas as crianças, particularmente nas que tinham história familiar de atopia (2, 30, 72, 79). O efeito preventivo foi mais significativo em crianças de alto risco amamentadas durante pelo menos quatro meses (72). Contudo, nem todos os estudos demonstraram benefícios e em alguns deles não houve evidência de protecção contra a atopia e asma, evidenciando até algum aumento do risco (72).

Os estudos observacionais podem ter variáveis de confundimento, como por exemplo, a presença de altas taxas de aleitamento materno em famílias atópicas, e tendo em conta este facto, a evidência tende a favor do aleitamento como estratégia preventiva (2, 72). O aleitamento materno deve ser encorajado pelos seus conhecidos benefícios e pela hipótese de apresentar algum papel protector relativamente ao desenvolvimento de asma na infância (2, 72, 79).

7.1.2. Alergénios alimentares

Numa criança com alergia alimentar, a ingestão do alimento em questão pode desencadear uma reacção anafiláctica (2). Em algumas reacções, a obstrução das vias respiratórias pode ser severa. É recomendada a evicção completa do alimento (2, 13, 17, 30, 59).

7.1.3. Produtos bacterianos/endotoxinas

O impacto dos produtos bacterianos e a sua relação com o desenvolvimento da asma tem sido foco crescente de interesse, fazendo parte da “hipótese da higiene” (17, 30, 59). A exposição a um ambiente rural em idades jovens tem sido associada a um risco reduzido de alergia e asma, quando comparada à exposição a um ambiente urbano (30, 59). O contacto com endotoxinas encontradas em ambiente rural parece ser um potencial factor protector relativamente ao desenvolvimento de asma (30, 59).

7.1.4. Alergénios de ácaros domésticos

A exposição a níveis elevados de alergénios de ácaros domésticos em idade precoce está associada a um aumento da probabilidade de sensibilização aos ácaros domésticos, que pode surgir entre os 3 e os 7 anos de idade (72). A sensibilização aos alergénios de ácaros domésticos é um factor de risco importante para o desenvolvimento de asma, e há sugestões de que a exposição precoce aos ácaros domésticos aumenta o risco de asma (17, 58, 72). Foram realizados vários ensaios clínicos que utilizaram medidas de evicção dos ácaros domésticos para avaliar a sua eficácia na prevenção primária da asma infantil em crianças de alto risco e todos evidenciaram uma redução na prevalência de sibilância nos primeiros 2 anos de vida (17, 72). Segundo a Direcção Geral de Saúde, as medidas de evicção dos ácaros domésticos podem ser recomendadas, contudo, é necessário um *follow-up* mais longo para determinar a eficácia desta intervenção na prevenção primária da asma infantil e o seu benefício a longo prazo (54).

A elevada exposição alergénica em indivíduos atópicos está associada ao aumento de sintomas, hiper-reatividade brônquica e deterioração da função pulmonar (72).

Contudo, a evidência de que a redução da exposição alergénica possa diminuir a morbidade ou a mortalidade por asma é muito ténue (72). A revisão realizada por Cochrane concluiu que os métodos para reduzir o nível de ácaros domésticos não podem ser recomendados (17, 72). Estudos de métodos de barreira nos colchões e almofadas sugerem que pode haver benefício relativamente à necessidade de terapêutica e relativamente à função pulmonar (17, 72).

7.1.5. Alergénios de animais domésticos

Estudos epidemiológicos sugerem que o contacto próximo com animais domésticos em idades jovens pode reduzir a prevalência de atopia e asma (72), contudo, os alergénios de animais domésticos são potentes indutores de sintomas asmáticos (17). Após a remoção do animal doméstico, são necessários 6 meses para que os níveis de alergénios caiam o suficiente para reduzir os sintomas asmáticos (30, 72).

Os resultados da remoção dos animais são paradoxais, mostrando ausência de benefício clínico ou evidenciando indução de tolerância devida à exposição contínua (17). Segundo a DGS, a remoção dos animais domésticos pode ser recomendada, porém o seu benefício clínico não está inequivocamente demonstrado (54). A British Thoracic Society assume que estas medidas não podem ser recomendadas como medida de prevenção primária na asma, dada a ausência de evidências consistentes do seu benefício (72). Contudo, na prevenção secundária, a evicção do animal ao qual a criança é sensível é recomendada (17).

7.1.6. Exposição a fungos

Apesar da exposição a fungos ser associada a hospitalização e aumento da mortalidade por asma, não existem ensaios clínicos que comprovem a eficácia da remoção dos fungos relativamente ao controlo da asma (72). No entanto, as medidas de remoção de fungos podem ser recomendadas (17).

7.1.7. Exposição ao fumo do tabaco

Os familiares da criança devem ser alertados para os efeitos do fumo de tabaco, tendo em conta que a exposição ao fumo aumenta o risco de sibilância e asma persistente (17, 54, 72), com uma forte interacção com polimorfismos genéticos que afectam a actividade antioxidante e provocam alterações do desenvolvimento pulmonar (30). Existe um risco aumentado de sibilância na infância associado aos hábitos tabágicos maternos durante a gravidez, que afectam a função respiratória da criança (72).

A exposição ao fumo de tabaco afecta a qualidade de vida, a função respiratória, e aumenta a necessidade de medicação de alívio para exacerbações da asma e um controlo a longo prazo com corticóides inalados (13, 72). Há estudos que demonstram uma diminuição da severidade da asma infantil após a cessação tabágica por parte dos pais (72).

7.1.8. Poluição ambiental

Vários estudos sugerem que a poluição ambiental agrava os sintomas asmáticos, possivelmente apresentando efeito aditivo com a exposição alérgica (30). Existe uma associação entre poluentes como o ozono, óxidos de azoto, aerossóis ácidos e sintomas ou exacerbações asmáticas (30). A evicção de condições ambientais desfavoráveis não é necessária em pacientes com asma controlada (30). Os pacientes com asma de difícil controlo

devem evitar actividade física em climas frios, com baixa humidade ou com altos níveis de poluição, devendo conservar-se em ambiente aquecido no caso de condições ambientais adversas (30).

7.1.9. Imunoterapia

O “PAT-study”, realizado em 2002, comparou os efeitos entre a imunoterapia com alergénios do pólen realizada em crianças com rinite alérgica, e um grupo controlo sem tratamento, e mostrou uma menor taxa de início de asma no grupo que realizou imunoterapia, efeito que se manteve dois anos após a cessação terapêutica (17). O National Heart Lung and Blood Institute recomenda a imunoterapia nos casos em que existe evidência clara da relação entre os sintomas e a exposição a um alergénio conhecido e nos casos em que o alergénio conhecido não pode ser evitado (17). A imunoterapia reduz os sintomas, a reactividade alérgica e reduz o risco de novas sensibilizações (60).

7.1.10. Controlo do peso

É importante a perda de peso em doentes obesos asmáticos (13), dado que existem vários estudos que reportam uma associação entre a obesidade e o aumento da incidência de asma, bem como entre a obesidade e a gravidade da asma (31). A perda de peso é recomendada em crianças obesas asmáticas (13, 39), para melhoria do controlo da doença(72).

7.1.11. Imunizações

Alguns estudos sugerem uma associação entre a resposta à tuberculina e uma prevalência reduzida de atopia, implicando um efeito protector da BCG (72). As investigações sugerem que as imunizações não promovem o desenvolvimento de atopia e provavelmente possuem efeito protector contra o desenvolvimento de asma (72).

A vacinação contra o vírus influenza deve ser considerada em doentes asmáticos, sendo segura em crianças com idade superior a 6 meses, mas não parece reduzir a frequência ou a severidade das exacerbações (17). A administração da vacina anti-pneumocócica é recomendada nas crianças com necessidade de corticoterapia oral crónica (27).

7.2. Terapêutica farmacológica

Na criança, é importante realizar uma terapêutica precoce, tendo em conta que, quanto mais precoce for o início da doença, mais graves serão os danos pulmonares (48). A intervenção precoce poderá otimizar o crescimento pulmonar e o desenvolvimento imunitário, diminuindo a persistência e a severidade da asma (48).

O objectivo da terapêutica farmacológica é controlar os sintomas e prevenir as exacerbações, com um mínimo de efeitos adversos, melhorando a qualidade de vida (2, 17, 30, 72). O tratamento deve ser abordado em degraus, de acordo com a persistência, severidade e/ou frequência dos sintomas, e deve ter em conta o fenótipo asmático presente (2, 3, 17, 30, 72).

Actualmente, a terapêutica da asma tem como alvo a inflamação das vias aéreas, que permanece nos períodos assintomáticos e está ligada a processos histopatológicos e funcionais conhecidos por *remodeling*(39, 82), atrás descritos. A terapêutica convencional da asma crónica tem como objectivo a diminuição da inflamação brônquica (2, 47, 48, 74).

Os medicamentos usados dividem-se em duas classes principais: medicação de controlo, para atingir e manter o controlo da asma e medicação de alívio para tratar exacerbações (2, 17, 30, 70).

