

Fatores precipitantes da asma

1. ALÉRGENOS DOMÉSTICOS

O desenvolvimento de técnicas para medidas de exposição ambiental aos alérgenos possibilitou uma série de estudos epidemiológicos da relação destes com a asma. Esses estudos resultaram em fortes evidências, em diferentes partes do mundo, de que a sensibilização e a exposição aos alérgenos domiciliares é uma causa primária de asma, particularmente em crianças e adultos jovens. Mais recentemente, estudos em regiões climáticas com alta e baixa exposição aos antígenos de ácaros demonstraram a importância de outros alérgenos domésticos, particularmente aqueles derivados de gatos, cães e baratas.

Estudos recentes demonstraram correlação entre a quantidade de antígenos dos ácaros no domicílio e a gravidade da asma, avaliada pelo grau de HRB e variação do PFE. A diminuição da carga alérgica intradomiciliar constitui-se, portanto, na primeira linha antiinflamatória no tratamento da asma.

Oitenta por cento das crianças asmáticas e 40-50% dos adultos asmáticos são atópicos.

A poeira domiciliar constitui uma mistura de substâncias orgânicas e inorgânicas, a saber: ácaros (*Dermatophagoides pteronyssinus*, *Dermatophagoides farinae*, *Blomia tropicalis* e outros), fungos (*Aspergillus fumigatus*, *Penicillium notatum*, *Alternaria alternata*, *Cladosporium herbarum* e outros), insetos (baratas: *Blattella germanica* e *Pleuropleura americana*, moscas, mosquitos e pernilongos), animais (pêlo e epitélio de cães, gatos, coelhos, cobaias, ratos), pólenes (derivados do ambiente externo: *Lolium multiflorum*).

Testes alérgicos devem ser feitos rotineiramente em asmáticos. Quando positivos, indicam a necessidade de medidas de higiene ambiental e podem aumentar a adesão ao tratamento. Testes negativos são úteis para excluir uma base alérgica para asma; nesse caso, medidas desnecessárias e caras não são úteis. Explicação cuidadosa, instruções personalizadas por escrito claras, motivação e acompanhamento rigoroso são requeridos para ótimo controle.

O desafio de criar um ambiente livre de alérgenos nas residências dos pacientes é grande. Existem dados conflitantes sobre a efetividade porque muitos estudos são pequenos, malcontrolados e usaram medidas não agressivas o suficiente para reduzir a exposição e, conseqüentemente, não mostraram benefícios. Uma vez que medidas suficientemente agressivas foram usadas e o acompanhamento foi adequado, melhora nos sintomas, redução no uso de medicação e diminuição da reatividade brônquica em crianças e adultos foram observadas.

As medidas de higiene ambiental devem ser flexíveis, levando em conta a gravidade da asma, capacidade individual e o estado econômico da família. Poucas medidas foram estudadas em ensaios controlados e randomizados. É importante separar as medidas testadas em laboratório daquelas testadas em ensaios clínicos.

O conhecimento das fontes de alérgenos, suas características aerodinâmicas e distribuição dos tamanhos de partículas são essenciais para a concepção de estratégias bem-sucedidas. Alérgenos de ácaros, gatos e cães têm características aerodinâmicas dramaticamente diferentes. Os alérgenos derivados de ácaros em suspensão podem ser detectados apenas após interferência vigorosa, enquanto os antígenos derivados de cães e gatos são facilmente medidos em casas sem interferências ambientais, devido a que uma proporção significativa desses antígenos se associa a partículas pequenas (< 5µm de diâmetro). Devido a isso, a apresentação clínica também é diferente. Os pacientes alérgicos aos ácaros não percebem a relação entre a exposição e os sintomas. Além disso, a exposição aos ácaros é, em geral, de baixo grau, crônica e ocorre predominantemente à noite, durante o sono. Exposição a altos níveis podem ocorrer e resultar em sintomas após atividades vigorosas como a limpeza. Em contraste, pacientes alérgicos aos cães e gatos, freqüentemente, desenvolvem sintomas de asma aguda dentro de minutos após entrar numa residência com o animal.

Para o desenvolvimento de estratégias de higiene ambiental, é importante saber onde o paciente recebe a maior exposição. Desde que os níveis mais elevados de alérgenos dos ácaros dentro de casa são encontrados na cama e os pacientes gastam seis a oito horas cada noite em íntimo contato com seus colchões, travesseiros e cobertas, o leito é a fonte mais importante de exposição. Em contraste, a maioria da exposição aos alérgenos dos animais domésticos ocorre em áreas fora do quarto de dormir.

CONTROLE DOS ÁCAROS E SEUS ALÉRGENOS

Os *Dermatophagoides sp* têm aproximadamente 0,3mm de comprimento e alimentam-se principalmente de escamas de pele humana e outros restos alimentares e de fungos. Para seu desenvolvimento necessitam de temperatura ao redor de 25°C e umidade relativa entre 70 e 75% e são fotofóbicos. Assim, predominam em locais úmidos, escuros e que acumulam pó e alimento, tais como colchões, roupas de cama, carpetes, bichinhos de pelúcia e cortinas. É nas suas fezes que se concentra a maior fonte de alérgenos (*Der p 1* e *Der f 1*).

Na maior parte do Brasil, a espécie predominante é o *D. pteronyssinus*, assim como em outras regiões de clima tropical. Além dos *Dermatophagoides sp*, a *Blomia tropicalis* é um ácaro de alta prevalência em nosso meio. Testes positivos são observados em 94% dos pacientes para *Blomia tropicalis* e em 91% para *Dermatophagoides pteronyssinus* em São Paulo.

Estudos recentes têm identificado a participação de outros ácaros, os de estocagem (*Acarus sirus*, *Euroglyphos maynei*, *Lepidoglyphos destructor* e outros) como responsáveis pela sensibilização atópica.

O método primário para redução dos níveis dos alérgenos dos ácaros envolve medidas físicas destinadas ao controle de seus microambientes.

Uma cama pode conter dois milhões de ácaros. Os níveis variam com o clima, estação e tipos de móveis residenciais.

A medida isolada mais efetiva e provavelmente a mais importante é o revestimento de colchões, travesseiros e almofadas com capas impermeáveis aos alérgenos dos ácaros e permeáveis ao vapor d'água (transpiração). Essas capas foram feitas inicialmente de plásticos, porém, eram desconfortáveis.

Os alérgenos dos ácaros podem, ainda assim, acumular-se sobre as capas, possivelmente por circulação a partir dos carpetes, e é importante que as capas sejam lavadas a cada duas semanas.

As roupas de cama, inclusive cobertores e acolchoados, devem ser lavadas semanalmente com água à temperatura superior 55°C. A exposição do colchão, travesseiro e roupas de cama ao sol eleva a temperatura e reduz o teor de umidade desses objetos e cria condições desfavoráveis para a sobrevivência dos ácaros. Apesar de mortos, se presentes, permanecem sendo alergênicos e, portanto, devem ser removidos por aspiração.

Freqüentemente, se recomenda aos asmáticos a não utilização de travesseiros de penas, sugerindo-se sua substituição por travesseiros preenchidos com material sintético; demonstrou-se recentemente, porém, que o número de alérgenos de ácaros nesses é bastante elevado, devendo, portanto, ser revestidos.

Os carpetes são micro-habitats importantes para colonização por ácaros e uma possível fonte de aeroalérgenos, a partir dos quais a cama pode ser reinfestada, especialmente durante a limpeza. Mesmo colchões novos podem tornar-se uma fonte significativa de exposição após curto período de tempo (< 4 meses); níveis nos colchões se correlacionam com aqueles dos carpetes do quarto. Os carpetes devem ser removidos e, se possível, substituídos por pisos de madeira, cerâmicos ou vinílicos.

Exposição dos carpetes à luz do sol forte por três horas é letal para os ácaros. Alternativamente, limpeza a vapor pode ser usada para matar os ácaros e reduzir os níveis de alérgenos nos carpetes, porém o vapor geralmente não penetra



Figura 9

nas camadas basais do carpete e é difícil remover a água residual, de maneira que o vapor é usualmente efetivo por curto período de tempo.

É recomendado que as cortinas do quarto sejam de tecido lavável ou do tipo persiana. Objetos que acumulem poeira, incluindo bichos de pelúcia, devem ser removidos ou mantidos fechados ou plastificados. Móveis estofados devem ser substituídos com móveis de madeira, vinil ou couro.

A limpeza é fundamental, para minimizar restos de alimentos ou orgânicos com aspiração cuidadosa.

No restante do domicílio devem reduzir-se ao máximo os reservatórios de ácaros, eliminando carpetes, mobílias estofadas e cortinas pesadas. Os estofados devem ser revestidos com vinil ou couro, ou uma capa lavável externamente deve ser colocada. Carpetes instalados sobre assoalho não ventilado, em cima do cimento ou porões, podem ser difíceis de secar uma vez úmidos, e assim se tornam uma fonte de grande quantidade de ácaros. É particularmente importante que o asmático alérgico não viva ou trabalhe em tais áreas.

A aspiração intensiva a vácuo pode remover grande quantidade de poeira dos carpetes e outros objetos, reduzindo o reservatório de alérgenos. Contudo, os antigos aspiradores a vácuo (com filtros de exaustão inadequados) aumentam significativamente os níveis de *Der p1* em suspensão. Além disso, aspiração usual provavelmente não é suficiente para controlar exposição de reservatórios de carpetes e móveis estofados. Devido a isso, filtros HEPA (*high efficiency particulate air*), com bolsas de dupla espessura, são sugeridos. Entretanto, são de custo elevado, o que dificulta seu emprego em larga escala.

Durante os períodos de limpeza, recomenda-se que o paciente não permaneça no mesmo ambiente.

Embora alguns estudos controlados com acaricidas tenham demonstrado redução dos níveis alergênicos, outros têm mostrado redução insuficiente para justificar seu uso. O prin-

principal problema do tratamento químico não é sua capacidade de matar os ácaros, como demonstrado *in vitro*, mas sua capacidade de penetrar no carpete e móveis estofados.

O uso de substâncias acaricidas tem, portanto, papel limitado no controle dos ácaros.

Uma variedade de filtros de ar e ionizadores foram testados, tendo-se demonstrado pouco ou nenhum efeito sobre os sintomas e a função pulmonar em asmáticos alérgicos aos ácaros. Isso não é surpreendente, já que estes dispositivos não têm impactos sobre os reservatórios que representam a maior fonte de exposição.

A redução da umidade relativa abaixo de 50% é um método efetivo para diminuir o crescimento dos ácaros. Ampla ventilação pode ser efetiva. A instalação de ar condicionado ou o uso de desumidificadores no quarto de dormir podem reduzir a contagem dos ácaros e podem ser indicados para pacientes intensamente alérgicos.

CÃES E GATOS

O alérgeno é proveniente primariamente das glândulas sebáceas e das células epiteliais escamosas basais da pele.

Casos têm sido descritos em crianças por exposição a roupa contaminada de colegas que carregam alérgenos de gato para a escola.

Os alérgenos de gatos (*Fel d I*), por serem de tamanho reduzido quando comparados aos dos ácaros e os de baratas, permanecem em suspensão por longos períodos de tempo e se depositam nas paredes dos aposentos, o que dificulta muito sua eliminação com os procedimentos comuns de limpeza. Além disso, são extremamente viscosos e aderem firmemente às superfícies, principalmente roupas e móveis, que funcionam como reservatórios adicionais importantes desses alérgenos. Com esses alérgenos torna-se muito clara a relação entre contato com o ambiente contaminado e o rápido desenvolvimento de sintomas, em indivíduos sensibilizados.

Tratamento primário para pacientes alérgicos é a retirada do animal. A redução do alérgeno após a remoção do gato demora 12 semanas, a menos que associada a limpeza vigorosa e remoção dos reservatórios. Contudo, em muitos e talvez na maioria dos casos, a família não concorda com isso.

