

# Asma quase fatal em pediatria

## *Near-fatal asthma in Pediatrics*

Cristian Eduardo Condack<sup>1</sup>, Camila Gonçalves Miranda<sup>2</sup>, Joana Angélica Vaz de Melo<sup>2</sup>, Cássio da Cunha Ibiapina<sup>3</sup>

DOI: 10.5935/2238-3182.20140034

### RESUMO

Este estudo tem como objetivo revisar a literatura a respeito da asma fatal e asma quase fatal. A associação de diversos parâmetros clínicos, fisiopatológicos e radiológicos é fundamental para a compreensão do quadro clínico, prognóstico e dos fatores de risco para que se desenvolva asma fatal ou quase fatal. A identificação desses pacientes com alto risco de desenvolverem essa forma às vezes fatal de asma e a adesão a consensos de tratamento visando à prevenção de novas crises e exacerbações mostraram-se extremamente eficazes no controle desses pacientes, reduzindo de forma significativa a morbimortalidade. A revisão da bibliografia foi realizada nas bases de dados Medline, Literatura Latino-Americana e do Caribe em Ciências da Saúde e *HighWire*, nos últimos 30 anos, empregando-se os descritores *asthma, near fatal asthma, epidemiology, diagnosis e treatment*. Foram selecionados 13 artigos para compor as referências desta revisão.

**Palavras-chave:** Asma/epidemiologia; Asma/diagnóstico; Asma/terapia.

<sup>1</sup> Médico Pediatra. Doutor em Ciências da Saúde, Saúde da Criança e do Adolescente. Hospital das Clínicas da Universidade Federal de Minas Gerais-UFMG. Belo Horizonte, MG – Brasil.

<sup>2</sup> Acadêmica do Curso de Medicina da Faculdade de Medicina da UFMG. Bolsista de Iniciação Científica. Belo Horizonte, MG – Brasil.

<sup>3</sup> Médico Pediatra. Professor Adjunto do Departamento de Pediatria da Faculdade de Medicina da UFMG. Belo Horizonte, MG – Brasil.

### ABSTRACT

*This study aims to review the literature about fatal asthma and near-fatal asthma. The association of various clinical, physiopathological, and radiological parameters is essential for understanding the clinical condition, prognosis, and risk factors for the development of fatal or near-fatal asthma. The identification of patients at high risk of developing this form of asthma, sometimes fatal, and their adherence to consensus treatment aimed at preventing new crises and exacerbations have been proved extremely effective in the control of these patients, significantly reducing morbidity and mortality. The bibliographical review was performed accessing the Medline, Latin American and Caribbean Literature in Health Sciences, and HighWire databases, and the search of articles published in the past 30 years, and using the following descriptors: *asthma, near fatal asthma, epidemiology, diagnosis, and treatment*. Thirteen articles were selected to compose the references in this review.*

**Key words:** *Asthma/diagnosis; Asthma/ therapy; Asthma/epidemiology.*

## INTRODUÇÃO

A asma é uma doença crônica das vias aéreas, caracterizada por sintomas variáveis e recorrentes, obstrução do fluxo aéreo, hiper-responsividade brônquica e inflamação subjacente. A interação desses fatores determina as manifestações clínicas e a gravidade da asma, além de sua resposta ao tratamento.

A asma fatal e a asma quase fatal representam suas apresentações clínicas mais graves. São eventos pouco comuns na história natural da doença. São entidades clí-

#### *Instituição:*

Departamento de Pediatria da Faculdade de Medicina da UFMG Belo Horizonte, MG – Brasil

#### *Autor Correspondente:*

Cássio da Cunha Ibiapina  
E-mail: cassioibiapina@terra.com.br

nicas muito bem definidas do ponto de vista clínico e fisiopatológico, caracterizadas por início súbito e ausência de sinais de alerta. Ocorrem em consequência à combinação de fatores, resultando em hipoxemia e grave limitação do fluxo aéreo. Os fatores de risco mais frequentemente associados às crises de asma quase fatal são internações prévias por asma (principalmente se devido a uma crise grave) e o controle inadequado das crises. Entre os fatores desencadeadores podem-se citar desde infecções respiratórias a transtornos emocionais.