7.3. Modo de administração

A inalação de medicamentos permite que as concentrações terapêuticas sejam distribuídas na via aérea de forma mais rápida e eficaz, com efeitos sistémicos mínimos (17, 30, 42, 72, 74). Estão disponíveis vários dispositivos de inalação para administrar estes medicamentos, incluindo inaladores de dose-medida (MDI), inaladores activados pela respiração, sistemas para inalação de pó (PDI) e nebulizadores (3, 59).

Para cada doente, deve ser seleccionado o sistema de inalação mais adequado: crianças com idade inferior a 4 anos deverão utilizar um aerossol pressurizado, com câmara expansora e máscara facial, ou um nebulizador (17). Crianças com idades compreendidas entre os 4-6 anos deverão utilizar um aerossol pressurizado com câmara expansora ou um nebulizador (17, 72). Para as crianças com idade superior a 6 anos com dificuldade em utilizar aerossóis pressurizados, devem usar uma câmara expansora acoplada, um inalador activado pela inspiração, um inalador de pó seco ou um nebulizador (70).

7.4. Fármacos de alívio

Os fármacos mais comumente utilizados para alívio dos sintomas asmáticos na criança são:

7.4.1. Agonistas β_2 de acção curta (SABA)

Actuam no músculo liso, provocando o seu relaxamento (17). São os broncodilatadores mais eficazes disponíveis, constituindo a terapêutica de alívio preferível (17, 30, 59), sendo a terapêutica de escolha na asma intermitente e episódios de asma aguda e na prevenção da asma induzida pelo exercício (2).

Quanto à segurança, tanto o salbutamol como a terbutalina apresentam perfis de segurança aceitáveis nas crianças com idades entre os 2 e os 5 anos (2). Recomenda-se, no entanto, a dose mínima eficaz, para minimizar possíveis efeitos adversos como taquicardia, tremores e hipocaliémia (2).

7.4.2. Brometo de ipratrópio

O efeito broncodilatador ocorre por inibição dos receptores muscarínicos, com redução do tónus vagal da via aérea (17). Pode ser utilizado como broncodilatador alternativo nas crianças intolerantes aos SABA (17, 43) e tem benefício quando adicionado aos SABA nas exacerbações moderadas a graves, embora apresente resultados ambíguos em crianças com menos de 2 anos(2). Apresenta poucos efeitos adversos e as evidências actuais apoiam a sua utilização quando o uso isolado de SABA não é suficientemente eficaz (2).

7.5. Fármacos de controlo

A terapêutica principal no controlo da asma é a corticoterapia, existindo no armamento terapêutico alguns adjuvantes, como é o caso dos agonistas β_2 de acção longa, antagonistas dos receptores dos leucotrienos, aminofilinas e imunomoduladores.

7.5.1. Corticosteróides

Bloqueiam a reacção de fase tardia ao alergénio, reduzem a hiper-reatividade brônquica, inibem a migração e activação de células inflamatórias (17, 30). Foi também demonstrada a sua actividade anti-inflamatória pela repressão da actividade *in vitro* do factor de transcrição pró-inflamatório NF κ B (1).

São actualmente a medicação mais potente e mais eficaz no controlo da asma (17, 30, 72, 74), constituindo a primeira linha de tratamento da asma persistente (2, 17, 30, 47, 72). Devem ser introduzidos como terapêutica de controlo inicial quando o paciente apresenta controlo inadequado da asma (2, 72). Em crianças com mais de 5 anos, a terapêutica com glucocorticóides inalados controla os sintomas, reduz a frequência das exacerbações e o número de internamentos, melhora a qualidade de vida e a hiper-reatividade brônquica (2, 17, 30). Em crianças com idade inferior a 5 anos, os efeitos clínicos são semelhantes, mas a relação dose-resposta não está bem estudada (2). A atopia e a função respiratória reduzida predizem uma resposta favorável aos corticosteróides inalados (2). Contudo, reconhece-se um plateau a nível da eficácia, à medida que se administram doses crescentes de ICS (45).

Relativamente às doses recomendadas, foi estabelecido um perfil de segurança satisfatório, sendo que a referência a efeitos adversos graves foi incomum (2, 17, 30). O tratamento regular durante 4 anos com budesonide (uma vez por dia, na dose de 200 a 400 microgramas) foi considerado seguro e bem tolerado nas crianças com idade superior a 5 anos, com asma persistente ligeira(2). Nas crianças com idade inferior a 5 anos, são escassos os

estudos existentes (33), mas há uma evidência crescente de que, nas doses recomendadas, os corticóides são seguros e eficazes nestas crianças, e os possíveis riscos são superados pelos benefícios (16, 47, 54, 72), reduzindo a necessidade de corticosteróide sistémico (17, 72).

Doses baixas e intermédias de ICS parecem não provocar diminuição da densidade mineral óssea em crianças (17, 30). A nível local, os efeitos adversos mais comuns dos ICS são a candidíase orofaríngea, disfonia e tosse irritativa, efeitos raros em crianças com idade inferior a 5 anos (3, 17, 30).

A administração de doses mais elevadas (≥ 400 microgramas de dipropionato de beclometasona/dia) pode estar associada a efeitos adversos a nível sistémico (17, 30, 74). Estes efeitos podem incluir um decréscimo do crescimento estatural e supressão adrenal (2, 17, 72, 74).

A insuficiência adrenal foi identificada num pequeno grupo de crianças tratadas com doses elevadas de corticóides inalados (74). A dose e a duração necessárias para colocar uma criança em risco de insuficiência adrenal clínica são desconhecidas, mas sabe-se que é possível que isso aconteça com doses iguais ou superiores a 800 microgramas de dipropionato de beclometasona por dia ou equivalente (72). Em crianças com idades entre os 5-12 anos, uma dose superior a 800 microgramas diários deve ser cuidadosamente ponderada (72).

Bisgard et al. comparou o uso intermitente de 400 μg de budesonide ou placebo durante os primeiros 3 anos de vida, e não houve diferenças entre os dois grupos relativamente ao crescimento estatural ou à densidade mineral óssea (4). No estudo PEAK, realizado em 2006, a velocidade de crescimento aos 10 meses de tratamento era inferior no grupo a realizar propionato de fluticasona, mas aos 24 meses, ambos os grupos apresentavam a mesma velocidade de crescimento, e nos 12 meses após o tratamento, a velocidade de crescimento era maior nas crianças que tinham sido tratadas com fluticasona (34), sendo que cada criança atingiu o seu crescimento geneticamente previsto (17, 72).

7.5.2. Anti-leucotrienos

Apresentam efeito bronco-protector e reduzem a inflamação da via aérea (5). São utilizados como terapêutica alternativa de primeira linha para o tratamento da asma persistente ligeira (2, 17, 30, 72), e apresentam maior eficácia no controlo da asma persistente ligeira, relativamente aos outros estádios de gravidade (70).

Podem ser utilizados no tratamento inicial de doentes incapazes de utilizar os dispositivos inalatórios e naqueles que apresentem rinite alérgica concomitante (54). São eficazes em lactentes (2) e são úteis em doentes que não respondem aos ICS (17). Em crianças com idade inferior a 12 anos, podem ser utilizados como terapêutica adicional aos corticóides inalados (81).

A terapêutica diária com antagonistas dos leucotrienos é eficaz na redução de exacerbações (52, 70, 72). Demonstraram também possuir uma eficácia elevada na asma induzida por vírus (22). Foi realizado um estudo para investigar a eficácia relativa dos ICS e dos antagonistas dos receptores dos leucotrienos na prevenção de exacerbações moderadas e severas em crianças dos 5-15 anos (6). O risco de exacerbações foi significativamente mais elevado no grupo dos ICS (somente entre as crianças sem exacerbações prévias), porém, era necessário uma administração mais frequente de antagonistas dos receptores dos leucotrienos, resultando em maior uso (6).

Quanto ao perfil de segurança, são considerados seguros e bem tolerados. Os efeitos adversos mais comuns são cefaleias e transtorno gastrointestinal (72). Podem provocar aumento das transaminases (70).

7.5.3. Teofilina

Como inibidor não específico da fosfodiesterase (74), activa as desacetilases das histonas, suprimindo a expressão de genes pró-inflamatórios na via aérea (74). Tem quer um efeito broncodilatador ligeiro, como um leve efeito anti-inflamatório (72).

Em termos de eficácia na asma, e comparativamente ao uso de doses baixas de ICS, ela é menor (2, 17, 30, 59, 72). Doses baixas de teofilina oral podem ser benéficas em grupos selectivos de crianças que permanecem com asma mal controlada apesar da terapêutica com ICS/antagonistas dos receptores dos leucotrienos e LABAs (agonistas β_2 de acção longa) (2). Pode ser utilizada como terapêutica adjuvante, em associação aos ICS (17, 30, 72, 74). A adição da teofilina aos ICS produz uma pequena melhoria da função respiratória, semelhante ao efeito de duplicação da dose de ICS (17, 72).