A extensão com a qual a exposição aos alérgenos do gato pode ser efetivamente controlada com o animal presente, por métodos tais como a remoção dos reservatórios (carpetes e sofás), lavagem do gato, uso de filtros HEPA, *sprays* tópicos, é incerta. Alguns estudos sugerem que essas medidas são efetivas, porém outros julgam que o efeito é limitado. A dedicação intensiva necessária para a consecução dessas medidas deve ser salientada para os pacientes e familiares. As reações alérgicas a cães (*Can f I*) são menos frequentes que a gatos, mas em regiões onde eles são man-

tidos dentro das residências, devem ser considerados como fontes importantes de alérgenos intradomiciliares. Medidas semelhantes às adotadas para os gatos são indicadas.

Outros animais, como roedores, podem ser fontes de alérgenos domiciliares, à medida que sejam mantidos no convívio direto com o homem. A principal fonte de alérgenos dos roedores é urinária, e estes alérgenos, uma vez eliminados, podem manter-se em suspensão no ar e causar sensibilização, com manifestações clínicas subseqüentes.

BARATAS

As baratas constituem-se em fontes importantes de alérgenos intradomiciliares. A alergia à barata pode ser demonstrada em 50 a 60% dos asmáticos em nosso meio.

As três espécies mais comumente encontradas nos domicílios são a *Periplaneta americana*, a *Blatella germanica* e a *Blatella orientalis*, havendo grande reatividade cruzada entre seus antígenos. Proliferam, principalmente, em locais quentes e onde haja alimentos facilmente disponíveis. As fontes de alérgenos de baratas ainda não estão definidas, podendo ser a saliva e/ou as fezes. Seus alérgenos são pesados e permanecem a maior parte do tempo sobre superfícies. A cozinha é o local de maior contaminação. Em residências de crianças asmáticas e de não asmáticas de nosso meio, observaram-se níveis baixos de alérgenos de baratas, contrastantes com os mais elevados de ácaros. Em locais públicos, sobretudo escolas, têm-se demonstrado níveis elevados de alérgenos de *Blatella germanica* (*Bla g II*). Tal fato, provavelmente, decorre da grande fonte de alimentos que há nesses locais. As crianças, por permanecerem várias horas do dia na escola, têm grande possibilidade de sensibilização a alérgenos de baratas.

Os alérgenos de baratas podem ser reduzidos ao controlar-se sua proliferação. Ela pode ser obtida respeitando-se as seguintes recomendações: os alimentos devem ser bem acondicionados, as lixeiras e os ralos devem ser tampados e iscas para matá-las devem ser colocadas em alguns pontos da cozinha e em áreas externas da casa. Erradicação pode ser tentada com organofosforados; resistência não é infreqüente.

BOLORES

Os fungos crescem rapidamente em qualquer época quando as condições são favoráveis. Áreas úmidas freqüentemente abrigam *Cladosporium*. Chuveiros, condicionadores de ar e umidificadores são fontes importantes de *Rhizopus*, *Mucor*, *Aspergillus* e *Penicillium*.

Associação entre asma e RAST ou testes cutâneos positivos a vários fungos, incluindo *Alternaria*, *Cladosporium* e *Aspergillus* foi demonstrada.

Controle – Três abordagens são recomendadas: 1) evitar locais onde a exposição é elevada, como porões, casas com crescimento de fungos e fontes externas; 2) reduzir a umidade relativa para reduzir o crescimento; o controle da umidade envolve a redução das fontes e da umidade que naturalmente se acumula nas habitações. Algumas fontes, tais como secagem de roupas ou vapor ao cozinhar, devem ser controladas com sistemas de exaustão. O banheiro deve ser ventilado para o exterior. Além disso, umidificadores e a água das plantas podem contribuir para a umidade interna. Se a umidade externa for baixa, ventilar a casa; se alta, podem ser usados desumidificadores; a presença de uma lâmpada acesa, no interior de armários ou *closets* auxilia no controle do crescimento de fungos; 3) limpeza de superfícies com alvejantes ou agentes semelhantes, ex., cortinas de chuveiro e pias.

O uso de máscaras pode ser tentado, porém partículas abaixo de 5mm não são filtradas pelas máscaras comuns.

ENDOTOXINAS

Endotoxinas são substâncias pró-inflamatórias presentes na membrana celular de bactérias gram-negativas. A inalação de endotoxinas aumenta a HRB de asmáticos, resulta em infiltração neutrofílica das vias aéreas e tem sido implicada em casos de asma grave.

As endotoxinas bacterianas, liberadas pela morte de bactérias gram-negativas, são substância pro-inflamatórias e estão presentes no chão e roupas de cama. Sua inalação tem sido associada a agravo da hiper-reatividade brônquica.

AEROALÉRGENOS E ASMA

RESUMO DAS ESTRATÉGIAS PARA A PREVENÇÃO

O controle ambiental para aeroalérgenos visa fundamentalmente:

1. A redução da fonte de alérgenos por eliminação
2. A redução da fonte de alérgenos por barreiras físicas
3. A remoção de reservatórios de alérgenos
4. A filtração do ar

MEDIDAS IMEDIATAS

Entre as medidas a serem instituídas, prioritariamente, para controle de alérgenos de ácaros no domicílio, encontram-se:

DORMITÓRIO

- A colocação de capas nos colchões, travesseiros, impermeáveis à passagem de alérgenos e permeáveis ao vapor d'água (transpiração). Devem ser retiradas para lavagem a cada duas semanas.
- A lavagem semanal das roupas de cama, inclusive cobertores e acolchoados, a temperaturas > 55°C.

- A manutenção das superfícies o mais possível livres de objetos que acumulem poeira: livros, revistas, brinquedos de pelúcia, sapatos, etc., devem ser colocados dentro dos armários.

- As cortinas devem ser de tecidos leves, passíveis de lavagem freqüente, ou deve-se utilizar persianas para a vedação de janelas.

- Aspirar os carpetes freqüentemente, de preferência com o uso de filtros adequados (HEPA).

Não sendo possível, já que esses filtros não são nacionais, o paciente não deve aspirar ou, se necessário, deve utilizar máscaras.

DEMAIS LOCAIS DA RESIDÊNCIA

- Controle de umidade; evitar coleções de água.
- Aspirar os carpetes e estofados freqüentemente, de preferência com o uso de filtros adequados (HEPA).

Entre os objetivos a serem atingidos a **médio e longo prazo**, encontram-se:

DORMITÓRIO

- A substituição de carpetes por assoalho de madeira ou pisos de cerâmica ou vinílicos. A retirada dos carpetes dos dormitórios é importante, por servirem de reservatório para a reinfestação de roupas de cama, vestes pessoais, etc.

DEMAIS LOCAIS DA RESIDÊNCIA

- Reduzir ao máximo possível os reservatórios de ácaros, eliminando carpetes, mobílias estofadas e cortinas pesadas.

- Revestir os estofados com vinil ou couro ou, ainda, pode-se revestir o enchimento do estofado com material impermeável à passagem de alérgenos, e colocar-se uma capa lavável externamente.

- Reduzir a umidade intradomiciliar (< 50%) com o aumento da ventilação ou a utilização de desumidificadores de ar.

EXPOSIÇÃO A ALÉRGENOS DE GATO/CÃES:

- Remoção do animal da residência.

OU, QUANDO NÃO FOR POSSÍVEL:

- Redução do número de animais
- Redução dos reservatórios das residências: carpetes, estofados, cortinas pesadas

- Aspiração de pisos frios ou assoalhos, utilizando-se um bom sistema de filtração (HEPA)

- Utilização de filtros de ar para ambiente (HEPA)

MEDIDAS PRÁTICAS PARA DIMINUIÇÃO DOS ALÉRGENOS DE BARATAS DO DOMICÍLIO:

- Os alimentos devem ser bem acondicionados e as lixeiras, tampadas

- Os ralos devem ser tampados

- Devem-se usar iscas em pontos estratégicos da cozinha e áreas externas da casa

MEDIDAS PRÁTICAS PARA A DIMINUIÇÃO DOS ALÉRGENOS DE FUNGOS DO DOMICÍLIO:

- Diminuição da umidade relativa intradomiciliar através de boa ventilação e, se possível, o uso de desumidificadores de ar
- Manter lâmpada acesa em armários ou *closets*
- Evitar coleções de água nos domicílios
- Evitar plantas dentro dos domicílios
- Ventilar chuveiros, cozinha e áreas de secagem de roupa para o exterior.

REFERÊNCIAS

1. Arruda LK, Rizzo MC, Chapman MD et al. Exposure and sensitization to dust mite allergens among asthmatic children in São Paulo, Brazil. *Clin Exp Allergy* 1991;21:433-439.

2. Bollinger ME, Eggeston PA, Flanagan E et al. Cat antigen in homes with or without cats may induce allergic symptoms. *J Allergy Clin Immunol* 1996;97:907-914.
3. Brown MA, Halonen MJ, Martinez FD. Cutting the cord: is the birth already too late for primary prevention of allergy? *Clin Exper Allergy* 1997;27:4-6.
4. Chapman MD, Woodcock A. Domestic allergens in public places II: dog (Can f I) and cockroach (Bla g II) allergens in dust and mite, cat, dog and cockroach allergens in the air in public buildings. *Clin Exp Allergy* 1996; 26:1246-1252.
5. Colloff MJ, Ayres J, Carswell F et al. The control of allergens of dust mites and domestic pets: a position paper. *Clin Exp Allergy* 1992;22: 1-28.
6. Custovic A, Taggart SC, Franais HC et al. Exposure to house dust allergens and the clinical activity of asthma. *J Allergy Clin Immunol* 1996; 98:64-72.
7. Custovic A, Taggart SCO, Kennaugh J et al. Portable dehumidifiers in the control of house dust mites and mite allergens. *Clin Exp Allergy* 1995;25:312-316.

Imunoterapia específica (ITE)

A ITE consiste na administração de doses crescentes de extrato alergênico em indivíduo sensibilizado, durante um período de tempo prolongado. A indicação da ITE deve basear-se na avaliação adequada da etiologia alérgica e na importância desta no quadro clínico do paciente. A impossibilidade do afastamento total do contato com o alérgeno e a intensidade das manifestações clínicas que determinem necessidade de medicação constante são fatores considerados na indicação da ITE. Alguns autores propõem que ela deva ser iniciada quando os sintomas são de intensidade tal que justifiquem o tempo, o custo e os riscos envolvidos. Os sintomas devem estar presentes há pelo menos um ano.

A escolha do(s) alérgeno(s) para a ITE deve ser baseada na avaliação cuidadosa da sensibilização mediante a identificação de anticorpos IgE específicos. Para tanto, é necessário o conhecimento dos alérgenos de importância regional, perene e sazonais. No Brasil predomina a sensibilização aos alérgenos dos ácaros da poeira doméstica, existindo várias espécies com atividade alergênica reconhecida. A presença desses anticorpos IgE específicos aliada aos dados de história clínica definirá a importância clínica do alérgeno e, conseqüentemente, a indicação de ITE.

O método mais utilizado para a administração da ITE é a aplicação subcutânea, empregando-se antígenos padronizados. A ITE deve ser realizada por indicação e com supervisão de alergologista experiente e habilitado no atendimento de eventuais reações anafiláticas. O esquema apropriado de ITE deve ser individualizado. Cabe ao alergologista estabelecer as doses necessárias para obtenção do

melhor resultado, bem como o tempo e a duração do tratamento.

A ITE não deve ser realizada diante de paciente com redução persistente do fluxo aéreo ($VEF_1 < 70\%$ do previsto), na presença de processo febril, na gravidez, em pacientes em uso de betabloqueadores e portadores de imunodeficiências.

Embora sejam muito utilizadas, as vacinas orais e por via sublingual não têm efeito comprovado. A ITE com antígenos não definidos (bactérias, *Candida albicans*, poeira domiciliar total) não deve ser realizada. Há, por outro lado, grande controvérsia em relação à ITE nos pacientes alérgicos a epitélio de cães e gatos e que se recusam a remover o animal de suas residências.

Uma metanálise de nove estudos sobre ITE com alérgenos de ácaros da poeira doméstica concluiu haver melhora dos sintomas, redução do uso da medicação e da HRB (Abramson, 1995). De modo geral, a função pulmonar não se alterou. Recentemente, um estudo norte-americano demonstrou que a ITE com alérgenos inaláveis não acrescentou benefícios à farmacoterapia adequada em crianças com asma moderada (Adkinson, 1997).