Apesar de grave, a asma quase fatal vem sendo pouco valorizada. Estudo clássico conduzido por Marquete *et al.*<sup>1</sup> mostrou que cerca de 60% dos pacientes que necessitaram de ventilação mecânica devido a uma crise de asma foram eventualmente readmitidos em atendimento de urgência e 22% faleceram devido a novo ataque. O aconselhamento desses pacientes no reconhecimento dos sinais de alerta de uma exacerbação grave e o uso apropriado de medicamentos, incluindo corticoides inalatórios, poderiam potencialmente reduzir a morbimortalidade das novas crises.

O objetivo do presente estudo é destacar a importância do diagnóstico, dos fatores de risco e a necessidade de o pediatra se antever aos critérios diagnósticos para um caso de asma quase fatal.

## DEFINIÇÃO

Ainda não há consenso quanto à definição de asma quase fatal. Para Ruffin<sup>2</sup>, seria um estágio agudo de asma em que o paciente desenvolve parada respiratória ou  $\text{PaCO}_2 > 50$  mmHg, com alteração do nível de consciência. Já para Cromptom<sup>3</sup>, que sugere o termo “asma catastrófica”, ocorre quando o paciente desenvolve súbita e grave crise de asma, com rápido declínio na função ventilatória, apesar de receber tratamento capaz de controlar os sintomas na maioria dos pacientes. Molfino<sup>4</sup>, por sua vez, definiu asma quase fatal como aquela em que os pacientes se apresentavam em parada respiratória.

A asma quase fatal, portanto, poderia ser definida como uma exacerbação da asma em que ocorra pelo menos um dos seguintes eventos:

- parada respiratória;
- necessidade de ventilação mecânica;
- hipercapnia com  $\text{PCO}_2 > 50$  mmHg e/ou acidose respiratória com  $\text{pH} < 7,30$ .

A asma quase fatal também pode ser dividida em dois subtipos: as crises com progressão lenta (tipo 1) e as com progressão rápida (tipo 2).

O tipo 1, de progressão lenta, pode ser definido por crises agudas com aumento progressivo de sintomas (mais de 6 horas de evolução), que ocorrem numa frequência de 80-90%, de doença eosinofílica, sendo mais prevalente no sexo feminino. O principal desencadeante do tipo 1 é a infecção de vias aéreas superiores (IVAS), sendo a resposta ao tratamento lenta, com hospitalizações frequentes.

Por outro lado, o tipo 2 apresenta progressão rápida, é de caráter “asfixiante” e se desenvolve entre três e seis horas, sendo responsável por 10-20% das crises de asma quase fatal, acometendo principalmente o sexo masculino, e por doença neutrofílica. Desencadeadas por exposição à alérgenos, exercícios físicos e estresse, devido a espasmos da musculatura lisa, tendo resposta ao tratamento mais rápida e com menos internações hospitalares.

## IMUNOPATOLOGIA

As alterações no epitélio das vias aéreas notadas na asma parecem ser importantes na patogênese da doença. As camadas do epitélio são descritas como frágeis e descamam facilmente. Na asma grave, a proliferação epitelial aumentada e a ativação persistente do receptor do fator de crescimento do epitélio parecem contribuir para a gravidade da doença.<sup>5</sup>

A espessura da membrana basal reticular dos brônquios principais tem sido usada como importante marcador do remodelamento na asma.

Alterações na composição e deposição da matriz extracelular também já foram descritas na asma, tanto nas vias aéreas principais como nas secundárias. A deposição da matriz extracelular leva ao espessamento das vias aéreas, que pode ser prejudicial na asma. O aumento na matriz extracelular das células do músculo liso das vias aéreas, juntamente com a hipertrofia e a hiperplasia dessas células, leva ao aumento da massa celular. As alterações no músculo liso das vias aéreas são importantes determinantes da hiper-responsividade das vias aéreas. Finalmente, a hipersecreção de muco também tem sido relacionada à obstrução do fluxo de ar.