No que diz respeito à sua segurança, devido ao seu baixo limiar terapêutico e à variabilidade metabólica entre indivíduos, os seus níveis séricos devem ser controlados (72). Náuseas e vômitos são comuns (70). Devido aos seus efeitos adversos, recentemente tem surgido interesse em melhorar a teofilina, e em desenvolver inibidores específicos da fosfodiesterase (74). Os inibidores da PDE4 mostraram reduzir a infiltração eosinofílica e a hiper-reatividade brônquica em modelos animais (74).

7.5.4. Agonistas β_2 de acção longa (LABA)

Broncodilatadores de acção longa, que apresentam uma duração de acção de pelo menos 12 horas após uma dose única (72). Segundo a British Thoracic Society e a Scottish Intercollegiate Guidelines Network (72), devem ser adicionados antes de aumentar a dose de ICS em crianças com idade superior a 5 anos sintomáticas com doses baixas ou médias de ICS(53).

No estudo realizado por Murray et al., a adição de um LABA aos ICS proporcionou uma melhoria da função pulmonar em crianças com asma persistente moderada a grave (53). As evidências actuais sobre a superioridade da terapêutica combinada (ICS + LABA) são escassas, mas estudos sugerem que a terapêutica combinada seja pelo menos tão eficaz como o uso isolado de ICS em doses elevadas (53). Em crianças com idade inferior a 4 anos, o efeito dos LABA e a sua combinação com ICS não foram bem estudados (2).

O seu perfil de segurança tem sido questionado, dado que o uso de salmeterol foi associado a um aumento pequeno de mortes em pacientes com idade superior a 12 anos que o usavam regularmente, sem ICS associado (74). Alguns estudos sugerem um aumento do número de exacerbações e de admissões hospitalares em crianças com uso regular de LABA. Estes medicamentos apenas devem ser iniciados em combinação com ICS (72, 74), e a dose diária de LABA não deve exceder os 100 µg de salmeterol ou 24 µg de formoterol (17).

A revisão realizada em 2007 pela Medicines and Healthcare products Regulatory Agency (MHRA) concluiu que o benefício da adição de LABA aos ICS em crianças supera qualquer risco aparente, com redução do risco de exacerbações (17, 30, 72). O seu uso em crianças com idade inferior a 5 anos não é recomendado, pela escassez de estudos neste grupo etário (30, 59), porém, se utilizados, devem ser administrados com dose adequada de glucocorticóide, em inalador (combinação fixa) (30).

7.5.5. Imunomoduladores

O Omalizumabe é um anticorpo monoclonal recombinante humanizado anti-IgE (20, 38, 42, 45, 64, 83). Reduz a IgE livre circulante e conseqüentemente reduz a densidade do receptor de alta afinidade para a IgE (FcεR1), diminuindo a activação de basófilos e mastócitos (64, 83). Reduz a apresentação antigénica mediada por IgE, diminuindo a sua produção, e a produção de mediadores pró-inflamatórios (51, 83, 85).

É utilizado como terapêutica adjuvante em pacientes com idade igual ou superior a 6 anos, com asma alérgica persistente grave (3, 30, 59). A adição do Omalizumabe à terapêutica de controlo evidenciou uma melhoria do controlo da asma alérgica grave, não controlada com doses elevadas de glucocorticóides inalados ou orais (10, 19, 41, 64) e a sua utilização demonstrou diminuir a frequência das exacerbações (45), o número de internamentos e a necessidade de corticosteróides inalados e sistémicos (42, 56, 66, 83). Os pacientes tratados com Omalizumabe apresentam maior probabilidade de descontinuar a terapêutica corticóide(81).

Com a sua administração, foram reportados efeitos adversos ligeiros a moderados como dor no local da injeção (83), urticária e prurido. Foram reportados alguns casos de anafilaxia com bronco-espasmo, hipotensão, síncope e angioedema (72).

O médico que administra o Omalizumabe deve estar preparado e equipado para identificar e tratar eventuais reacções anafilácticas (61). A segurança a longo prazo deste fármaco permanece mal estudada (64).

7.6. Esquemas terapêuticos

O tratamento de manutenção da asma crónica é realizada de modo gradual (2, 30, 70, 72), usando o mínimo de medicação possível para atingir um controlo adequado (2, 30, 54, 59, 72). O objectivo da terapêutica de controlo é: minimizar os sintomas crónicos, reduzir o uso de agonistas β_2 , manter a função respiratória próxima do normal, manter níveis normais de actividade, minimizar o risco de exacerbações e o recurso ao serviço de urgência, prevenir a perda de função respiratória, fornecer tratamento com o mínimo de efeitos adversos (17, 30, 70, 72).

7.6.1. Abordagem farmacológica da asma nas crianças com idade inferior a 5 anos

O tratamento deve ser administrado de acordo com a persistência, severidade e/ou frequência dos sintomas. Note-se que algumas crianças poderão não responder a determinadas terapêuticas(2).

Na tabela 9 está descrita a abordagem terapêutica da asma em crianças dos 0-5 anos.

Abordagem da asma baseada no controlo (crianças com idade ≤ 5 anos)		
Educação para a asma		
Controlo de factores ambientais		
Agonistas β_2 de acção curta em SOS		
Asma controlada com agonista β_2 de acção curta em SOS	Asma parcialmente controlada com agonista β_2 de acção curta em SOS	Asma mal controlada ou apenas parcialmente controlada com dose baixa de ICS*



Continuar agonista β_2 de acção curta em SOS	ICS (dose baixa)	Duplicar dose de ICS
	Anti-leucotrienos	ICS + anti-leucotrieno

*ICS: glucocorticóides inalados; **As caixas preenchidas a cor designam a terapêutica recomendada (59).

Tabela 9: abordagem da asma nas crianças com idade ≤ 5 anos (adaptado de (59)).

7.6.2. Abordagem farmacológica da asma em crianças com idade superior a 5 anos

Na tabela 10 encontra-se descrita a terapêutica utilizada na abordagem da asma na criança com idade superior a 5 anos.

Passo 1	Passo 2	Passo 3	Passo 4	Passo 5
Educação para a asma Controlo ambiental (Se o aumento da terapêutica está a ser considerado por mau controlo, verificar a técnica inalatória, a adesão à terapêutica e avaliar o diagnóstico)				
Agonista β_2 acção curta SOS	Agonista β_2 acção curta SOS			
Opções de controlo*	Seleccionar 1	Seleccionar 1	Adicionar ao passo 3	Adicionar ao passo 4
	ICS dose baixa	ICS dose baixa + LABA	ICS (dose média ou alta) + LABA	Corticosteróide oral (dose baixa)
	Anti-leucotrieno	ICS (dose média ou alta) ICS(dose baixa) + Anti-leucotrieno	Anti-leucotrieno Teofilina de libertação controlada	Omalizumabe
		ICS(dose baixa)+ teofilina de libertação controlada		

*As caixas preenchidas a cor designam a terapêutica recomendada(30).

Tabela 10: abordagem farmacológica da asma em crianças com idade superior a 5 anos (adaptado de (30)).

7.6.3. Terapêutica da asma grave na criança

Nas crianças com idade superior a 5 anos, a terapêutica preferível é a combinação de ICS em dose média ou alta, com agonistas β_2 de acção longa (LABA) (2, 17, 27, 30). Na tabela 11 encontra-se descrita a terapêutica recomendada na asma persistente grave.

	Terapêutica diária:	Terapêutica de alívio:
Lactentes e crianças com idade <5 anos	ICS* Budesonide (aerossol com câmara expansora e máscara facial ou nebulizado duas vezes/dia)	Agonistas β_2 de acção curta ou Brometo de Ipratrópio ou agonistas β_2 em xarope, não excedendo 3-4 vezes ao dia.
Crianças com idade >5 anos	ICS dose média/alta (>400 μ g budesonide) + LABA** ou teofilina de libertação controlada ou agonistas β_2 de acção longa orais ou anti-leucotrienos.	Agonistas β_2 de acção curta.

*ICS: glucocorticóides inalados; ** LABA: agonistas β_2 de acção longa; terapêutica recomendada a negrito.

Tabela 11: Tratamento da asma persistente grave na criança (adaptado de (70)).

Nas crianças com idade inferior a 5 anos, quando o controlo não é atingido apesar da duplicação da dose de glucocorticóide inalado, a técnica inalatória e a adesão à terapêutica devem ser monitorizadas, bem como o controlo dos factores ambientais (30, 59). Para estas crianças com asma mal controlada apesar da duplicação da dose inicial de ICS, não foi estabelecida uma melhor opção terapêutica(59). As possibilidades são o aumento da dose de ICS, a adição de um modificador dos leucotrienos, de teofilina ou dose baixa de corticosteróide oral durante algumas semanas até que surja melhoria do controlo da asma (59). Em crianças com idade superior a 5 anos, se o controlo da asma permanecer inadequado com

corticóide inalado mais LABA, as alternativas são: duplicar a dose de corticóide inalado; adicionar um antagonista dos receptores dos leucotrienos; adicionar teofilina; adicionar comprimidos de agonista β_2 de libertação prolongada (72). A terapêutica tripla (corticóide inalado + LABA + anti-leucotrieno) pode ser utilizada antes de recorrer ao uso de corticosteróide oral (2). Apesar da maioria das crianças asmáticas responder bem à terapêutica, uma proporção significativa apresenta asma severa problemática, não controlada pela terapêutica convencional (36, 49) e inadequadamente controlada apesar de terapêutica de nível 4 (30, 44).