REFERÊNCIAS

1. Abramson MJ, Puy RM, Weiner JM. Is allergen immunotherapy effective in asthma? A meta-analysis of randomized controlled trials. *Am J Resp Crit Care Med* 1995;151:969-974.
2. Adkinson NF, Eggleston PA, Eney D et al. A controlled trial of immunotherapy for asthma in allergic children. *N Engl J Med* 1997;336:324-331.

8. Custovic A, Woodcock A. Allergen avoidance. In: Barnes PJ, Rodger IW, Thomson NC, eds. Asthma – Basic mechanisms and clinical management. 3rd ed. San Diego: Academic Press, 1998;617-649.
9. Druham SR. Allergen avoidance measures. *Respir Med* 1996;90:441-445.
10. Meijer GG, Postma DS, Vander Heide S et al. Exogenous stimuli and circadian peak expiratory flow variation in allergic asthmatic children. *Am J Respir Crit Care Med* 1996;153:237-242.
11. Meijer GG, Postma DS, Vander Heide S et al. Seasonal variations in house dust mite influence the circadian peak expiratory flow amplitude. *Am J Respir Crit Care Med* 1996;154:881-884.
12. Michel O, Kips J, Duchateau J et al. Severity of asthma is related to endotoxin in house dust. *Am J Respir Crit Care Med* 1996;154:1641-1646.
13. Naspitz CK. Epidemiology of allergic respiratory diseases in Brazil. *Prog Allergy Clin Immunol* 1997;4:90-93.
14. Platts-Mills TAE, Vervloet D, Thomas WR et al. Indoor allergens and asthma: report of the third international workshop. *J Allergy Clin Immunol* 1997;100:1-24.
15. Rizzo MC, Naspitz CK, Fernandez-Caldas E et al. Endotoxin exposure and symptoms in asthmatic children. *Pediatr Allergy Immunol* 1997;8:121-126.
16. Rosenstreich DL, Eggleston P, Kattan M et al. The role of cockroach allergy and exposure to cockroach allergen in causing morbidity among inner-city children with asthma. *N Engl J Med* 1997;336:1356-1363.
17. Tovey ER, Woolcock AJ. Direct exposure of carpets to sunlight can kill all mites. *J Allergy Clin Immunol* 1994;93:1072.
18. Woodfolk JA, Haydenml, Couture N et al. Chemical treatments of carpets to reduce allergen: comparison of effects of tannic acid and other treatments on proteins derived from dust mites and cats. *J Allergy Clin Immunol* 1995;96:325-333.

2. ASMA OCUPACIONAL

DEFINIÇÃO

Asma ocupacional é a obstrução variável das vias aéreas, induzida por agentes inaláveis, particulares a um dado ambiente de trabalho, na forma de gases, vapores ou fumos.

PREVALÊNCIA

Dados referentes ao Brasil não são disponíveis.

PATOGÊNESE

O mecanismo mais freqüente é a sensibilização, mediada principalmente por anticorpos IgE, mas também pode ser por mecanismo farmacológico ou irritativo. A atopia é um fator predisponente para a sensibilização a agentes de alto peso molecular (> 1.000 daltons) e o tabagismo para a sensibilização a alguns agentes de baixo peso molecular, como os anidridos ácidos.

AGENTES ETIOLÓGICOS

Já foram descritos mais de 200 agentes capazes de causar asma ocupacional. Uma lista extensa dos agentes está

disponível na literatura. Abaixo, citamos alguns dos agentes mais importantes.

1. Causas imunológicas

1.1. Causas IgE-dependentes

Produtos de origem animal e vegetal

- Animais de laboratório
- Poeira de farinha
- Enzimas
- Produtos farmacêuticos

Produtos químicos de baixo peso molecular

- Anidridos ácidos
- Metais: níquel, cromo, platina, zinco, vanádio, cobalto,

alumínio

1.2. Causas com mecanismo imunológico não identificado

- Diisocianatos
- Aminas
- Colofônio
- Azodicarbonamida

2. Causas não imunológicas

- Formaldeído
- PVC e polipropileno
- Irritantes

DIAGNÓSTICO

Baseia-se nos seguintes critérios básicos:

1. História clínica compatível, com melhora sintomática, em muitos casos, após dias ou semanas de afastamento e piora durante a jornada de trabalho ou as semanas de trabalho.

2. Obstrução variável das vias aéreas clinicamente demonstrável.

3. Presença de agente conhecidamente causador de asma ocupacional no ambiente de trabalho.

4. Exposição a esse agente por tempo suficiente.

5. Testes de função pulmonar que mostrem obstrução das vias aéreas após exposição ao agente (curva de pico de fluxo expiratório e/ou espirometria antes e após a jornada de trabalho e/ou broncoprovocação específica)

6. A condição asmática geralmente se desenvolve quando o trabalhador se expõe a baixas concentrações do agente causador.

TESTES CUTÂNEOS E SOROLÓGICOS

Quando positivos para determinado alérgeno, indicam sensibilização. Por si só, não são conclusivos para o diagnóstico de asma e nem oferecem certeza de que aquele alérgeno seja o causador da doença.

Testes cutâneos específicos podem ser feitos quando há suspeita de asma ocupacional por substâncias de alto peso molecular ou por metais, anidridos, aminas e antibióticos.

A demonstração de anticorpos séricos específicos de classe IgE, ou IgM e IgG dirigidos contra antígenos de alto peso molecular ou contra alguns antígenos de baixo peso molecular conjugados a proteínas demonstra sensibilização em casos de asma ocupacional, mas ainda não está disponível em nosso meio.

TESTES DE FUNÇÃO PULMONAR

Sua aplicação no diagnóstico de asma ocupacional foi revista por Burge. Quando se apresentam ao laboratório, a maior parte dos pacientes costuma ter espirometria normal. Nos casos em que ela está anormal, o prognóstico da asma ocupacional é pior.

A espirometria antes e após a jornada de trabalho, mostrando redução maior que 10% do VEF₁, deve ser feita numa segunda-feira (ou após a folga semanal) e tem baixa sensibilidade para o diagnóstico de asma ocupacional.

Os registros prolongados de pico de fluxo expiratório, feitos pelo menos quatro vezes ao dia e por no mínimo duas semanas de trabalho e duas de afastamento consecutivos, têm boa sensibilidade e especificidade para o diagnóstico de asma ocupacional. Em nosso meio, até o momento, essa é a principal forma de demonstrar a relação entre exposição ocupacional e obstrução das vias aéreas. As curvas de pico de fluxo expiratório podem ser analisadas visualmente, buscando padrões de deterioração com a exposição e recuperação com o afastamento e, estatisticamente, sendo o primeiro método mais vantajoso em termos de sensibilidade e especificidade.

Testes de broncoprovocação específica consistem na exposição controlada, em ambiente hospitalar, ao agente ocupacional, com monitorização da função pulmonar. São considerados testes-padrão para o diagnóstico de asma ocupacional, mas ainda não estão disponíveis em nosso meio.

AVALIAÇÃO DA DISFUNÇÃO/INCAPACIDADE

1. Disfunção/incapacidade temporária

Assim que o diagnóstico de asma ocupacional é feito, o tratamento consiste em afastar o trabalhador da exposição ao agente causal, de forma definitiva. As alternativas são:

- Recolocação na mesma empresa, em função onde não haja exposição ao agente causal.
- Reabilitação profissional
- Aposentadoria

2. Disfunção/incapacidade permanente

Esta avaliação deve ser feita dois anos após a remoção da exposição, quando a recuperação atinge um patamar. Ela se baseia na avaliação clínica e resultado da espirometria e do teste de broncoprovocação inespecífica.

PROGNÓSTICO

Diversos estudos de seguimento mostram que a maioria dos trabalhadores com asma ocupacional continuam sintomáticos mesmo anos após cessada a exposição. Quanto mais prolongada a história de asma quando se faz o diagnóstico, pior a função pulmonar basal e mais acentuada a reatividade brônquica inespecífica, pior o prognóstico da doença.

REFERÊNCIAS

1. American Thoracic Society. Guidelines for the evaluation of impairment/disability in patients with asthma. *Am Rev Respir Dis* 1993;147:1056-1061.
2. Burge PS. Single and serial measurements of lung function in the diagnosis of occupational asthma. *Eur J Respir Dis* 1982;63(Suppl 123):47-59.
3. Chan-Yeung M. Evaluation of impairment/disability in patients with occupational asthma. *Am Rev Respir Dis* 1987;135:950-951.
4. Chan-Yeung M, Malo J-L. Aetiological agents in occupational asthma. *Eur Respir J* 1994;7:346-371.
5. Cockcroft AE. Occupational asthma and alveolitis – Unanswered questions. *J R Soc Med* 1988;81:255-257.
6. Côté J, Kennedy S, Chan-Yeung M. Sensitivity and specificity of PC20 and peak expiratory flow rate in cedar asthma. *J Allergy Clin Immunol* 1990;85:592-598.
7. Gannon PFG, Burge PS. The SHIELD scheme in the West Midlands Region, United Kingdom. *Br J Ind Med* 1993;50:791-796.
8. Hodgson JT, Jones JR, Elliot RC, Osman J. Self reported work-related illness. Research Paper 33. London: HSE Books, 1993.
9. Kobayashi S. Different aspects of occupational asthma in Japan. In: Frazier CA, ed. Occupational asthma. New York: Van Norstrand Reinhold, 1980:229-244.
10. Mendonça EMC, Rosa E, Freitas JBP et al. Occupational asthma in the city of São Paulo – Cases diagnosed in the community reference centres for worker's health and Fundacentro (Ministry of Labour) from January 1995 to March 1996. Abstract 9th International Conference on Occupational Respiratory Diseases. Kyoto, 1997.
11. Meredith S, McDonald C. Work-related respiratory disease in the United Kingdom, 1989-1992: a report on the SWORD project. *Occup Med* 1994;44:183-189.
12. Meredith S, Nordman H. Occupational asthma: measures of frequency from four countries. *Thorax* 1996;51:435-440.
13. Newman-Taylor AJ. Occupational asthma. *Thorax* 1980;35:241-245.
14. Perrin B, Lagier F, L'Archevêque J, Cartier A, Boulet L-P, Côté J, Malo J-L. Occupational asthma: validity of monitoring of peak expiratory flow rates and non-allergic bronchial responsiveness as compared to specific inhalation challenge. *Eur Respir J* 1992;5:40-48.
15. Salvaggio J ed. Occupational and environmental respiratory disease in NIAD task force report: asthma, and other allergic disease. Washington DC: US Department of Health, Education and Welfare (NIH Publication n° 79-387), 1979.
16. Smidth D. Medico-legal definition of occupational asthma. *Chest* 1990;98:1007-1011.
17. Venables KM, Topping MD, Howe W, Luczniska CM, Hawkins R, Newman-Taylor AJ. Interaction of smoking and atopy in producing IgE antibody against a hapten protein conjugate. *Br Med J* 1985;290:201-204.
18. Zeiss CE, Patterson R. Acid Anhydrides. In: Bernstein IL, Chan-Yeung M, Malo J-L, Bernstein DI, eds. Asthma in the workplace. New York: Marcel Dekker Inc., 1993:439-457.

3. DOENÇA DO REFLUXO GASTROESOFAGIANO (DRGE)

RGE, causado por relaxamento anormal do esfíncter esofágico inferior (EEI), é mais freqüente em asmáticos do que na população geral; entretanto, nem sempre pode estabelecer-se uma relação causal entre ambos.

RGE é um desencadeante potencial de asma; tratamento agressivo anti-refluxo pode melhorar os sintomas de asma e a função pulmonar em pacientes selecionados. RGE silencioso deve ser considerado em asmáticos de difícil controle.

A relação entre RGE e asma é complexa. O RGE pode piorar a asma por via reflexa, pela presença de ácido no esôfago distal, por microaspiração para as vias aéreas e por aumento da reatividade brônquica, demonstrável após o refluxo. A asma, por sua vez, facilita o RGE pela hiperinsuflação e tosse; teofilina pode facilitar RGE.

Todos os asmáticos devem ser questionados sobre sintomas de RGE e sua relação com os sintomas de asma. Sintomas de regurgitação podem ser de especial ajuda, desde que sua presença é o melhor preditor de resposta.