As alterações estruturais notadas na asma podem, ao menos parcialmente, se desenvolver como

consequência da lesão tecidual, pela inflamação crônica, principalmente nos casos mais graves.<sup>5</sup>

É importante salientar que em pacientes com exacerbações graves da asma, o subepitélio é infiltrado por eosinófilos e neutrófilos, em igual número. Se, por um lado, nos pacientes com asma estável essa proporção é de seis eosinófilos para cada neutrófilo, as concentrações de neutrófilos são, por outro lado, muito maiores nos pacientes com exacerbações graves. A atração maciça de neutrófilos poderia ser decorrente da ação de citocinas quimiotáticas, como CXCL-5, que recrutam principalmente eosinófilos. A partir da expressão de CXCL5 os eosinófilos podem recrutar e ativar células que possuem o receptor CXCR-2, como os neutrófilos, para os locais da inflamação.<sup>6</sup>

Auspiciosamente, Simões *et al.*<sup>7</sup> desenvolveram clássico e importante estudo sobre o mapeamento do processo inflamatório nas vias aéreas superiores e inferiores na asma quase fatal, sendo realizado com base em pesquisa de eosinófilos, neutrófilos, mastócitos e linfócitos na mucosa nasal, traqueia, parênquima e vias aéreas intrapulmonares proximais e distais. Os níveis dessas células foram comparados entre pacientes que evoluíram para asma fatal e pacientes que evoluíram para óbito por causas não pulmonares. Verificou-se significativo aumento de neutrófilos, mastócitos e eosinófilos na região de acoplamento dos alvéolos às vias aéreas pequenas nos asmáticos quando comparados aos controles.

## TOMOGRAFIA E ASMA

Estudo realizado com tomografia de alta resolução demonstrou proeminência de estruturas centrolobulares em 36% dos pacientes com asma leve, em 70% dos pacientes com asma moderada a grave e em 100% dos pacientes com asma quase fatal. Essas anormalidades foram parcialmente revertidas com o uso de corticoides inalatórios, mas as lesões residuais foram muito mais frequentes no grupo com asma quase fatal.<sup>8</sup>

O uso de tomografia de alta resolução também evidenciou maior espessamento das paredes das vias aéreas em pacientes com asma quando comparados a controles sem a doença. Pacientes com asma grave apresentaram espessamento ainda maior nas vias aéreas que aqueles com asma leve.<sup>9</sup> Ressalta-se que a utilização de tomografia não está indicada na prática cotidiana da avaliação da inflamação na asma.

## PROVAS FUNCIONAIS

### Pico do fluxo expiratório (*Peak Flow*)

Paciente com crises de asma quase fatal tem elevado risco de reinternação. Na tentativa de reduzir o número de admissões em serviços de urgência, Cowie *et al.*<sup>10</sup> realizaram estudo no qual 150 participantes foram randomizados em três grupos. Em um dos grupos instruções foram dadas sobre o uso do *Peak Flow* com respectivas condutas a serem tomadas quando da sua redução. O segundo grupo recebeu instruções por escrito quanto a medidas a serem tomadas em caso de piora clínica dos sintomas. O terceiro grupo não recebeu instruções específicas quanto ao tratamento durante as crises. Os pacientes foram acompanhados por seis meses, sendo que o grupo que fez uso do *Peak Flow* obteve significativa redução das internações quando comparado aos demais ( $p=0,006$ ).