Se a asma se mantiver inadequadamente controlada, passamos ao Passo 5, que preconiza a toma de corticosteróides sistémicos e a possível introdução de terapêutica anti-IgE (30, 72). É importante ter em mente que, na abordagem das crianças com asma grave de difícil tratamento, coexistem com frequência factores agravantes, potencialmente reversíveis, como a má adesão à terapêutica ou má técnica inalatória, pelo que, nestes casos, é importante a educação dos pais e da criança com correcção dos factores que promovem o controlo inadequado da asma (13, 14, 49).

7.6.3.1. Corticosteróides orais

Doentes sob tratamento a longo prazo com corticosteróides orais (de duração maior que 3 meses) ou que necessitam frequentemente de corticóides orais (3 ou 4 ciclos por ano) apresentam risco de efeitos adversos a nível sistémico (17, 30, 72). A monitorização da densidade mineral óssea nas crianças com idade superior a 5 anos, do crescimento (altura e peso), e o rastreio de cataratas nos serviços de optometria é fundamental nestes doentes (17, 72). O risco de fracturas aumenta proporcionalmente ao número de tratamentos, com um aumento de 32% por 4 ciclos de tratamento (30, 59). Assim, a administração crónica de corticosteróides sistémicos deve ser exclusiva para a asma grave, de difícil tratamento, dado o

risco de efeitos adversos dependentes da dose, frequência de administração e duração do tratamento (17).

Apesar da terapêutica com doses elevadas de glucocorticóides inalados e corticoterapia oral, haverá um grupo de crianças que poderá ter sintomas contínuos e hiper-reatividade brônquica, mesmo na ausência de inflamação proximal da via aérea (13).

7.6.3.2. O Omalizumabe

O Omalizumabe está aprovado para crianças com idade igual ou superior a 6 anos, com asma persistente moderada a grave, que apresentem teste cutâneo positivo ou reactividade *in vitro* para um alérgeno perene, e cujos sintomas sejam inadequadamente controlados com ICS (42, 51, 77, 83, 85).

O Omalizumabe é um anticorpo monoclonal recombinante humanizado (ver Figura 1) que se liga especificamente à porção Fc da IgE circulante, impedindo a ligação da IgE a receptores de basófilos e mastócitos (9, 32, 41, 55, 56, 65, 76, 77, 80, 83, 85), provocando redução dos níveis de IgE sérica, inibição da resposta precoce e tardia da asma e infra-regulação do receptor FcεRI em basófilos (62, 63, 74, 75, 77, 83).

O *locus* de ligação é o domínio Cε3 da IgE, constituído por 6 aminoácidos-chave que formam um sistema de 3 anças (66, 77, 83).

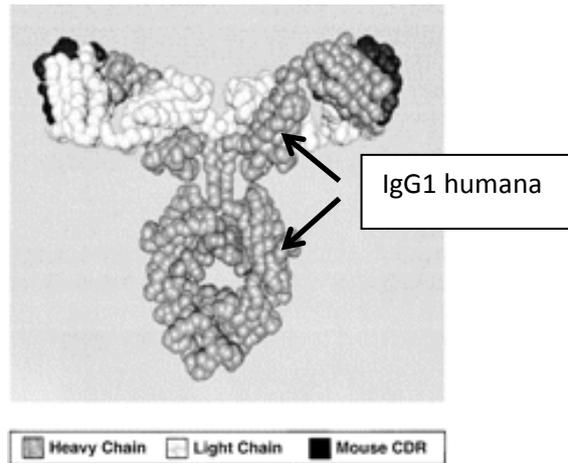


Figura 1: estrutura molecular do Omalizumabe (adaptado de(71)).

Esta molécula tem baixa imunogenicidade (devido ao baixo conteúdo em murina), não apresentando propriedades ligadoras de complemento (graças à porção IgG1 humana, que constitui 95% do Omalizumabe) (66, 83). Através da inibição da reacção cruzada antigénica mediada por IgE, não haverá activação de mastócitos ou basófilos (77, 83). Este mecanismo é possível devido ao arranjo espacial da porção Fc da IgE, composta por duas cadeias pesadas com locus de ligação para FcεRI, FcεRII e anti-IgE, simetricamente posicionados ao longo de um eixo central rotacional através dos seus dois domínios CH3 (83). Estes três locus de ligação estão sobrepostos, de modo que, a ocupação de um destes, impede a interacção adicional dos outros *loci* devido a mudanças conformacionais (83). A ligação entre um domínio CH3 e o FcεRI leva à inibição da interacção do anti-IgE com o outro domínio CH3(83). Dada a sua acção anti-IgE, assume-se que o Omalizumabe apresente efeitos benéficos através da redução da inflamação das vias aéreas (21, 42, 64).

Um largo estudo conduzido nos EUA realizado em cerca de 500 crianças dos 6 aos 12 anos com asma moderada a grave demonstrou melhorias significativas relativamente às taxas de exacerbações às 24 semanas de tratamento e na segunda metade do estudo observacional(85). A terapêutica com Omalizumabe melhorou o controlo da asma e permitiu

uma diminuição da corticoterapia (42), sem efeitos adversos directamente atribuíveis ao tratamento (85). Este estudo também demonstrou que o VEF₁ existente aquando da selecção não interferiu no sucesso do tratamento, havendo igualmente boas respostas terapêuticas em crianças seleccionadas com VEF₁>80% do previsto, e em crianças com VEF₁<80% do previsto (85).

O estudo INNOVATE (2008) evidenciou que a adição de Omalizumabe à terapêutica reduz a eosinofilia (56, 66), contribuindo para um menor número de exacerbações e recurso ao serviço de urgência, melhorando a qualidade de vida dos doentes (39, 42, 45, 66, 80). A sua adição reduziu a necessidade de corticoterapia (42), com bons resultados no controlo da asma e na função respiratória (42).

No estudo dirigido por Gustavo J. Rodrigo et al., o Omalizumabe demonstrou reduzir a necessidade de corticoterapia e de medicação de alívio, e apesar de não causar intensa melhoria na função respiratória, evidenciou um pequeno aumento do PFE matinal, manteve um bom perfil de eficácia e segurança, sem aumento do risco de neoplasias malignas ou de efeitos cardiovasculares no grupo tratado com Omalizumabe (64).

Este anticorpo demonstra uma eficácia particular em doentes com alergia aos antigénios da barata, que apresentam diminuição do número de exacerbações, e redução da dose de ICS necessária para controlo (66).

Está disponível para adultos e crianças com idade igual ou superior a 6 anos, que cumpram os critérios presentes na tabela 12, apresentada de seguida.

Diagnóstico de asma persistente moderada a grave ou pacientes de alto risco (que podem necessitar de entubação, com recorrência frequente ao serviço de urgência, ou necessidade de internamento nos cuidados intensivos por exacerbação)
Idade \geq 6 anos
IgE sérica entre 30 e 700 UI/ml
Peso >30 kg
Teste cutâneo ou RAST positivo para pelo menos um aero-alergénio perene
Sintomas após 1-2 meses de terapêutica adequada com doses elevadas de corticosteróides inalados
Impossibilidade de manter a técnica inalatória ou a adesão à terapêutica apesar de treino adequado.

Tabela 12: Critérios de selecção para terapêutica com Omalizumabe (adaptado de (8)).

O Omalizumabe é administrado em injeção subcutânea a cada duas a quatro semanas, dependendo da dose utilizada (72). Apresenta uma biodisponibilidade de 62% e atinge o pico de actividade dentro de 6-8 dias (66, 83). A sua longa semi-vida (19-22 dias) deve-se à metabolização lenta realizada pelo sistema retículo-endotelial hepático, característica que lhe é conferida pela porção IgG1 (66, 83).

A dose de medicamento é calculada com base no peso do doente e no nível de base de IgE sérica: $0.016 \text{ mg} \times \text{peso (kg)} \times \text{valor de IgE (UI/ml)}$. Os níveis séricos de IgE total livre diminuem drasticamente (cerca de 96%), uma hora após a administração do Omalizumabe, e esses níveis mantêm-se durante 4-6 semanas (66, 83). A melhoria sintomática pode ser verificada apenas ao fim de 12 a 16 semanas de terapêutica (66).

O objectivo da terapêutica é administrar uma dose de medicamento suficiente para diminuir o nível de IgE total livre para valores da ordem dos 25 ng/ml em mais de 95% dos pacientes (66).

Como efeitos adversos mais comuns reportam-se cefaleias, febre e dor abdominal, reacções no local de injeção (dor, prurido, eritema, edema, equimose), e casos raros de anafilaxia (0.1% das injeções) apresentada por broncospasmo, hipotensão, síncope, urticária e/ ou angioedema (17, 30, 66, 72, 83).