Boca amarga ao acordar e rouquidão apontam para RGE importante durante o sono.

Sintomas de asma podem ser observados após ingestão de uma refeição rica em gordura ou alimentos que reduzem a pressão do esfíncter esofágico inferior, tais como chocolate, pimenta, cafeína, álcool e sucos ácidos. Vale a pena perguntar se tosse, dispnéia ou chiado seguem os episódios de refluxo ou se o paciente usa a bombinha para alívio quando experimenta refluxo. O RGE pode, entretanto, ser silencioso.

Se a história é compatível, nenhum teste adicional é necessário e tratamento deve ser iniciado. Investigação complementar é indicada em pacientes nos quais a terapêutica empírica falhou ou quando os sintomas sugerem DRGE complicada. Esofagoscopia com biópsia de terço distal pode detectar esofagite e outras complicações. PHmetria de 24 horas deve ser indicada em pacientes sem sintomas clássicos ou de difícil tratamento. A monitorização do pH esofágico é considerado o exame de excelência para o diagnóstico do RGE. No lactente é comum, na primeira hora após a alimentação, o aparecimento de um refluxo fisiológico. Este difere do RGE patológico por não preencher os critérios diagnósticos da pHmetria. A avaliação por imagem não permite estabelecer tal diferença.

Todos os pacientes com DRGE devem ser educados sobre mudanças nos hábitos de vida, incluindo cessação do fumo, elevação da cabeceira da cama, evitar refeições volumosas ou com excesso de líquido e perda de peso, se obesos. Os pacientes devem evitar alimentos e medicamentos que reduzam a pressão do esfíncter esofágico, incluindo teofilina e derivados.

O estudo ideal para avaliar a eficácia do tratamento clínico não foi ainda realizado: duplo-cego, de longa duração, em pacientes com sintomas relacionados ao refluxo e com supressão ácida comprovada pela terapia.

O tratamento medicamentoso deve ser feito com omeprazol 20mg duas vezes ao dia, ou equivalente, por pelo menos três meses. Doses menores e uso de inibidores H₂ freqüentemente resultam em insucesso. Os sintomas e o PFE devem ser monitorizados antes e após para avaliar a resposta. Se há melhora, considerar tratamento a longo prazo com drogas ou cirúrgico. Encaminhar para especialista.

REFERÊNCIAS

1. Field SK, Sutherland LR. Does medical antireflux therapy improve asthma in asthmatics with gastroesophageal reflux? A critical review of the literature. *Chest* 1998;114:275-283.
2. Field SK, Underwood M, Brant R et al. Prevalence of gastroesophageal reflux symptoms in asthma. *Chest* 1996;109:316-322.
3. Harding SM, Richter JE. The role of gastroesophageal reflux in chronic cough and asthma. *Chest* 1997;111:1389-1402.
4. Harding SM, Richter JE, Guzzo MR et al. Asthma and gastroesophageal reflux: acid suppressive therapy improves asthma outcome. *Am J Med* 1996;100:395-405.
5. Irwin RS, Curley FJ, French CL. Difficult-to-control asthma: contributing factors and outcome of a systematic management protocol. *Chest* 1993;103:1662-1669.
6. Meier JH, McNally PR, Punja M et al. Does omeprazole (Prilosec) improve respiratory function in asthmatics with gastroesophageal reflux? A double blind, placebo-controlled crossover study. *Dig Dis Sci* 1994;39:127-133.
7. Mello FCQ, Lemle A, Santos MIV et al. Asma brônquica e refluxo gastroesofágico. *J Pneumol* 1996;22:251-257.

4. ASMA NOTURNA

Asma noturna é freqüente – acordar à noite com tosse, chiado ou falta de ar ou experimentar aperto no peito à noite ou ao despertar de manhã são achados característicos de asma. Episódios fatais de asma são mais comuns à noite. Os sintomas de asma noturna interrompem o sono e prejudicam o desempenho das atividades diárias.

Perguntas sobre sintomas noturnos são essenciais na consulta inicial e durante o acompanhamento para caracterizar doença controlada. Deve-se sempre perguntar se o paciente acorda no meio da noite ou de manhã e precisa usar bombinha para alívio.

A função pulmonar tem um ritmo circadiano que é exagerado nos portadores de asma noturna, com menores níveis entre 4 e 6 horas da manhã. Asma noturna está caracterizada quando há queda no pico de fluxo expiratório de 15% ou mais em relação ao dia ou quando há interrupção do sono por sintomas da doença.

Portadores de asma noturna têm maior grau de HRB e mais inflamação das vias aéreas no período noturno em relação ao diurno. Embora a causa da asma noturna não pos-

sa ser completamente explicada, parece haver uma variedade de ritmos corporais internos circadianos que têm um papel na doença.

Durante a noite ocorre redução nos níveis de adrenalina e cortisol plasmático, bem como variações no controle do sistema nervoso autônomo, com aumento do tônus parassimpático e inibição do sistema não adrenérgico, não colinérgico e redução do número e função fisiológica dos beta-receptores. Redução dos níveis de catecolaminas e esteróides à noite permite maior expressão linfocitária e eventual ativação de uma cascata de células inflamatórias nas vias aéreas. Inalação de antígeno à tarde resulta em reação tardia mais comum, durante à noite. Alérgenos e outros desencadeantes no quarto de dormir precisam ser identificados e eliminados.

Também influências rítmicas não circadianas, como o sono, postura supina e refluxo gastroesofágico não podem ser excluídos.

A relação entre refluxo gastroesofágico e asma noturna não foi comprovada, porém interrogatório dirigido para sintomas de RGE deve fazer parte da abordagem da asma noturna. Se RGE estiver presente, seu tratamento pode melhorar a asma noturna.

Variações noturnas de temperatura e umidade podem desencadear piora noturna da asma. Evitar resfriamento com aquecedores e secura ambiental excessiva com umidificadores pode reduzir a piora noturna.

A presença de apnéia do sono deve ser pesquisada questionando-se sobre sonolência diurna excessiva e roncos. O tratamento da apnéia melhora a asma nos doentes portadores das duas condições.

A presença de rinites e sinusites pode resultar em coriza posterior, com agravamento da asma durante a noite.

TRATAMENTO

Dois aspectos são essenciais ao se considerar o tratamento da asma noturna:

1) A piora ou presença da asma durante a noite indica doença não controlada, que decorre de processo inflamatório nas vias aéreas e que se exacerba à noite. O tratamento, portanto, deve envolver como primeira opção o uso de agentes antiinflamatórios.

2) A presença de asma noturna freqüente indica a necessidade de corticosteróides orais ou de doses elevadas de corticosteróides inalados para controle inicial da doença. Se o controle não for obtido ou melhora rápida for almejada, broncodilatadores de longa duração devem ser associados.

Os beta-2-agonistas de longa duração inalatórios (salmeterol, formoterol) oferecem broncodilatação durante o período do sono e têm eficácia superior à das teofilinas de liberação lenta, com menores efeitos colaterais. Beta-agonistas para uso oral de liberação lenta aliviam a asma noturna,

porém os efeitos colaterais são freqüentes e, para maior eficácia, as doses devem ser duplicadas.

Preparações de teofilina de 12 e 24 horas são disponíveis. Cronoterapia com teofilina consiste de dois esquemas:

1) Dar teofilina a cada 12 horas com 1/3 da dose pela manhã e 2/3 no início da noite (ex.: 200 e 400mg). O objetivo é alcançar maior nível sérico no horário de maior redução funcional, em torno das 3 horas da manhã (cronofarmacoterapia).

2) Dar uma dose única de uma preparação que atua 24 horas em torno das 18-19 horas.

Para ajuste ideal da teofilina, níveis séricos podem ser obtidos pela manhã ao acordar, devendo situar-se em níveis terapêuticos.

O uso de corticosteróides inalatórios em doses elevadas permite o controle da asma em aproximadamente metade dos portadores de asma noturna freqüente.

Nos últimos anos demonstrou-se que corticosteróides fornecidos à tarde, em torno das 15 horas, resultam em menor recrutamento de células inflamatórias para as vias aéreas durante a noite e melhora da asma noturna. Para essa finalidade os corticosteróides inalatórios podem ser fornecidos divididos em três doses diárias, com a maior parte dada à tarde.

Em casos graves, um curso de corticóide oral deve ser dado e, se os sintomas noturnos forem mais importante que os diurnos, o corticóide oral poderá ser dado às 15 horas. A supressão adrenal resultante é semelhante à observada com doses únicas matinais.

Anticolinérgicos, nedocromil e cromoglicato têm efeito limitado na asma noturna.

Devido ao potencial antiinflamatório, os antileucotrienos poderão ser úteis no tratamento da asma noturna, porém estudos específicos são necessários para estabelecer seu papel.

Todas as intervenções devem ser avaliadas de maneira objetiva com medidas do PFE matinal, número de despertares e uso de beta-2 para alívio.

REFERÊNCIAS

1. Beam WR, Weimar DE, Martin RJ. Timing prednisone and alterations in airway inflammation in nocturnal asthma. *Am Rev Respir Dis* 1992;146:1524-1530.
2. D'Alonzo GE. Nocturnal asthma: physiologic determinants and current therapeutic approaches. *Curr Opin Pulm Med* 1996;2:48-59.
3. Greening AP, Ind PW, Northfield M et al. Added salmeterol versus high-dose corticosteroid in asthma patients with symptoms on existing inhaled corticosteroid. *Lancet* 1994;344:219-224.
4. Kraft M, Martin RJ. Nocturnal asthma. In: Barnes PJ, Grunsteinmm, Leff AR, Woolcock AJ, eds. *Asthma*. Philadelphia: Lippincott-Raven Publishers, 1997:2005-2025.
5. Pincus DJ, Szeffer SJ, Ackerson LM et al. Chronotherapy of asthma with inhaled steroids: the effect of dosage timing on drug efficacy. *J Allergy Clin Immunol* 1995;95:1172-1178.

6. Rivington RN, Boulet LP, Côté J et al. Efficacy of uniphyl, salbutamol, and their combination in asthmatic patients on high dose inhaled steroids. *Am J Respir Crit Care Med* 1995;151:325-332.
7. Selby C, Engelman HMI, Fitzpatrick MF et al. Inhaled salmeterol or oral theophylline in nocturnal asthma. *Am J Respir Crit Care Med* 1997; 155:104-108.
8. Wempe JB, Oosterhoff Y, Koeter GH, Postma DS. Treat patients who have nocturnal asthma with antiinflammatory drugs first. *Chest* 1996;109: 1130.

5. ASMA INDUZIDA POR EXERCÍCIO

Asma induzida por exercício (AIE) é uma condição particular na qual a atividade física vigorosa desencadeia um estreitamento agudo das vias aéreas em pessoas com reatividade brônquica aumentada. Tipicamente, a AIE não ocorre durante o exercício e sim dentro de poucos minutos após completado o esforço físico. No início do exercício, por liberação de catecolaminas, há broncodilatação.

AIE ocorre em 70-90% dos pacientes com asma. É mais comum na prática clínica em crianças devido a ser o exercício usual nessa idade. A variação de incidência em testes laboratoriais é justificada pelas diferenças na seleção dos pacientes (gravidade da asma), tipos de exercício empregado no teste de desencadeamento (corrida livre, esteira ou bicicleta ergométrica), critérios utilizados na demonstração da broncoconstrição e uso de medicação broncodilatadora, previamente ao desencadeamento. A reatividade brônquica aumentada ao exercício em crianças e adolescentes assintomáticos não prediz o desenvolvimento subsequente de asma sintomática.

Alguns pacientes com AIE, ao término do exercício, desenvolvem sintomas clássicos, como tosse, dispnéia e sibilância. Nesses, muitas vezes, o diagnóstico de AIE é estabelecido através da história clínica. Outros podem queixar-se somente de tosse ao final do exercício ou de falta de ar, desproporcionais ao exercício executado. Estes últimos devem ser avaliados em laboratório, mediante execução de prova de desencadeamento, para que o diagnóstico possa ser adequadamente confirmado.

Um teste laboratorial é útil para avaliar a gravidade e os efeitos do tratamento da AIE, porque condições padronizadas para o exercício são usadas e podem ser reproduzidas. A duração do exercício deve ser de 6 a 8 minutos, com ventilação alcançando, durante pelo menos 4 minutos, 40 a 60% da ventilação voluntária máxima.