Sob a mesma perspectiva, a realização de teste de função pulmonar (espirometria) também se mostrou importante na definição dos pacientes com risco de admissões em serviços de urgência. Estudo longitudinal com 554 pacientes mostrou que aqueles pacientes com os mais baixos valores de volume expiratório forçado no primeiro segundo (VEF1) eram os que tinham mais risco de internação durante o período estudado.<sup>11</sup>

De forma complementar, pesquisa feita com crianças pelo período de 15 anos obteve resultado semelhante. Pacientes com VEF1 mais baixos apresentaram risco mais alto de ataques de asma no ano subsequente.<sup>12</sup>

Dessa forma, fica evidente a importância da espirometria não apenas como critério diagnóstico, mas também no controle periódico de asmáticos. Salienta-se que, de forma geral, crianças acima de cinco anos estão aptas à realização do teste de função pulmonar. Nos dias atuais, com o uso de aparelhos com telas motivacionais para as crianças, o percentual de sucesso na realização dos exames aumentou muito e em alguns casos mesmo crianças pré-escolares de quatro anos vêm conseguindo cumprir os critérios de aceitabilidade e reprodutibilidade de curvas, realizando o teste com sucesso.

## FATORES DE RISCO

Vários são os fatores de risco associados às crises de asma quase fatal. Como sinais maiores para a re-

corrência das crises, podem-se citar os pacientes com história recente de asma não controlada, dispneia ou despertares noturnos, aumento da dispneia ou sibilância, aumento da variabilidade do *Peak Flow*, história prévia de asma quase fatal, admissão em Unidade de Terapia Intensiva e intubação traqueal/ventilação mecânica para asma. Entre os sinais de asma não controlada, configuram-se como fatores significativos para as exacerbações da asma: a ocorrência de dispneia ou despertares noturnos, o aumento da variabilidade do *Peak Flow* ou a história de admissão prévia em centro de terapia intensiva ou história de intubação traqueal.

Entre os sinais menores para a ocorrência de crises graves, enumeram-se a exposição a aeroalérgenos (particularmente a posse de animais de estimação em pacientes sensibilizados), a sensibilidade a anti-inflamatórios, a prática de exercícios em indivíduos predispostos, o tabagismo, o uso de drogas ilícitas, período menstrual, fatores genéticos (polimorfismos dos receptores  $\beta_2$ ), hiperinsuflação, numerosas interações, dependência a corticoide oral, baixa adesão ao tratamento, problemas psicossociais e personalidade pouco adaptativa e atraso na obtenção de ajuda médica durante um ataque de asma.

## PREVENÇÃO

Perto de 2/3 dos óbitos por asma nos Estados Unidos ocorrem em pacientes não hospitalizados, sinalizando para a importância da orientação quanto ao reconhecimento precoce dos sinais de deterioração clínica, além da importância da tomada de medidas precoces que devem incluir avaliação médica imediata. Os profissionais que atendem esses pacientes devem estar treinados também para fornecer orientações verbais e escritas sobre agentes desencadeantes (como aeroalérgenos, aspirina, anti-inflamatórios, etc.) e quanto a medidas objetivas de limitação do fluxo aéreo. A cada visita deve-se otimizar a terapia de controle enfatizando-se a importância da adesão ao tratamento e ao uso de corticoides inalatórios, o tratamento apropriado da asma induzida pelo exercício, a não utilização de drogas ilícitas e a cessação do tabagismo. Outras medidas importantes no controle de pacientes com asma grave seriam a programação de consultas frequentes para avaliação do controle da asma e a vacinação anual contra a influenza. Na realidade, a adesão de médicos e pacientes aos *guidelines* existentes (principalmente o uso do consenso do

GINA – *Global Initiative for Asthma*) mostrou-se extremamente eficaz na redução da morbimortalidade daqueles indivíduos com história de asma quase fatal.<sup>13</sup>

## CONCLUSÃO

A percepção pobre da dispneia tem sido descrita em pacientes que sobreviveram a crises de asma quase fatal. Acredita-se que esses pacientes poderiam levar mais tempo em buscar ajuda médica, prejudicando o tratamento adequado. Desta forma, a identificação dos pacientes de risco e o fornecimento de um plano de ação por escrito poderiam reduzir a chance de evolução para crises fatais ou quase fatais.