Em ensaios clínicos iniciais, foi observada uma maior incidência de neoplasias malignas no grupo tratado com Omalizumabe (0.5%) do que no grupo controlo (0.2%) (83). A maioria dos casos (60%) foi diagnosticada aos 6 meses de tratamento. Contudo, no estudo de coorte EXCELS (Evaluating the Clinical Effectiveness and Long term Safety in patients with moderate to severe asthma), que incluiu aproximadamente 5000 pacientes tratados com Omalizumabe e 2500 não tratados com Omalizumabe, o intervalo de confiança de 95% sugere que a incidência de cancro não é estatisticamente significativa e que os casos observados podem ser esporádicos, no entanto, a vigilância tem sido mantida durante a terapêutica (80, 83).

Recentemente, a FDA levantou dúvidas sobre a segurança cardiovascular do Omalizumabe. Dados do estudo EXCELS em 2009 sugeriram um aumento de eventos cardiovasculares em pacientes tratados com Omalizumabe relativamente aos pacientes do grupo controlo (80, 83). No entanto, a revisão realizada por Rodrigo Gustavo et al (2011) sugere não existir indicações de aumento do risco cardiovascular com o Omalizumabe (64).

Outro efeito adverso hipotético levantado foi o surgimento de infecções parasitárias (80, 83). Em estudos duplamente cegos realizados em doentes em alto risco para infecções helmínticas, 50% dos pacientes tratados com Omalizumabe apresentaram pelo menos uma infecção helmíntica, comparativamente a 41% dos pacientes sujeitos a terapêutica com placebo. Estes estudos sugerem que os doentes em alto risco para infecções helmínticas possam apresentar um aumento do risco ao realizar terapêutica anti-IgE (83).

Por fim, relativamente à cessação terapêutica preconizada, foram realizados estudos farmacocinéticos e farmacodinâmicos para avaliar as consequências da sua diminuição/cessação (76). Nestes estudos, foi calculada a concentração sérica de IgE livre, de Omalizumabe, e de IgE total ao longo de 28 semanas de tratamento, seguido de 16 semanas de *follow up* (estudo INNOVATE) (76). Os resultados mostraram que após a cessação terapêutica os valores de IgE livre voltavam ao valor de base, com posterior retorno de sintomas, concluindo que a redução da dose terapêutica não é recomendada, resultando no aumento da IgE e consequente deterioração do controlo da asma (76).

Outras aplicações do Omalizumabe que poderão influenciar o controlo de doentes com asma são: tratamento da rinite alérgica, dermatite atópica e alergia alimentar (66) (em que todos os doentes demonstraram melhoria clínica, notória a partir da sexta administração terapêutica, com diminuição dos sintomas clínicos aquando da reexposição aos alimentos que provocavam alergia (84)), como adjuvante da imunoterapia (80), e o seu uso na urticária crónica está a ser investigado (80).

7.6.3.3. Imunoterapia específica

Para além da corticoterapia oral e do anticorpo monoclonal Omalizumabe, a imunoterapia é outra intervenção terapêutica útil nos doentes com asma alérgica.

Nas crianças asmáticas com rinite alérgica concomitante, a imunoterapia pode ser benéfica, tratando-se de um método de dessensibilização aprovado para o uso clínico em alergias respiratórias (60). A imunoterapia subcutânea é eficaz em crianças com alergia a picadas de insectos e em adultos com rinite e asma, apresentando um papel algo controverso no tratamento da rinite e da asma nas crianças, apesar do seu largo uso clínico e apoio por meta-análises recentes (15, 60).

Existem evidências de que a imunoterapia subcutânea reduz a severidade da asma, apresentando contudo efeitos adversos graves raros, como por exemplo a anafilaxia, fazendo da imunoterapia sublingual uma alternativa apelativa (15, 60). Actualmente, as expectativas recaem sobre a utilização da imunoterapia sublingual, devido ao seu excelente perfil de segurança, particularmente útil em crianças pequenas (60), bem como os seus efeitos em retardar o desenvolvimento de asma (60).

A imunoterapia sublingual é eficaz em crianças com alergia a pólen de gramíneas, ácaros do pó doméstico e alergénios perenes (60), e pode ser particularmente importante em crianças com sintomas severos (60). Um estudo realizado em crianças asmáticas tratadas com extracto de ácaros do pó doméstico demonstrou uma redução dos sintomas (60%) no segundo ano de tratamento (60).

A imunoterapia sublingual também alterou a resposta imune local, reduzindo a proteína catiónica eosinofílica a nível nasal e actuando a nível da indução dos linfócitos T reguladores (60). Existem também evidências do seu benefício a nível das alergias alimentares, com redução da reacção alérgica pelo aumento dos níveis de IgG4 e IL-10 (60).

7.6.3.4. Outros adjuvantes

Dentro dos doentes catalogados como graves, os maiores cuidados recaem naquelas crianças que apresentam efectivamente asma grave refractária ao tratamento (13, 14, 44). Não existe uma definição universalmente aceite para resistência aos corticosteróides na criança, e o seu mecanismo não é claro (13). Sabe-se que a resistência congénita aos corticosteróides, causada por mutações nos receptores de corticosteróides é rara (12, 13), e a resistência adquirida pode ser ultrapassada através do uso de doses elevadas, apesar do risco elevado de efeitos adversos (13, 49).

Payne et al., demonstrou que a eosinofilia presente na via aérea pode persistir em algumas crianças com asma de difícil tratamento, apesar da terapêutica com prednisona (12). Dados publicados evidenciaram que aproximadamente 50% das crianças com asma grave refractária apresentavam eosinofilia persistente na expectoração induzida, apesar da terapêutica com triamcinolona injectável (12).

Pensa-se que estes eosinófilos activados e os neutrófilos, ao produzir espécies reactivas de oxigénio e de nitrogénio, promovam a danificação da via aérea através da formação de produtos tóxicos intermediários (peroxinitrito) e peroxidação lipídica no epitélio respiratório, sendo o stress oxidativo e nitrosativo mecanismos plausíveis que conectam a infiltração de células inflamatórias com a disfunção do epitélio respiratório na asma grave(12).

O tratamento da asma grave resistente à terapêutica baseia-se numa série de ensaios clínicos individuais (13), sendo que, as evidências actuais apontam para uma intervenção dirigida aos diversos fenótipos inflamatórios da asma refractária, e cada um carece de intervenção específica (13).

Os principais fenótipos inflamatórios descritos são: asma eosinofílica, asma paucicelular, asma granulocítica mista e asma neutrofílica (12). Apesar da inflamação eosinofílica ser a mais prevalente, algumas crianças apresentam padrões de celularidade mista ou puramente neutrofílica (12).

A asma eosinofílica tem sido associada a um risco mais elevado de condições clínicas adversas, e a sua abordagem poderá realizar-se pela administração de corticosteróides inalados em dose elevada, regime SMART (associação de budesonide e formoterol), eficaz particularmente na redução das exacerbações, ou administração de triamcinolona (13).

A asma paucicelular é comum, e neste caso está recomendada a redução da corticoterapia (13), dado que neste grupo de doentes, os níveis de eosinófilos e neutrófilos encontram-se dentro dos parâmetros considerados normais (35).

Na asma neutrofílica é importante avaliar se existe exposição a fumo de tabaco, infecção oculta ou refluxo gastroesofágico. Neste fenótipo inflamatório, uma possibilidade será a teofilina oral, que acelera a apoptose dos neutrófilos, ou a administração de macrólidos. Os macrólidos evidenciaram benefícios noutras doenças respiratórias neutrofílicas e existe alguma evidência do seu benefício na asma neutrofílica em adultos (12, 13, 23). Estudos realizados reportam dados insuficientes para apoiar ou afastar o seu uso em crianças com asma grave (2, 17).

A asma grave com sensibilização a fungos é definida como asma grave com evidência de sensibilização a um ou mais de 7 fungos (13). A aspergilose bronco-pulmonar é rara na asma pediátrica, mas a sensibilização fúngica é comum, e pode estar associada a morbilidade severa (13).

Em ensaios clínicos realizados em adultos, foi reportado um efeito benéfico do itraconazol. Há escassa evidência do seu benefício em crianças, mas segundo Andrew Bush e Sejal Saglani, a exposição deve ser minimizada e o ensaio clínico com itraconazol poderá ser considerado (12, 13, 72).

Na tabela 13 encontram-se descritas as estratégias terapêuticas de formas particulares de asma grave resistente à terapêutica.