O diagnóstico de AIE é confirmado por quedas no VEF_1 ou PFE de 15% ou mais após 5-10 minutos da interrupção de atividade física vigorosa com duração de 5-6 minutos, em que FC de 80-90% da máxima é alcançada.

Os sintomas desencadeados pelo exercício desaparecem, espontaneamente, após período variável, geralmente, uma hora após seu término. Contudo, uma parcela deles pode manifestar novamente sintomas, cerca de quatro a dez ho-



Figura 10

ras após o desencadeamento inicial. Tal fenômeno denomina-se fase tardia da AIE. Esta, por sua vez, tem características semelhantes às da fase tardia da reação desencadeada por alérgenos.

AIE é provavelmente desencadeada pela perda de água e calor do trato respiratório, necessários para aquecer e umidificar o ar inspirado sob condições de hiperventilação. Isto resulta em hiperosmolaridade da mucosa brônquica, liberação de mediadores por degranulação de mastócitos e constrição do músculo liso das vias aéreas. Outra hipótese sugere hiperemia de rebote após o resfriamento da mucosa, com formação de edema.

O potencial asmogênico do exercício depende da ventilação alcançada e das condições do ar inspirado (temperatura e conteúdo de água). A corrida livre produz AIE mais intensa e a natação é o exercício mais seguro. A execução de exercício sob condições nas quais ar quente e úmido seja inalado (piscinas aquecidas) ou a realização de exercícios intermitentes, de curta duração, são menos associados ao desencadeamento de broncoespasmo. O aquecimento corporal com múltiplos *sprints* de 30 segundos de duração, 30 minutos antes do exercício pode reduzir a intensidade da AIE.

Exercícios regulares com condicionamento físico resultam em menor ventilação com o mesmo grau de esforço e, portanto, em menor AIE; entretanto, exercício regular não reduz o grau de HRB na asma, a longo prazo, e não “cura” a doença.

Episódios de AIE podem ser atenuados através de um período de aquecimento antes do exercício. Para um controle mais efetivo é, entretanto, necessária uma intervenção farmacológica. Inalação de um beta-2-agonista 15-30 minutos antes do exercício é o tratamento de escolha para

AIE; permite à criança a escolha de modalidade de exercício de sua preferência.

O SO₂ pode potencializar a AIE e os asmáticos não devem realizar exercícios intensos em dias poluídos.

Cromoglicato de sódio ou nedocromil usados 15-30 minutos antes do exercício também podem prevenir ou modificar a AIE. A furosemida inalada tem papel protetor semelhante. Os beta-2 de ação prolongada podem prevenir o aparecimento de obstrução das vias aéreas por várias horas. Salmeterol deve ser fornecido duas horas antes do exercício e não tem efeito prolongado em todos os pacientes; tolerância com uso repetido para broncoespasmo de exercício tem sido demonstrada.

Para aqueles com AIE grave, a combinação de beta-2-agonista e nedocromil/cromoglicato é recomendada. Nestes pacientes um curso ou elevação do corticóide inalatório é recomendado para reduzir o grau de HRB e a AIE.

Outras drogas têm efeito inconsistente. Os antagonistas dos leucotrienos oferecem proteção significativa contra AIE, tendo as vantagens de serem dados por via oral e tendo longa duração; porém, variação considerável no seu efeito é observada; alguns pacientes têm proteção completa enquanto outros, resposta pequena ou ausente. Em média, a proteção é de 50% na queda do VEF₁.

A presença de AIE é um indicador de não controle da asma e estabilização da doença pode ser requerida antes que um controle efetivo da AIE possa ser alcançado; porém, muitos asmáticos continuam a ter AIE, apesar de bem controlados com corticosteróides inalatórios.

REFERÊNCIAS

1. Anderson SD. Specific problems: exercise induced asthma. In: O'Byrne P, Thomson NC, eds. Manual of asthma management. London: WB Saunders, 1995;621-643.
2. Cochrane LM, Clarck CJ. Benefits and problems of a physical training programme for asthmatic patients. *Thorax* 1990;45:345-351.
3. Haby MM, Anderson SD, Peat JK et al. An exercise challenge protocol for epidemiological studies of asthma in children: comparison with histamine challenge. *Eur Respir J* 1994;7:43-49.
4. Leff JA, Busse WW, Pearlman D et al. Montelukast a leukotriene-receptor antagonist, for the treatment of mild asthma and exercise-induced bronchoconstriction. *N Engl J Med* 1998;339:147-152.
5. McFadden ER Jr, Gilbert IA. Current concepts: exercise-induced asthma. *N Engl J Med* 1994;330:1362-1367.
6. Melo RE, Solé D, Naspitz CK. Comparative efficacy of inhaled furosemide and disodium cromoglycate in the treatment of exercise-induced asthma in children. *J Allergy Clin Immunol* 1997;99:204-209.
7. Nelson JA, Strauss L, Skowronski M et al. Effect of long-term salmeterol treatment on exercise-induced asthma. *N Engl J Med* 1998;339:141-146.
8. Sano F, Solé D, Naspitz CK. Prevalence and characteristics of exercise-induced asthma in children. *Pediatr Allergy Immunol* 1998 (in press).

6. ASMA INDUZIDA POR DROGAS E CORANTES

Cerca de 8 a 10% das crises agudas de asma têm como agente etiológico alguns fármacos. Os antiinflamatórios não

hormonais (AINH) são responsáveis por cerca de 70% desses quadros e, dentre estes, o ácido acetilsalicílico (AAS) responde por aproximadamente metade dos casos. Outros agentes farmacológicos podem causar broncoespasmo e reações sistêmicas. São elas: drogas betabloqueadoras, drogas agonistas colinérgicas, colinomiméticos, antibióticos, contrastes radiográficos, miorelaxantes, anestésicos e inibidores da enzima conversora da angiotensina (ECA).

ASPIRINA E ANTIINFLAMATÓRIOS NÃO-ESTERÓIDES

A prevalência geralmente aceita situa-se em torno de 10% dos adultos com asma moderada ou grave, sendo mais frequente em mulheres do que homens e rara em crianças. Na presença de polipose/sinusite sobe para 34% e, se o paciente tem história positiva, para 85%. Todos os AINH que inibem a ciclooxigenase (COX) têm reação cruzada com a aspirina. Antiinflamatórios são frequentemente utilizados em preparações para gripes e resfriados e o paciente deve ser alertado para o uso de qualquer medicação.

Sensibilidade à aspirina do trato respiratório é mais comum em asmáticos adultos com rinite crônica, sinusite e pólipos nasais. A asma frequentemente evolui para formas graves, requerendo corticosteróides para controle. Teste inalatório com lisina-aspirina ou outras drogas antiinflamatórias é o método preferido para confirmar um diagnóstico de intolerância à aspirina.

Provocação oral com aspirina é sempre associada com um risco de reação grave.

Os pacientes intolerantes ao AAS podem ter reação com o uso de outros AINH que inibem a enzima COX. Em geral, a dose necessária para desencadeá-la é inversamente proporcional à capacidade de bloquear a COX. São potentes inibidores da COX: indometacina, flumizole, diclofenaco, ácido mefenâmico, ácido fluorfenâmico, ácido ciclofenâmico, ibuprofen, fenoprofen, cetoprofen, naproxen, piroxicam, sulindac. Entretanto, o salicilato de sódio, a salicilamida, o dextropropoxifeno, a benzidamida, o acetaminofen e o nimesulide raramente causam reação em indivíduos sensíveis.

Os salicilatos naturais, o benzoato de sódio (conservante) e o timol e o mentol (flavorizantes) utilizados em dentífricos e gomas de mascar podem causar broncoespasmo em indivíduos intolerantes ao AAS.

Ataques agudos de asma podem ocorrer com o uso de indometacina em soluções oftálmicas. Acetaminofen é um inibidor fraco da COX e deve ser o analgésico preferido nesses pacientes, mas pode produzir broncoespasmos em doses ≥ 1.000 mg. Pacientes sensíveis à aspirina não são mais sensíveis à tartrazina.

Várias evidências sugerem que as manifestações da AIA são dependentes de metabólitos ativos do ácido araquidônico derivados através da ação da 5-lipoxigenase, os leucotrienos, primariamente liberados de mastócitos.

Prevenção e tratamento – Evitar aspirina e todos os AINH. Corticosteróides tópicos nasais e orais em doses elevadas devem ser usados para reduzir a inflamação e retardar a formação de pólipos nasais.

Se rinossinusite está presente, curso prolongado de antibióticos pode ser necessário.

Dessensibilização, com uso de doses crescentes de aspirina e sua manutenção, pode melhorar o componente de VAS.

O uso de antagonistas dos leucotrienos resulta em melhor controle da asma e redução do uso dos corticosteróides.

BETABLOQUEADORES

Os agentes betabloqueadores são muito empregados no tratamento de doenças cardiovasculares, no tratamento do glaucoma, dos efeitos do hipotireoidismo e como profilaxia da enxaqueca. Podem ser potencialmente perigosos para asmáticos, desencadeando e piorando crises de asma.

Betabloqueadores relativamente seletivos, como atenolol e metoprolol, resultam em reações menos freqüentes, mas também devem ser evitados. Propafenona, um novo agente antiarrítmico com estrutura semelhante à do propranolol, pode causar broncoconstrição em asmáticos.

A gravidade dessa resposta a um dado beta-agonista não é previsível e não parece relacionar-se intimamente com o grau de HRB.

Timolol e betaxolol são betabloqueadores utilizados para controle da pressão intra-ocular em forma de colírios. Vários casos de asma fatal foram descritos com o uso do timolol em colírio; um caso fatal foi descrito com betaxolol, que é considerado um dos agentes mais cardiosseletivos. Uma nova classe de drogas, latanoproct, pode ser usada para tratar glaucoma em asmáticos com segurança.

Em todo candidato a uso de betabloqueador, perguntas a respeito de sintomas de HRB ou asma não diagnosticada devem ser feitas. Em casos de crise com uso de betabloqueador, grandes doses de beta-agonista e brometo de ipratrópio devem ser fornecidas. Quando o broncoespasmo decorre do uso de betabloqueador seletivo, a resposta beta-2-agonista é melhor; com não-seletivos não haverá resposta.

INIBIDORES DE ECA

Exacerbações de asma raramente têm sido descritas com inibidores de ECA. Inibidores de ECA causam tosse em 7-15% dos usuários, sendo a freqüência semelhante em asmáticos e não asmáticos. HRB não é influenciada pelo uso de inibidores da ECA; o desenvolvimento de tosse não se associa com HRB.

A ECA degrada bradicinina e a substância P. O acúmulo destas substâncias com o uso de inibidores pode resultar em broncoespasmo, porém piora da asma ocorre raramente. Os inibidores da ECA são, portanto, relativamente seguros para uso em asmáticos. Quando surge tosse, pode, entre-

tanto, ser difícil estabelecer se o broncoespasmo é a causa. O uso de cromoglicato permite a continuação da droga; alternativamente pode ser usado um antagonista do receptor da angiotensina II, como o losartan.

DROGAS INALADAS PARA ASMA

Ocasionalmente, drogas usadas para o tratamento da asma podem produzir broncoconstrição. Tal efeito paradoxal foi descrito com aminofilina, beta-agonistas, brometo de ipratrópio e cromoglicato de sódio. Aerosóis broncodilatadores podem causar broncoconstrição paradoxal, pelo propelente (freon) ou outros aditivos (como o ácido oléico, que é usado como surfactante). O mecanismo é colinérgico.

SOLUÇÕES HIPOTÔNICAS

São uma causa potente de broncoconstrição em pessoas com asma, porém o uso de beta-agonistas com água destilada não resulta em menor efeito broncodilatador se comparada ao uso com soro fisiológico.

ADITIVOS

Várias substâncias químicas que são usadas como aditivos para preparações de drogas e alimentos podem piorar a asma.