Medidas funcionais simples poderiam ser usadas por esses pacientes na avaliação do broncoespasmo, uma vez que baixos níveis de FEV1 estão associados a alto risco de exacerbações da asma. E quanto menor o FEV1, mais alto seria esse risco. Por outro lado, crises de asma quase fatal ou fatal podem ocorrer em pacientes com asma controlada, parcialmente controlada ou não controlada e o curso pode ser de instalação rápida ou lenta, impossibilitando uma medida uniforme na avaliação desses pacientes. Entretanto, a história prévia de controle inadequado da asma, intubação anterior e necessidade de ventilação mecânica são elementos que definitivamente classificam o paciente como potencialmente de risco. Outros fatores que sempre devem ser levados em conta são a baixa adesão ao tratamento, dependência a corticoides orais, problemas psicossociais, sensibilidade à aspirina e a anti-inflamatórios, tabagismo ativo ou passivo, hospitalização prévia por asma e história de atopia.

A adesão a consensos de tratamento por médicos e pacientes tem se mostrado altamente eficaz na abordagem desses indivíduos, devendo ser rotineiramente implementada para o controle adequado das exacerbações e na prevenção de novas crises.

## REFERÊNCIAS

1. Marquete CH, Saulnier F, Leroy O, Wallaert B, Chopin C, Demarcq JM *et al.* Long-term prognosis of near-fatal asthma. A 6-year follow-up study of 145 asthmatic patients who underwent mechanical ventilation for a near-fatal attack of asthma. *Am Rev Respir Dis.* 1992; 146(1):76-81.
2. Rufin RE, Latimer KM, Schembri DA. Longitudinal study of near fatal asthma. *Chest.* 1991; 99(1):77-83.

3. Crompton G. The catastrophic asthmatic. *Br J Dis Chest*. 1987; 81(4):321-5.
4. Molfino NA, Nannini LJ, Martelli AN, Slutsky AS. Respiratory arrest in near-fatal asthma. *N Engl J Med*. 1991; 324(5):285-8.
5. Mauad T, Dolhnikoff M. Pathologic similarities and differences between asthma and chronic obstructive pulmonary disease. *Curr Opin Pulm Med*. 2008; 14(1):31-8.
6. Qiu Y, Zhu J, Bandi V, Guntupalli KK, Jeffery PK. Bronchial mucosal inflammation and upregulation of CXC chemoattractants and receptors in severe exacerbations of asthma. *Thorax*. 2007; 62(1):475-82.
7. Simões SM, Santos MA, Oliveira MS, Fontes ES, Fernezlian S, Garrippo AL, *et al*. Inflammatory cell mapping of the respiratory tract in fatal asthma. *Clin Exp Allergy*. 2005; 35(1):602-11.
8. Lee YM, Park JS, Hwang JH, Park SW, Uh ST, Kim YH, *et al*. High-resolution CT findings in patients with near-fatal asthma: comparison of patients with mild-to-severe asthma and normal control subjects and changes in airway abnormalities following steroid treatment. *Chest*. 2004; 126(6):1840-8.
9. Awadh N, Müller NL, Park CS, Abboud RT, FitzGerald JM. Airway wall thickness in patients with near fatal asthma and control groups: assessment with high resolution computed tomographic scanning. *Thorax*. 1998; 53(4):248-53.
10. Cowie RL, Revitt SG, Underwood MF, Field SK. The effect of a peak flow-based action plan in the prevention of exacerbations of asthma. *Chest*. 1997; 112(1):1534-8.
11. Osborne M, Pedula KL, O'Hollaren M, Ettinger KM, Stibolt T, Buist AS, *et al*. Assessing future need for acute care in adult asthmatics: the profile of asthma risk study: a prospective health maintenance organization-based study. *Chest*. 2007; 132(4):1151-61.
12. Fulbrigge AL, Kitch BT, Paltiel AD, Kuntz KM, Neumann PJ, Dockery DW, *et al*. FEV(1) is associated with risk of asthma attacks in a pediatric population. *J Allergy Clin Immunol*. 2001; 107(1):61-7.
13. Rodríguez-Trigo G, Plaza V, Picado C, Sanchis J. Management according to the global initiative for asthma guidelines of patients with near-fatal asthma reduces morbidity and mortality. *Arc Bronconeumol*. 2008; 44(4):192-6.