Plano terapêutico individualizado baseado no fenótipo	
Fenótipo/problema clínico	Plano terapêutico
Sintomas crônicos persistentes	ICS (doses elevadas); regime SMART; ensaio terapêutico com CO em doses baixas (preferencialmente em dias alternados); Omalizumabe (se preencher os critérios); Agente “poupador” de esteróides; inibidor da 5-lipooxigenase (zileuton).
Asma lábil tipo 1 (variações caóticas crônicas no pico de fluxo)	Garantir ausência de inflamação residual da via aérea nos períodos assintomáticos; Doses apropriadas de ICS + LABA (formoterol) em doses elevadas; Considerar ensaio clínico duplamente cego com terbutalina subcutânea contínua.
Exacerbações severas recorrentes	Garantir ausência de inflamação residual da via aérea nos períodos assintomáticos (com dose apropriada de ICS); Optimizar o controlo de base; Optimizar a função respiratória de base; Minimizar a exposição alérgica; Considerar um ou ambos ICS (doses elevadas) e anti-leucotrieno nas exacerbações.
Asma lábil tipo 2 (deterioração catastrófica aguda, súbita, com bom controlo precedente da asma)	Garantir ausência de inflamação residual da via aérea nos períodos assintomáticos (com ICS); fornecer adrenalina injectável para emergências.
Obstrução persistente ao fluxo aéreo apesar da corticoterapia	Reduzir a terapêutica ao mínimo possível se a causa for bronquiolite obliterativa; o tratamento pode ser interrompido; investigar causas raras de bronquiolite obliterativa (ex:reumatológicas).
Prescrição de corticosteróides orais diários ou em dias alternados	Omalizumabe se preencher os critérios; agente “poupador” de esteróides.
Citologia paucicelular com sintomas persistentes	Reduzir a dose de ICS para o mínimo tolerado; considerar regime SMART; Terbutalina subcutânea com ICS contínuo.
Citologia neutrofílica	Reconsiderar o diagnóstico e outras causas de neutrofilia da via aérea (RGE, FQ); Considerar exposição a fumo de tabaco; Teofilina oral em dose baixa para acelerar a apoptose dos neutrófilos; Macrólidos orais; considerar uma redução muito cuidadosa dos ICS.
Asma grave com sensibilização fúngica	Verificar se existe exposição ambiental; Itraconazol ou voriconazol oral; verificar presença de bronquiectasias ou ABP.
CO: corticosteróide oral; ICS: corticosteróides inalados; SMART: Salmeterol Multicenter Asthma Research Trial; LABA: agonistas β_2 de acção longa; RGE: refluxo gastroesofágico; FQ: fibrose quística; ABP: aspergilose broncopulmonar.	

Tabela 13: Plano terapêutico individualizado baseado no fenótipo (adaptado de(12, 13)).

Têm sido propostos diversos esquemas terapêuticos para reduzir a carga de corticoterapia oral em doentes com asma grave, porém, estes medicamentos só devem ser utilizados em pacientes seleccionados, sob forte supervisão médica (30), tendo em conta que os seus efeitos “poupadores” de corticóides podem não ultrapassar o seu risco (30). Duas meta-análises mostraram um pequeno benefício do metotrexato em dose baixa, porém, com elevada frequência de efeitos adversos (30). A ciclosporina mostrou-se eficaz em alguns pacientes (30). Na tabela 14 estão descritas as terapêuticas utilizadas na asma grave refractária e o seu nível de evidência.

Terapêutica utilizada com base na evidência, para além das guidelines	
Terapêutica	Nível de evidência
Regime SMART	Sem evidência de superioridade relativamente à terapêutica convencional; escassos estudos na asma pediátrica grave; pode auxiliar o doente com fraca adesão à terapêutica.
Macrólidos	Conhecidos efeitos imunomoduladores; utilizados em ensaios clínicos em adultos com asma neutrofílica; ausência de dados a nível pediátrico; bom perfil de segurança.
Ciclosporina A	Pequeno benefício em adultos; série de casos em crianças sugerem benefícios; essencial monitorização cuidadosa.
Metotrexato	Pequeno benefício em adultos; pequenos ensaios apenas em crianças sugerem benefício; essencial monitorização cuidadosa.
Azatioprina	Não há evidências para a sua recomendação em adultos ou crianças.
Auranofina	Pequeno benefício em adultos; ausência de dados em crianças.
Infusões de Imunoglobulina	Benefício limitado em adultos e crianças.
Infusão de terbutalina subcutânea	Benefício muito limitado em adultos e crianças; marcado efeito placebo; recomenda-se ensaio duplamente cego se a terapêutica for considerada.

Tabela 14: Terapêutica utilizada na asma grave refractária e nível de evidência (adaptado de (12)).

8. Conclusão

A asma é uma patologia inflamatória crónica das vias aéreas, caracterizada por hiper-reatividade brônquica e obstrução ao fluxo aéreo. Na sua etiologia estão factores genéticos e ambientais, que interagem de forma complexa, contribuindo para os vários fenótipos da doença. Associadas à asma estão variadas comorbilidades, como a rinite alérgica, a obesidade, o refluxo gastroesofágico, que poderão tornar o seu controlo difícil, contribuindo para a sua severidade.

O tratamento principal da asma persistente é dirigido à inflamação, sendo os corticosteróides os medicamentos com mais impacto nesta patologia. Contudo, há um número significativo de pacientes que não demonstra melhoria sintomática, apesar da administração de altas doses da terapêutica recomendada. Estes pacientes podem ser classificados como afectados por “asma grave problemática”. A nomenclatura neste grupo de pacientes é relativamente confusa, dada a escassez de estudos realizados neste grupo etário. O grupo que carece de maior preocupação é aquele com asma refractária, sem resposta aos corticosteróides.

Nestes pacientes, várias terapêuticas poderão ser utilizadas, nomeadamente o Omalizumabe, considerado seguro e eficaz em crianças com idade igual ou superior a 6 anos, surgindo como arma terapêutica em doentes com sensibilização alérgica comprovada, com potencial melhoria do controlo da asma. No entanto, a interrupção da sua administração provoca uma deterioração no controlo da asma, e a sua segurança a longo prazo é desconhecida, sendo necessários estudos aprofundados sobre a sua segurança e custo-benefício.

Para além da terapêutica biológica, a orientação terapêutica dirigida aos vários fenótipos inflamatórios permite abordar a asma de forma individual, promovendo uma terapêutica mais específica, considerando o padrão sintomatológico e o fenótipo existente. Contudo, apesar dos

avanços consideráveis na compreensão da asma e dos seus mecanismos inflamatórios, a asma grave na criança permanece uma causa de morbilidade significativa a nível mundial.

Existe uma clara necessidade de formular uma abordagem uniforme para a asma grave problemática na criança, dado não existir actualmente um consenso sobre a sua terapêutica. Há escassa informação baseada na evidência no que concerne ao controlo desta patologia, sendo os esquemas terapêuticos baseados essencialmente em recomendações para a asma ligeira e moderada, e na extrapolação de dados a partir de estudos em adultos com asma grave.

Pela elevada morbilidade que envolve este escalão etário, torna-se absolutamente necessário o estudo aprofundado das crianças com asma grave, com o intuito de disponibilizar estratégias terapêuticas eficazes e seguras, de acordo com a clínica e com o fenótipo presente, tendo em conta o seu custo-benefício.

9. Referências bibliográficas

1. Abdulmir AS, Hafidh RR, Abubakar F (2009) Different inflammatory mechanisms in lungs of severe and mild asthma: crosstalk of NF-kappa-B, TGFbeta1, Bax, Bcl-2, IL-4 and IgE. *Scandinavian Journal of Clinical and Laboratory Investigation* 69: 487-495.
2. Bacharier LB, Boner A, Carlsen K-H, Eigenmann PA, Frischer T, Götz M, Helms PJ, Hunt J, Liu A, Papadopoulos N, Platts-Mills T, Pohunek P, Simons FER, Valovirta E, Wahn U, Wildhaber J (2008) Diagnosis and treatment of asthma in childhood: a PRACTALL consensus report. *Allergy* 63: 5-34.
3. Bateman ED, Hurd SS, Barnes PJ, Bousquet J, Drazen JM, FitzGerald M, Gibson P, Ohta K, O'Byrne P, Pedersen SE, Pizzichini E, Sullivan SD, Wenzel SE, Zar HJ (2008) Global strategy for asthma management and prevention. *The European Respiratory Journal: official journal of the European Society for Clinical Respiratory Physiology* 31: 143-178.
4. Bisgaard H, Hermansen MN, Loland L, Halkjaer LB, Buchvald F (2006) Intermittent inhaled corticosteroids in infants with episodic wheezing. *The New England Journal of Medicine* 354: 1998-2005.
5. Bizzintino JA, Khoo SK, Zhang G, Martin AC, Rueter K, Geelhoed GC, Goldblatt J, Laing IA, Le Souëf PN, Hayden CM (2009) Leukotriene pathway polymorphisms are associated with altered cysteinyl leukotriene production in children with acute asthma. *Prostaglandins, leukotrienes, and essential fatty acids* 81: 9-15.