Metabissulfito – Bissulfitos e metabissulfitos são antioxidantes usados como preservativos em vários alimentos, incluindo vinhos (especialmente espumantes), cerveja, sucos de frutas, saladas e medicações. Caracteristicamente, produzem broncoespasmo dentro de 30 minutos de ingestão, tida como “alergia alimentar” com freqüência. O mecanismo provável é a liberação e inalação de SO₂.

Tartrazina – É um corante amarelo, usado em muitos alimentos, bebidas (como sucos de laranja artificiais) e preparações farmacêuticas.

Cloreto de benzalcônio – é um composto bactericida, adicionado a certas soluções para nebulização, tais como a do brometo de ipratrópio (BI). Dois preservativos, benzalcônio e EDTA, acompanham a solução para nebulização do BI. Benzalcônio também pode ser responsável pelo broncoespasmo com solução de beclometasona inalada.

CONTRASTES

O uso de radiocontrastes IV pode ativar mastócitos e basófilos, de modo dose-dependente, e levar a sinais e sintomas de reação “anafilactóide”. O risco é aumentado em asmáticos e pode ser evitado pela administração de prednisona 40mg dada 12, 6 e 1 hora antes do procedimento, associada a difenidramina 50mg oral ou IV 1 hora antes. Dependendo da gravidade da asma e história de reação prévia, além desse esquema, pode ser indicado um contraste

de baixa osmolaridade. Em casos de emergência, hidrocortisona 200mg IV deve ser dada imediatamente antes do procedimento associada à difenidramina.

REFERÊNCIAS

1. Assano LY, Ferreira IM, Pereira CAC et al. Administração de broncodilatador na asma com água destilada ou soro fisiológico. *J Pneumol* 1988; 14(Supl):4.
2. Bousquet J et al. Prevalence of food allergy in asthma. *Pediatr Allergy Immunol* 1992;3:206-213.
3. Dahlen B, Kumlin M, Margolskee DJ et al. The leukotriene-receptor antagonist MK-0679 blocks airway obstruction induced by inhaled lysine-aspirin in aspirin-sensitive asthmatics. *Eur Respir J* 1993;6:1018-1026.
4. Dahlen B, Nizankowska E, Szczeklik A et al. Benefits from adding the 5-lipoxygenase inhibitor zileuton to conventional therapy in aspirin-intolerant asthmatics. *Am J Respir Crit Care Med* 1998;157:1187-1194.
5. Dahlen SE, Malmström K, Kuna P et al. Improvement of asthma in aspirin-intolerant patients by montelukast (MK-0476), a potent and specific CysLT1 receptor antagonist: correlations with patient's baseline characteristics. *Eur Respir J* 1997;10(Suppl 25):419s.
6. Greenberger PA, Patterson R. The prevention of immediate generalized reactions to radiocontrast media in high-risk patients. *J Allergy Clin Immunol* 1991;87:867-822.
7. Hargreave MR, Benson MK. Inhaled sodium cromoglycate in angiotensin-converting enzyme inhibitors cough. *Lancet* 1995;345:13-16.
8. Hunt LW, Rosenow EC. Asthma-producing drugs. *Ann Allergy* 1992; 68:453-466.
9. Jones FL, Ekberg NL. Exacerbations of asthma by timolol. *N Engl J Med* 1979;301:270-274.
10. Kaufman J, Schmitt S, Barnard J et al. Angiotensin-converting enzyme inhibitors in patients with bronchial responsiveness and asthma. *Chest* 1992;101:922-925.
11. Lunde H, Hedner T, Samuelsson O et al. Dyspnoea, asthma and bronchospasm in relation to treatment with angiotensin converting enzyme inhibitors. *BMJ* 1994;308:18-21.
12. Odehm, Oliven A, Bassan H. Timolol eyedrop induced fatal bronchospasm in an asthmatic patient. *J Farm Pract* 1991;32:97-98.
13. Scheehan GJ, Kutzner MR, Chin WD. Acute asthma attack due to ophthalmic indomethacin. *Ann Intern Med* 1989;111:337-338.
14. Settignano RA, Schrank PJ, Simon RA et al. Prevalence of cross-sensitivity with acetaminophen in aspirin-sensitive asthmatic subjects. *J Allergy Clin Immunol* 1995;96:480-485.

7. INFECÇÕES

Estudos recentes com técnica de PCR demonstraram que 86% e 50% das exacerbações de asma em crianças e adultos, respectivamente, decorrem de infecções virais. É atualmente claro que os vírus respiratórios humanos, especialmente aqueles que causam resfriado comum (rinovírus e coronavírus), são a maior causa de exacerbação aguda de asma. Os rinovírus afetam pacientes de todas as idades, seguidos por parainfluenza e adenovírus.

As crises podem ser graves e resultar em internações.

Os diferentes agentes etiológicos variam conforme o período etário do paciente. No primeiro ano predominam as infecções pelos vírus sincicial respiratório (VSR), parainfluenza (PI) 1, 2 e 3 e adenovírus; dos 1 aos 5 anos predomi-

nam o VSR, os PI 1 e 2 e influenza A e B; e dos 6 aos 15 anos o *Mycoplasma pneumoniae*, os vírus influenza A e B e os rinovírus.

Em lactentes, infecções pelo VSR freqüentemente levam a chiado. Fatores de risco nesta situação incluem exposição a fumaça de cigarro e sexo masculino, pela menor capacidade pulmonar. Com o crescimento, o número de episódios de sibilância diminui, pelo desenvolvimento do pulmão e da imunidade. Mais de 50% das crianças que desenvolvem infecções com VSR na infância irão ter episódios posteriores de chiado.

A síntese aumentada de anticorpos da classe IgE caracteriza as doenças alérgicas e está intimamente relacionada à maior atividade do sistema de células Th2. Em indivíduos predispostos, o VSR tem propensão para ativar o sistema Th2. Assim, além de contribuir para a doença no lactente, facilita o desenvolvimento da sensibilização alérgica. Desse modo, a bronquiolite é um fator de risco importante e um marcador capaz de prever o desenvolvimento posterior de atopia.

Os mecanismos da asma induzida por infecções virais incluem efeitos diretos e indiretos. São efeitos diretos: dano epitelial, redução das respostas dos beta-receptores, sensibilização de terminações nervosas sensoriais vagais, produção de citocinas e cininas; são efeitos indiretos: estimulação de anticorpos IgE vírus-específicos e respiração bucal. O aumento de reatividade brônquica pode persistir por seis semanas.

O tratamento da piora da asma decorrente de infecção viral é dependente da gravidade da crise. Em muitos casos a dose de corticóide inalado deve ser aumentada, ou mesmo um curso de corticóide oral é necessário. Corticosteróides são drogas antiinflamatórias potentes e, dentre seus efeitos, está a inibição da produção de citocinas. Um estudo duplo-cego, placebo-controlado, de corticóide inalado em altas doses dado desde o início de uma exacerbação aguda de asma em 70 episódios pareados em crianças pré-escolares, demonstrou redução significativa nos sintomas diurnos e noturnos no grupo tratado. A quase totalidade dos episódios foi precedida por sintomas de resfriado (coriza). Tratamentos antivirais deverão ter impacto futuro nas crises de asma. Devido a que a maioria dos episódios são virais, cobertura antibiótica não é de ajuda, a menos que haja outro comprometimento, como sinusite. Estudos placebo-controlados demonstraram que a prescrição rotineira de antibióticos em crises de asma não tem efeito.

Escarro purulento pode refletir número aumentado de eosinófilos e não indica infecção bacteriana de vias aéreas em asma. Exacerbações de asma de etiologia infecciosa ou não podem exibir neutrófilos elevados nas secreções. Respostas das vias aéreas aos alérgenos podem imitar infecções com sintomas de VAS e sistêmicos e escarro purulento.

Atenção especial deve ser dada à possibilidade de sinusite. Antibióticos devem ser prescritos na presença de expectoração purulenta associada a febre, achados radiológicos de sinusite ou de infiltrado pulmonar e leucocitose com desvio à esquerda.

Vacinação anual contra influenza é recomendada para pacientes com asma persistente. Vacina pneumocócica é recomendada em portadores de asma grave.

REFERÊNCIAS

1. Brunette MG, Lands L, Thibodeau L. Childhood asthma: prevention of attacks with short-term corticosteroid treatment of upper respiratory tract infection. *Pediatrics* 1988;81:624-628.
2. Connett G, Lenney W. Prevention of viral induced asthma attacks using inhaled budesonide. *Arch Dis Child* 1993;68:85-87.
3. Duff AL, Pomeroy ES, Gelber LE et al. Risk factors for acute wheezing in infants and children: viruses, passive smoke, and IgE antibodies to inhalant allergens. *Pediatrics* 1993;92:535.
4. Ellis EF. Asthma in infancy and childhood. In: Middleton Jr E, Reed CE, Ellis EF, Adkinson Jr NF, Yunginger JW, Busse WW, eds. *Allergy principles and practice*. 4th ed. St. Louis: Mosby, 1993;1225-1263.
5. Enarsson et al. IL-11: stimulation in vivo and in vitro by respiratory viruses and induction of airways hyperresponsiveness. *J Clin Invest* 1996;97:915-924.
6. Forster et al. Respiratory syncytial virus infection: its role in aeroallergen sensitization during the first two years of life. *Pediatr Allergy Immunol* 1996;7:55-60.
7. Johnston SI, Pattemore PK, Sanderson G et al. Community study of role of viral infections in exacerbation of asthma in 9-11 year old children. *BMJ* 1995;310:1225-1228.
8. Martinez FD, Wright AL, Taussig LM et al. Asthma and wheezing in the first six years of life. *N Engl J Med* 1995;332:133-138.
9. Nicholson KG, Kent J, Hammersley V, Cancio E. Risk factors for lower respiratory complications of rhinovirus infections in elderly people living in the community: prospective cohort study. *BMJ* 1996;313:1119-1123.
10. Nicholson KG, Kent J, Ireland DC. Respiratory viruses and exacerbations of asthma in adults. *BMJ* 1993;307:982-986.
11. Stark JM, Graziano FM. Lower airway and viruses. In: Busse WW, Holgate ST, eds. *Asthma and rhinitis*. Boston: Blackwell, 1995;1229-1246.
12. Strannagard et al. Association between pronounced IgA response in RSV bronchiolitis and development of allergic sensitization. *Pediatr Allergy Immunol* 1997;8:1-6.
13. Tyrrell D. Common colds and respiratory viruses. In: Busse WW, Holgate ST, eds. *Asthma and rhinitis*. Boston: Blackwell, 1995;1219-1228.
14. Wilson NM, Silverman M. Treatment of acute episodic asthma in pre-school children using intermittent high dose inhaled steroids at home. *Arch Dis Child* 1990;65:407-410.

8. ASMA, RINOSSINUSITE E PÓLIPOS NASAIS

Asma, rinosinusite e polipose nasal são enfermidades freqüentemente associadas. A relação entre rinosinusite e asma não é necessariamente de causa e efeito, mas decorre de ambas terem etiologia semelhante, podendo, portanto, manifestar-se de forma sincrônica ou seqüencial. A causa

mais comum de rinosinusite aguda é a infecção viral do trato respiratório superior no resfriado, enquanto a rinosinusite crônica se relaciona predominantemente com alergia a aeroalérgenos. A identificação precoce e o manejo adequado das afecções das vias aéreas superiores nos asmáticos são imprescindíveis e, na maioria das vezes, não requerem especialista em otorrinolaringologia. Prefere-se englobar rinite e sinusite em um só termo, rinosinusite, porque não é possível estabelecer limites para os processos inflamatórios que acometem a mucosa nasossinusal.

Em séries de asmáticos ambulatoriais, encontram-se alterações radiológicas em seios paranasais na maioria dos pacientes. Estas alterações podem também ser encontradas em portadores de rinite alérgica sem evidências de infecção, ou em indivíduos com resfriado comum não complicado, indicando que existe extensão do processo inflamatório da mucosa nasal para os seios paranasais. A polipose nasal, uma doença mais comum em adultos, é descrita quase que exclusivamente em portadores de rinosinusite crônica, independentemente da sua etiologia. Os pólipos agravam as manifestações obstrutivas da rinosinusite, dificultando o seu controle.