6. Blais L, Kettani FZ, Lemièrre C, Beauchesne MF, Perreault S, Elftouh N, Ducharme FM (2011) Inhaled corticosteroids vs. leukotriene-receptor antagonists and asthma exacerbations in children. *Respiratory Medicine* 105: 846-855.
7. Boehmer ALM (2010) Paediatric asthma: everything that seemed to be certain no longer is. *Paediatric Respiratory Reviews* 11: 185-90.
8. Bousquet J, Cabrera P, Berkman N, Buhl R, Holgate S, Wenzel S, Fox H, Hedgecock S, Blogg M, Cioppa GD (2005) The effect of treatment with omalizumab, an anti-IgE antibody, on asthma exacerbations and emergency medical visits in patients with severe persistent asthma. *Allergy* 60: 302-308.
9. Bousquet J, Siergiejko Z, Swiebocka E, Humbert M, Rabe KF, Smith N, Leo J, Peckitt C, Maykut R, Peachey G (2011) Persistency of response to omalizumab therapy in severe allergic (IgE-mediated) asthma. *Allergy* 66: 671-678.
10. Bousquet J, Wenzel S, Holgate S, Lumry W, Freeman P, Fox H (2004) Predicting response to omalizumab, an anti-IgE antibody, in patients with allergic asthma. *Chest* 125: 1378-1386.
11. Broder MS, Chang EY, Ory C, Kamath T, Sapra S (2009) Adherence and persistence with omalizumab and fluticasone/salmeterol within a managed care population. *Allergy and Asthma Proceedings: the official journal of Regional and State Allergy Societies* 30: 148-157.

12. Bush A, Frey U, Teague WG (2011) Special problems of severe asthma in childhood. *European Respiratory Monograph* 51: 59-81.
13. Bush A, Saglani S (2010) Management of severe asthma in children. *Lancet* 376: 814-25.
14. Bush A, Zar HJ (2011) WHO universal definition of severe asthma. *Current Opinion in Allergy and Clinical Immunology* 11: 115-21.
15. Campbell DE (2009) Sublingual immunotherapy for children: Are we there yet? Defining its role in clinical practice. *Paediatric Respiratory Reviews* 10: 69-74.
16. Carlsen KCL, Stick S, Kamin W, Cirule I, Hughes S, Wixon C (2005) The efficacy and safety of fluticasone propionate in very young children with persistent asthma symptoms. *Respiratory Medicine* 99: 1393-1402.
17. Control D (2007) National Heart, Lung and Blood Institute, National Asthma Education and Prevention Program, Expert Panel Report 3: Guidelines for the Diagnosis and Management of Asthma Full Report. *Children* 120: S94-138.
18. Craig TJ (2011) Aeroallergen sensitization in asthma: prevalence and correlation with severity. *Allergy and Asthma Proceedings: the official Journal of Regional and State Allergy Societies* 31: 96-102.

19. Djukanović R, Wilson SJ, Kraft M, Jarjour NN, Steel M, Chung KF, Bao W, Fowler-Taylor A, Matthews J, Busse WW, Holgate ST, Fahy JV (2004) Effects of treatment with anti-immunoglobulin E antibody omalizumab on airway inflammation in allergic asthma. *American Journal of Respiratory and Critical Care Medicine* 170: 583-593.
20. Dodig S, Richter D, Cepelak I, Benko B (2005) Anti-IgE therapy with omalizumab in asthma and allergic rhinitis. *Acta Pharmaceutica Zagreb Croatia* 55: 123-138.
21. D'Amato G, Salzillo A, Piccolo A, D'Amato M, Liccardi G (2007) A review of anti-IgE monoclonal antibody (omalizumab) as add on therapy for severe allergic (IgE-mediated) asthma. *Therapeutics And Clinical Risk Management* 3: 613-619.
22. Farber HJ (2010) Optimizing maintenance therapy in pediatric asthma. *Current Opinion in Pulmonary Medicine* 16: 25-30.
23. Fauci AS, Braunwald E, Isselbacher KJ, Wilson JD, Martin JB, Kasper D, Hauser SL, Longo DL. Harrison's Principles of Internal Medicine, 17th Edition. McGraw-Hill Professional: New York.
24. Fireman P (2003) Understanding asthma pathophysiology. *Allergy and Asthma Proceedings: the official journal of Regional and State Allergy Societies* 24: 79-83.
25. Fitzpatrick AM, Higgins M, Holguin F, Brown LAS, Teague WG (2010) The molecular phenotype of severe asthma in children. *The Journal of Allergy and Clinical Immunology* 125: 851-857.

26. Fitzpatrick AM, Teague WG, Meyers DA, Peters SP, Li X, Li H, Wenzel SE, Aujla S, Castro M, Bacharier LB, Gaston BM, Bleecker ER, Moore WC (2011) Heterogeneity of severe asthma in childhood: confirmation by cluster analysis of children in the National Institutes of Health/National Heart, Lung, and Blood Institute Severe Asthma Research Program. *The Journal of Allergy and Clinical Immunology* 127: 382-389.
27. Fletcher SW, Wood RA, Bochner BS (2011) An overview of asthma management. *UpToDate*. Retrieved January 14, 2012 from <http://www.uptodate.com>.
28. Garcia AN (2008) Fenotipos, genotipos y tratamiento del asma. *An Pediatr (Barc)* 69: 293–6.
29. Gaspar A, Nunes C (2006) Epidemiologia da asma grave. *Rev Port Imunoalergologia* 4: 27-41.
30. GINA. Global Initiative for Asthma. Global strategy for asthma management and prevention (2011). *The American Journal of Emergency Medicine* 31: 143-78.
31. Ginde AA, Santillan AA, Clark S, Camargo CA (2010) Body mass index and acute asthma severity among children presenting to the emergency department. *Pediatric Allergy and Immunology: official publication of the European Society of Pediatric Allergy and Immunology* 21: 480-8.

32. Grossman HL, Schlender A, Alperin P, Stanley EL, Zhang J (2010) Modeling the effects of omalizumab over 5 years among patients with moderate-to-severe persistent allergic asthma. *Current Medical Research And Opinion* 26: 2779-2793.
33. Guilbert TW, Morgan WJ, Krawiec M, Lemanske RF, Sorkness C, Szeffler SJ, Larsen G, Spahn JD, Zeiger RS, Heldt G, Strunk RC, Bacharier LB, Bloomberg GR, Chinchilli VM, Boehmer SJ, Mauger EA, Mauger DT, Taussig LM, Martinez FD (2004) The Prevention of Early Asthma in Kids study: design, rationale and methods for the Childhood Asthma Research and Education network. *Control Clin Trials* 25(3): 286-310.
34. Guilbert TW, Morgan WJ, Zeiger RS, Mauger DT, Boehmer SJ, Szeffler SJ, Bacharier LB, Lemanske RF, Strunk RC, Allen DB, Bloomberg GR, Heldt G, Krawiec M, Larsen G, Liu AH, Chinchilli VM, Sorkness CA, Taussig LM, Martinez FD (2006) Long-term inhaled corticosteroids in preschool children at high risk for asthma. *The New England Journal of Medicine* 354: 1985-1997.
35. He XY, Simpson JL, Wang F (2011) Inflammatory phenotypes in stable and acute childhood asthma. *Paediatric Respiratory Reviews* 12: 165-169.
36. Hedlin G, Bush A, Lodrup Carlsen K, Wennergren G, De Benedictis FM, Melen E, Paton J, Wilson N, Carlsen KH (2010) Problematic severe asthma in children, not one problem but many: a GA2LEN initiative. *The European Respiratory Journal: official journal of the European Society for Clinical Respiratory Physiology* 36: 196-201.

37. Howell JE, McAnulty RJ (2006) TGF-beta: Its role in asthma and therapeutic potential. *Current Drug Targets* 7: 547-565.
38. Humbert M, Boulet LP, Niven RM, Panahloo Z, Blogg M, Ayre G (2009) Omalizumab therapy: patients who achieve greatest benefit for their asthma experience greatest benefit for rhinitis. *Allergy* 64: 81-84.
39. Humbert M (2008) The many faces of severe asthma. *Allergy* 63: 489-491.
40. Ibiapina C, Sarinho ES, Da C, Camargos PA (2006) Rhinitis, sinusitis and asthma: hard to dissociate? *J Bras Pneumol* 32: 357-366.
41. Kamin W, Kopp MV, Erdnuess F, Schauer U, Zielen S, Wahn U (2010) Safety of anti-IgE treatment with omalizumab in children with seasonal allergic rhinitis undergoing specific immunotherapy simultaneously. *Pediatric Allergy and Immunology: official publication of the European Society of Pediatric Allergy and Immunology* 21: 160-165.
42. Karpel J, Massanari M, Geba GP, Kianifard F, Inhaber N, Zeldin RK (2010) Effectiveness of omalizumab in reducing corticosteroid burden in patients with moderate to severe persistent allergic asthma. *Annals of Allergy, Asthma & Immunology: official publication of the American College of Allergy, Asthma, & Immunology* 105: 465-70.
43. Kelly HW (2007) The New National Asthma Education and Prevention Program's Guidelines on the Diagnosis and Management of Asthma and Childhood Asthma Treatment. *Pediatric Asthma Allergy Immunology* 20: 263-268.

44. Konradsen JR, Nordlund B, Lidegran M, Pedroletti C, Grönlund H, van Hage M, Dahlen B, Hedlin G (2011) Problematic severe asthma: a proposed approach to identifying children who are severely resistant to therapy. *Pediatric Allergy and Immunology: official publication of the European Society of Pediatric Allergy and Immunology* 22: 9-18.
45. Lanier B, Bridges T, Kulus M, Taylor AF, Berhane I, Vidaurre CF (2009) Omalizumab for the treatment of exacerbations in children with inadequately controlled allergic (IgE-mediated) asthma. *The Journal of Allergy and Clinical Immunology* 124: 1210-1216.
46. Ledford DK (2009) Omalizumab: overview of pharmacology and efficacy in asthma. *Expert Opinion on Biological Therapy* 9: 933-943.
47. Lenney W (2008) Pro-con debate: Inhaled corticosteroids should not be prescribed in primary care to children under two years of age - the case against. *Primary Care Respiratory Journal: Journal of the General Practice Airways Group* 17: 181-184.
48. Liu AH (2004) Consider the child: how early should we treat? *The Journal of Allergy and Clinical Immunology* 113: S19-S24.
49. Lodrup Carlsen KC, Hedlin G, Bush A, Wennergren G, de Benedictis FM, De Jongste JC, Baraldi E, Pedroletti C, Barbato A, Malmström K, Pohunek P, Pedersen S, Piacentini GL, Middelveld RJ CK (2011) Assessment of problematic severe asthma in children. *European Respiratory Journal* 37: 432-440.

50. Makinde T, Murphy RF, Agrawal DK (2007) The regulatory role of TGF-beta in airway remodeling in asthma. *Immunology and Cell Biology* 85: 348-356.
51. Massanari M, Kianifard F, Zeldin RK, Geba GP (2009) Efficacy of omalizumab in cat-allergic patients with moderate-to-severe persistent asthma. *Allergy and Asthma Proceedings: the official journal of Regional and State Allergy Societies* 30: 534-539.
52. Milgrom H, Berger W, Nayak A, Gupta N, Pollard S, McAlary M, Taylor AF, Rohane P (2001) Treatment of childhood asthma with anti-immunoglobulin E antibody (omalizumab). *Pediatrics* 108(2): E36.
53. Murray CS, Custovic A, Lowe LA, Aldington S, Williams M, Beasley R, Woodcock A (2010) Effect of addition of salmeterol versus doubling the dose of fluticasone propionate on specific airway resistance in children with asthma. *Allergy and Asthma Proceedings: the official journal of Regional and State Allergy Societies* 31: 415-421.
54. Normativa C. Direcção-Geral da Saúde (2011) Abordagem e controlo da asma. Circular Normativa nº 016 de 27/09/2011.
55. Oliver JM, Tarleton CA, Gilmartin L, Archibeque T, Qualls CR, Diehl L, Wilson BS, Schuyler M (2010) Reduced FcepsilonRI-mediated release of asthma-promoting cytokines and chemokines from human basophils during omalizumab therapy. *International archives of Allergy and Immunology* 151: 275-84.

56. Pavord ID, Bush A (2011) Anti-IgE for asthma in inner-city children. *The New England Journal of Medicine* 364: 2556-7; author reply 2557-8.
57. Payne D, Saglani S, Bush A, Brompton HR, Inglatterra L (2006) Fenotipos del asma infantil. *Archives of Disease in Childhood* 1: 59-62.
58. Pearce N, Douwes J (2006) STATE OF THE ART Asthma in high- and low-income countries , The global epidemiology of asthma in children. *Public Health* 10: 125-132.
59. Pedersen SE, Hurd SS, Lemanske RF, Becker A, Zar HJ, Sly PD, Soto-Quiroz M, Wong G, Bateman ED (2011) Global strategy for the diagnosis and management of asthma in children 5 years and younger. *Pediatric Pulmonology* 46: 1-17.
60. Pham-Thi N, de Blic J, Scheinmann P (2006) Sublingual immunotherapy in the treatment of children. *Allergy* 61 Suppl 8: 7-10.
61. Pinnock H (2009) BTS/SIGN guideline on asthma management. *Guidelines in Practice* 12: 26,28-30,32-34.
62. Rafi A, Do L, Katz R, Sheinkopf LE, Simons CW, Klaustermeyer W (2010) Effects of omalizumab in patients with food allergy. *Allergy and Asthma Proceedings: the official journal of Regional and State Allergy Societies* 31: 76-83.

63. Van Rensen ELJ, Evertse CE, Van Schadewijk WAAM, Van Wijngaarden S, Ayre G, Mauad T, Hiemstra PS, Sterk PJ, Rabe KF (2009) Eosinophils in bronchial mucosa of asthmatics after allergen challenge: effect of anti-IgE treatment. *Allergy* 64: 72-80.
64. Rodrigo GJ, Neffen H, Castro-Rodriguez JA (2011) Efficacy and safety of subcutaneous omalizumab vs placebo as add-on therapy to corticosteroids for children and adults with asthma: a systematic review. *Chest* 139: 28-35.
65. Roth M, Tamm M (2010) The effects of omalizumab on IgE-induced cytokine synthesis by asthmatic airway smooth muscle cells. *Annals of Allergy, Asthma & Immunology: official publication of the American College of Allergy, Asthma, & Immunology* 104: 152-60.
66. Sarinho E, Cruz AA (2006) Anti-IgE monoclonal antibody for the treatment of the asthma and other manifestations related to allergic diseases. *Jornal de Pediatria* 82: S127-32.
67. Savio E, Sarinho C, Augusto P, Camargos M (2006) Rinite, sinusite e asma: indissociáveis? *Pediatria* 32: 357-366.
68. Sawicki G (2011) Chronic asthma in children younger than 12 years: Evaluation and diagnosis. *UpToDate*. Retrieved January 14, 2012 from <http://www.uptodate.com>.
69. Sawicki G, Haver K, Editors S, Wood RA, Redding G, Editor D, Tepas E (2011) Chronic asthma in children younger than 12 years: Definition, epidemiology, and pathophysiology. *UpToDate*. Retrieved January 14, 2012 from <http://www.uptodate.com>.

70. Saúde DGS (2007) Manual de Boas Práticas na Asma. *Direcção Geral de Saúde*. Retrieved January 17, 2012 from <http://www.dgs.pt>.

71. Schulman ES (2001) Development of a monoclonal anti-immunoglobulin E antibody (omalizumab) for the treatment of allergic respiratory disorders. *American Journal of Respiratory and Critical Care Medicine* 164: S6-S11.

72. Scottish Intercollegiate Guidelines Network (2011) British guideline on the management of asthma - A national clinical guideline. *Thorax* 58: 1-94.

73. Sheinkopf E, Lee, Rafi W, Asif, Do T, Anhan, Katz M, Roger KBW (2008) Efficacy of omalizumab in the treatment of atopic dermatitis: A pilot study. *Allergy and Asthma Proceedings the official journal of Regional and State Allergy Societies* 29: 530-537.

74. Singh V (2008) What is new in the management of childhood asthma? *Indian Journal of Pediatrics* 75: 845-853.

75. Skiepkó R, Zietkowski Z, Tomasiak-Łozowska MM, Bodzenta-Łukaszyk A (2009) Anti-IgE therapy in persistent allergic asthma. *Przegląd Lekarski* 66: 141-144.

76. Slavin RG, Ferioli C, Tannenbaum SJ, Martin C, Blogg M, Lowe PJ (2009) Asthma symptom re-emergence after omalizumab withdrawal correlates well with increasing IgE and decreasing pharmacokinetic concentrations. *The Journal of Allergy and Clinical Immunology* 123: 107-113.e3.

77. Slavin RG, Jimenez P (2009) Reduction of the total IgE Level by omalizumab in children and adolescents. *The Journal of Asthma : official journal of the Association for the Care of Asthma* 46: 102-3.
78. Solé D, Wandalsen GF, Camelo-Nunes IC, Naspitz CK (2006) Prevalence of symptoms of asthma, rhinitis, and atopic eczema among Brazilian children and adolescents identified by the International Study of Asthma and Allergies in Childhood (ISAAC) - Phase 3. *Jornal de Pediatria* 82: 341-346.
79. Subbarao P, Mandhane PJ, Sears MR (2009) Asthma: epidemiology, etiology and risk factors. *CMAJ Canadian Medical Association Journal* 181: 181-90.
80. Tan RA, Corren J (2011) Safety of omalizumab in asthma. *Expert Opinion On Drug Safety* 10: 463-471.
81. Thien F (2011) Review: Omalizumab added to corticosteroids reduces exacerbations and corticosteroid use in adults and children with asthma. *Annals of Internal Medicine* 154: 5-11.
82. Tillie-Leblond I, De Blic J, Jaubert F, Wallaert B, Scheinmann P, Gosset P (2008) Airway remodeling is correlated with obstruction in children with severe asthma. *Allergy* 63: 533-541.
83. Townley RG, Agrawal S, Sapkota K (2010) Omalizumab for pediatric asthma. *Expert Opinion on Biological Therapy* 10: 1595-1608.

Artigo de revisão

Asma grave na criança – abordagem terapêutica

84. Vichyanond P (2011) Omalizumab in allergic diseases, a recent review. *Asian Pacific Journal of Allergy and Immunology* 29: 209-19.

85. Warner JO (2010) Omalizumab for childhood asthma. *Expert Review of Respiratory Medicine* 4: 5-7.