O tratamento da rinosinusite crônica alérgica com corticosteroide tópico nasal em doses habituais evita exacerbação sazonal de hiper-reatividade brônquica em pacientes com rinite alérgica e asma. Uso de corticóide nasal reduz a hiper-reatividade brônquica e os sintomas de asma em portadores de asma leve. Tratamento de crianças com sinusite crônica associada a sibilância, com antibióticos, resulta em melhora clínica significativa, com redução da hiper-reatividade brônquica.

DIAGNÓSTICO

O diagnóstico de rinosinusite e dos pólipos nasais é eminentemente clínico. Consenso internacional recente define rinite como: "inflamação da mucosa nasal caracterizada por um ou mais dos seguintes sintomas: congestão nasal, rinorréia, espirros e prurido" (*International Consensus*, 1994). Quanto à sinusite, embora exista muita controvérsia, um comitê de peritos da *American Academy of Allergy and Clinical Immunology* chegou à seguinte conclusão: "O diagnóstico de sinusite em adultos e crianças baseia-se amplamente na história e no exame físico. Sintomas de tosse persistente e rinorréia por mais de 7 a 10 dias associados a halitose, dor ou pressão facial, dor de dente, fadiga e prostração são freqüentemente encontrados. Embora em crianças predominem a tosse, rinorréia, edema periorbital, fadiga e prostração, em adultos são mais freqüentes a rinorréia, a dor facial e dentária" (Shapiro & Rachelefsky, 1992). O diagnóstico de polipose nasal depende da constatação de massas elásticas e indolores, pálidas, brilhantes, de superfície lisa, geralmente localizadas no meato médio bilateral-

mente. Podem ser visibilizadas através da rinoscopia anterior ou da rinossinusoscopia.

A citologia nasal diferencial e os testes cutâneos de hipersensibilidade imediata a aeroalérgenos são desejáveis na avaliação inicial dos casos de rinossinusite crônica, visando uma classificação mais segura e, conseqüentemente, melhor orientação quanto aos cuidados para com o ambiente e terapia medicamentosa. Outros exames devem ser reservados para situações específicas. Não há necessidade de avaliação radiológica num episódio inicial de rinossinusite, nem tampouco na grande maioria dos casos subagudos ou crônicos não complicados. Quando a sinusite é crônica e refratária ao tratamento clínico, deve ser solicitada avaliação de otorrinolaringologista. A tendência mais recente, apenas nesses casos, é de investigação combinada envolvendo rinossinusoscopia e tomografia computadorizada dos seios paranasais em cortes coronais, permitindo estudo mais detalhado da anatomia da região, que não é possível com o estudo radiográfico convencional. Não se deve esquecer da possibilidade de envolvimento nasossinusal em doenças sistêmicas, ou que acometem também as vias aéreas inferiores.

TRATAMENTO

Os corticosteróides tópicos são o principal recurso para o tratamento das rinossinusites crônicas e polipose nasal. A necessidade de tratamento cirúrgico é excepcional, ocorrendo predominantemente em casos de polipose extensa.

Na rinossinusite alérgica leve, com sintomas intermitentes, são suficientes os cuidados para evitar contato com os alérgenos, e o uso de anti-histamínicos associados ou não a descongestionantes, apenas quando houver sintomas. Na rinossinusite com sintomas persistentes, os glicocorticosteróides tópicos nasais são medicações de maior eficácia que os anti-histamínicos. O cromoglicato dissódico tópico deve ser tentado principalmente em crianças, pela sua eficácia na rinite alérgica e segurança no uso prolongado. Funcionaria também o cromoglicato como uma medicação alternativa de manutenção para adultos alérgicos, após o controle inicial dos sintomas com o corticóide tópico. Em analogia ao que tem sido observado na asma, não se sabe precisar qual deve ser a duração da farmacoterapia tópica na rinossinusite. A imunoterapia hipossensibilizante é eficaz na rinite alérgica, mas deve restringir-se a indivíduos atópicos acima de cinco anos de idade, nos quais não se consiga suspender os corticosteróides tópicos sem recorrência dos sintomas, mesmo após cuidados adequados para com o seu ambiente. Nesse caso o paciente deve ser encaminhado para alergologista. A rinite não alérgica com eosinofilia também responde bem aos corticóides tópicos, e a rinite medicamentosa usualmente requer corticosteróide tópico para que o paciente possa livrar-se do uso continuado e repetido do desconges-

tionante. A resposta à terapêutica na rinite idiopática é desapontadora mesmo aos corticosteróides.

A causa mais freqüente de rinossinusite aguda é a infecção por rinovírus no resfriado comum, não carecendo de antibioticoterapia por conseguinte. Quando há sinais de infecção bacteriana secundária, os microorganismos mais encontrados em aspirados sinusais na rinossinusite aguda são: *Streptococcus pneumoniae*, *Haemophilus influenzae* e *Moraxella catarrhalis*. Há chance considerável de cura da rinossinusite aguda sem o uso de antibióticos, que devem ser reservados para os pacientes em que os sintomas agudos de rinossinusite são intensos e/ou acompanhados de rinorréia mucopurulenta.

A escolha empírica da antibioticoterapia em cada paciente deve basear-se nas características do hospedeiro-gravidade do processo, custo-disponibilidade local dos antibióticos e conhecimento do padrão de sensibilidade microbiana regional.

O tratamento usualmente recomendado envolve antibioticoterapia por 10 a 14 dias com amoxicilina (\pm clavulanato), ou cefalosporinas, ou macrolídeos, ou sulfametoxazol-trimetoprim. A rinossinusite crônica ou a rinossinusite aguda recorrente estão relacionadas a alergia com freqüência e, quando existe infecção bacteriana, há relato de maior ocorrência de cepas produtoras de betalactamase, anaeróbios e *Staphylococcus aureus*. Quando for necessário o uso de antibióticos, nestas situações, recomenda-se período mais longo do que nos quadros agudos. As mesmas drogas sugeridas para as rinossinusites agudas podem ser empregadas. Em adultos, como alternativa de mais baixo custo e boa tolerabilidade, existe a doxiciclina. A clindamicina ou o metronidazol são as opções para cobertura de anaeróbios, nos casos refratários ao tratamento inicial. Também os quinolônicos, particularmente os que têm espectro ampliado contra gram-positivos, poderiam ser uma opção em situações especiais. O uso de corticóide sistêmico ou tópico pode ser útil para abreviar a resolução do processo inflamatório e permitir encurtamento da antibioticoterapia, mas não está indicado em todos os pacientes.

Outras medidas para o tratamento da rinossinusite, tais como decúbito contralateral, aplicações de calor úmido, descongestionantes, anti-histamínicos, mucolíticos e antiinflamatórios não hormonais, podem trazer alívio sintomático em casos específicos, mas carecem de estudos que permitam generalizar recomendações para o seu uso sistemático. Irrigações nasais com solução salina, pela sua inocuidade e baixo custo, podem ser recomendadas.

A polipose nasal é uma doença multifocal da mucosa nasossinusal e pode ser tratada com sucesso com corticóide tópico nasal. Casos refratários ao tratamento tópico melhoram com corticosteróides sistêmicos e eventualmente requerem tratamento cirúrgico coadjuvante.

REFERÊNCIAS

1. Arruda LK, Mimica IM, Solé D, Weckx LLM, Schoettler J, Heiner DC, Naspitz CK. Abnormal maxillary sinus radiographs in children: do they represent bacterial infection? *Pediatrics* 1990;85:553-558.
2. Benninger MS, Anon J, Mabry RL. The medical management of rhinosinusitis. *Otolaryngol Head Neck Surg* 1997;117:S41-S49.
3. Brook I, Yocun P, Frazier EH. Bacteriology and beta-lactamase activity in acute and chronic maxillary sinusitis. *Arch Otolaryngol Head Neck Surg* 1996;122:418-432.
4. Cruz AA. Rinites crônicas: patogênese, classificação e tratamento. *J Pneumol* 1994;20:79-92.
5. Cruz AA. Rinossinusite e asma brônquica. In: Castro FFM. Rinite alérgica. São Paulo: Lemos Editorial, 1997.
6. Cruz AA, Solé D. Imunoterapia hipossensibilizante no tratamento da asma: existem avanços? *J Pneumol* 1993;19:175-117.
7. Dohlman AW, Hemstreet MP, Odezin GT, Bartolucci AA. Subacute sinusitis: are antimicrobials necessary? *J Allergy Clin Immunol* 1993;91:1015-1023.
8. Kaliner MA, Osguthorpe JD, Fireman P, Anon J, Georgittis J, Davis ML, Naclerio R, Kennedy D. Sinusitis: Bench to bedside. *J Allergy Clin Immunol* 1997;99:S829-848.
9. International consensus report on the diagnosis and management of rhinitis. *Allergy* 1994;19:S1-34.
10. Mygind N. Nasal polyposis. *J Allergy Clin Immunol* 1990;86:827-829.
11. Naclerio RM. Allergic rhinitis. *N Engl J Med* 1991;325:860-869.
12. Oliveira CA, Sole D, Naspitz CK, Rachelefsky GS. Improvement of bronchial hyperresponsiveness in asthmatic children treated for concomitant patients asmáticos. *Ann Allergy Asthma Immunol* 1997;79:70-74.
13. Rachelefsky GS, Katz RM, Siegel SG. Chronic sinus diseases with rhinosinusitis. *Pediatrics* 1984;73:525-529.
14. Rubin AS, Hetzel JL, Irion K. Radiologia das vias aéreas superiores em pacientes asmáticos. *J Pneumol* 1994;20:1-5.
15. Shapiro G, Rachelefsky G. Mechanisms, diagnosis, and treatment of sinusitis in children and adults - Consensus and recommendations. *J Allergy Asthma Immunol* 1992;90:555-556.
16. Van Buchem FL, Knottnerus JA, Schrijnemaekers VJ, Peeters MF. Primary-care-based randomized placebo-controlled trial of antibiotic treatment in acute maxillary sinusitis. *Lancet* 1997;349:683-687.
17. Watson WTA, Becker AB, Simons FSR. Treatment of allergic rhinitis with intranasal corticosteroids in patients with mild asthma: effect airway responsiveness. *J Allergy Clin Immunol* 1993;91:97-101.

9. POLUIÇÃO

Pela presença de inflamação nas vias aéreas e conseqüente hiper-responsividade brônquica, os asmáticos são mais sensíveis aos poluentes inalados.

Os poluentes com reconhecido efeito respiratório são o ozônio (O₃), dióxido de nitrogênio (NO₂), dióxido de enxofre (SO₂) e material particulado (MP).

Ozônio é um poluente oxidante gerado dos veículos a motor e outras emissões que resultam em reações fotoquímicas na atmosfera. Concentrações ambientais elevadas de O₃ se associam com aumento do número de crises de asma. Inalação de O₃ resulta em maior inflamação de vias aéreas e conseqüente maior resposta após a inalação de antígenos. Inflamação das vias aéreas não foi demonstrada com outros poluentes.

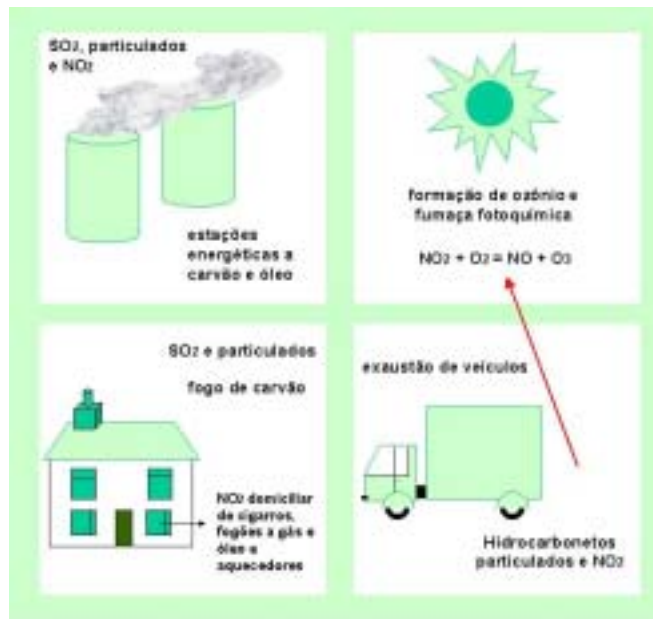


Figura 11 – Poluentes e asma

Dióxido de nitrogênio – A maior parte do NO₂ é gerado pela queima de combustíveis derivados de fósseis. A principal fonte de NO₂ no ar externo são as emissões dos veículos a motor, mas os níveis dentro de casa frequentemente são mais elevados. As principais fontes internas de NO₂ são os fogões e fornos a gás, e aquecedores a querosene. Como o ozônio, o NO₂ é um poluente oxidante, embora menos potente. O NO₂ também aumenta a resposta imediata com a inalação de antígenos.

SO₂ – É um poluente primariamente gerado da queima de combustíveis fósseis que contêm enxofre. Tem efeito broncoconstritor potente, que pode ocorrer com exposições muito leves, especialmente se a respiração é bucal, como em exercícios intensos. Também potencializa a resposta a alérgenos.

Material particulado (MP) – É uma mistura de substâncias, frequentemente incluindo partículas sólidas e líquidas, partículas de origem biológica, tais como esporos de fungos e pólen, e outras de tamanho variável.

O material particulado com diâmetro abaixo de 10 micra (MP10) é selecionado para análise porque inclui apenas partículas de tamanho respirável. As fontes primárias são as usinas elétricas, fábricas de indústria pesada, fogões a lenha e veículos motores a diesel. Vários estudos demonstraram forte correlação entre MP10 e crises de asma ou quedas do pico de fluxo expiratório seriado. Os componentes do MP com efeitos estudados em humanos são os ácidos sulfúricos e nítrico.

Combinação de alta temperatura, umidade e tráfego pesado eleva os níveis de poluentes acima dos aceitáveis. Asmáticos devem ser alertados para seguir as medidas de qua-

lidade do ar e, sempre que possível, permanecer afastados de áreas de alta poluição, particularmente quando fazendo exercícios.

A fumaça do cigarro é um dos poluentes internos mais comuns. O fumo passivo é claramente associado com risco aumentado de infecções do trato respiratório inferior em crianças; essas infecções podem ser um importante fator de risco para o desenvolvimento posterior de asma. O fumo passivo também tem efeito direto na etiologia da asma na infância. Exposição passiva à fumaça do cigarro é o fator de risco previsível para asma até hoje identificado.

Outras substâncias podem atuar sobre a via respiratória, por mecanismos não dependentes de IgE, desencadeando e/ou agravando exacerbações de asma. Entre eles temos compostos orgânicos voláteis e semivoláteis, formaldeído, NO, NO₂, CO, SO₂. O fumo deve ser proibido no interior dos domicílios, bem como o uso de produtos voláteis, principalmente durante a limpeza do ambiente.

REFERÊNCIAS

1. Balmes JR. New insights into pathogenic mechanisms of asthma triggers: air pollution. Postgraduate Course. Update on Asthma. Chicago, 1998.
2. Bascom R, Bromberg PA, Costa DA et al. Health effects of outdoor air pollution Part 1. *Am J Respir Crit Care Med* 1996;153:3-50.
3. Bascom R, Bromberg PA, Costa DA et al. Health effects of outdoor air pollution Part 2. *Am J Respir Crit Care Med* 1996;153:477-498.

10. FATORES PSICOSSOCIAIS E ASMA

Os distúrbios emocionais são comuns entre pacientes portadores de doenças crônicas. Entretanto, questiona-se se a frequência desses distúrbios seria maior entre os asmáticos, sobretudo crianças. Apesar disso, há um consenso, entre os estudiosos do comportamento das crianças asmáticas, pelo que afirmam: 1) os fatores psicológicos não são causa primária de asma e 2) os distúrbios emocionais podem desencadear os sintomas, agravar as crises e interferir na adesão da criança ao tratamento.

Os mecanismos psicológicos que vinculam o estímulo emocional à resposta da via aérea não foram identificados. Crê-se que sejam mediados pelo nervo vago. Nos lactentes e crianças pequenas, é difícil avaliar o papel desempenhado pelas emoções, no desencadeamento de crises. Tal fato justifica os fatores emocionais como mais implicados no desencadeamento e agravamento das crises de escolares e adolescentes.

A asma ativa pode ocasionar nos pais sentimento de culpa e gerar, conseqüentemente, superproteção. Tal situação pode ocasionar na criança sentimento de inferioridade e submissão, que pode modificar-se por rebeldia futuramente. Durante a adolescência ocorrem várias mudanças, não só físicas como emocionais e sociais. A necessidade de aceitação pelo grupo gera no adolescente insegurança muitas ve-

zes verbalizada por rebeldia e não obediência aos esquemas de tratamento, sobretudo entre os com formas mais graves de doença. Muitas vezes, estes pacientes se impõem atividades que não condizem com a sua capacidade física, gerando frustração e, muitas vezes, quadros depressivos. Estudos sobre morte por asma têm demonstrado que a adolescência e a presença de distúrbios emocionais são importantes fatores de risco. A avaliação psicológica deve ser realizada em todos os pacientes portadores de formas graves de asma e/ou de difícil controle.

Os dois componentes, asma grave e fatores psicológicos, são inter-relacionados. Enquanto a doença persistente pode aumentar os problemas emocionais, alterações da personalidade podem levar à má adesão ao tratamento e pior controle. Negação é freqüente e pode ser uma barreira para uso apropriado de estratégias de automanejo.

Na asma aguda grave, a sensação de falta de ar é muito assustadora e freqüentemente provoca acentuada ansiedade.

Muito asmáticos são influenciados por sugestão, o que explica o sucesso de placebo em muitos estudos, bem como de terapias alternativas. Asma associada com mudanças emocionais como risadas e choro pode estar relacionada com vias aéreas hiper-responsivas a manobras de inspiração profunda e a inalação de ar frio, mais do que o fator emocional.

Disfunção laringea ou das cordas vocais, na qual a adução anormal destas produz obstrução das vias aéreas superiores, é associada com dispnéia, chiado e estridor e é freqüentemente tomada por asma refratária. O diagnóstico definitivo requer visualização laringoscópica das cordas vocais e documentação do fechamento paradoxal. Em um subgrupo desses doentes fatores psicológicos estão envolvidos. A maioria dos casos ocorre em mulheres e os pacientes podem experimentar ataques paroxísticos de dispnéia associados com ansiedade extrema. A sibilância é principalmente inspiratória e o local de obstrução é melhor visto na alça inspiratória da curva fluxo-volume. Entre os ataques, a reatividade brônquica é geralmente normal.

Fatores psicológicos e sociais podem ter um papel significativo em alguns pacientes com asma. Os fatores psicossociais podem ser considerados em vários níveis, como a gravidade da asma. Alguns comportamentos ou atributos podem interferir com o controle da doença e devem ser reconhecidos. Deve-se avaliar se as crises são desencadeadas por situações de estresse, se há maior vulnerabilidade ao estresse por depressão ou ansiedade, ou se rupturas de vida ocorreram, como separação ou morte de parentes. O suporte familiar que o doente tem, bem como as situações de conflito, deve ser explorado. A capacidade do paciente de desempenho no trabalho, na escola ou socialmente deve ser avaliada. Muitos pacientes desconsideram os sintomas por falta de educação sobre a doença, sensação não realista de independência, baixo nível de ansiedade ou negação da ne-

cessidade de ajuda. No outro extremo, pacientes altamente ansiosos têm menor capacidade de seguir a orientação dada, podem fazer tratamentos auto-orientados (e abandoná-los por outros rapidamente) ou podem ter consciência extrema dos menores sintomas ("hiperpercebedores").

Doentes com depressão podem ter sensação de desesperança ou desejo de morrer e aceitam a doença com pouca adesão ao tratamento. Em doentes com crises freqüentes, apesar de tratamento aparente adequado, a não adesão a ele é comum.

O paciente pode não estar consciente da presença de problemas psicológicos. Os pais das crianças com asma devem aprender o manejo da doença e se tornarem parceiros no tratamento. Atenção deve ser dada ao desenvolvimento normal da criança e a asma não deve ser o foco central para a família (e para o médico). No adolescente e adulto a aliança deve ser feita com o próprio paciente, com discussões abertas envolvendo, por exemplo, a corticofobia. Objetivos devem ser estabelecidos de comum acordo. O processo pode ser resumido com uma parceria ativa, com confiança mútua. O suporte ou sabotagem por membros da família deve ser avaliado.

A asma é freqüentemente associada com ansiedade e pânico. Pacientes altamente ansiosos ou com pânico tendem a receber ou fazer tratamentos mais intensos com broncodilatadores e corticóides e ficam mais tempo internados, independente da função pulmonar. Crises leves de broncoespasmo podem desencadear ataques de ansiedade, hiperventilação e pânico. A monitorização do PFE nas crises pode separar sintomas decorrentes de broncoespasmo daqueles resultantes de ansiedade.

Antidepressivos serotoninérgicos e ansiolíticos (buspirona) podem ser efetivos em pacientes pulmonares portadores de pânico ou ansiedade.

REFERÊNCIAS

1. Smoller JW, Pollack MH, Otto MW et al. Panic anxiety, dyspnea, and respiratory disease. *Am J Respir Crit Care Med* 1996;154:6-17.
2. Spector JW, Nicklas RA. Practice parameters for the diagnosis and treatment of asthma. *J Allergy Clin Immunol* 1995;96:845-848.

11. ALERGIA ALIMENTAR

A prevalência da alergia alimentar é variável, na dependência dos critérios utilizados para o seu diagnóstico. Estima-se que entre 0,3 e 7,5% das crianças e entre 1 e 2% dos adultos tenham alergia alimentar. Na alergia alimentar, os quatro tipos de reações imunes podem estar envolvidos, gerando manifestações clínicas distintas. As dependentes de IgE específica são de instalação rápida, em geral nas primeiras duas horas após a ingestão do alimento. Predominam as manifestações gastrintestinais e cutâneas, quer de modo iso-

lado ou associado. As respiratórias, em geral são pouco freqüentes e a asma como manifestação única é muito rara. Entretanto, mecanismos não imunológicos também podem desencadeá-la, de modo mais freqüente.

Os alimentos responsáveis pelas manifestações clínicas são variados e dependentes da idade e hábitos alimentares do paciente.

Na criança predominam como agentes etiológicos o leite de vaca, a clara de ovo, o chocolate e a soja e, no adulto, os peixes, crustáceos e nozes. A via principal de sensibilização para esses pacientes é a gastrintestinal. Entretanto, trabalhadores expostos a alimentos sob a forma de grãos (trigo, café, feijão, soja) podem apresentar asma ocupacional, sendo sensibilizados pela via aérea. Nesses pacientes, a possibilidade de sensibilização aos ácaros de estocagem deve ser avaliada. A clara de ovo, o alho e cogumelos também foram responsabilizados por esses quadros. Na asma dos padeiros pode ser detectada IgE específica antitrigo em lavado broncoalveolar. Em geral, esses indivíduos desencadeiam broncoespasmo ao inalar ou ingerir o alimento em questão.

Indivíduos alérgicos a pólen podem apresentar reatividade cruzada com algumas frutas e vegetais e apresentarem manifestações asmáticas ao ingeri-los. Pacientes alérgicos ao látex podem apresentar quadro de asma, rinite, urticária e outras manifestações anafiláticas associadas à ingestão de bananas, abacate, nozes, maracujá, uvas e outras frutas. Tem sido documentada a presença de IgE com reatividade cruzada a esses alérgenos.

A avaliação diagnóstica da alergia alimentar é baseada na história clínica cuidadosa, exame físico e detecção de anticorpos IgE contra os alimentos suspeitos. A falta de padronização para os alérgenos alimentares torna os testes cutâneos de hipersensibilidade imediata duvidosos. A pesquisa desses anticorpos pela técnica do RAST tem limitações pelo número de alimentos a pesquisar e o custo é elevado. O desencadeamento oral duplo-cego controlado por placebo constitui o padrão-ouro para o diagnóstico de alergia alimentar.

A manutenção de aleitamento materno exclusivo por tempo prolongado, associado à dieta de exclusão pela nutriz, é recomendada para a prevenção de sensibilização de crianças com risco para doença atópica. Fórmulas lácteas parcialmente hidrolisadas ou de soja têm sido recomendadas quando o aleitamento natural não é possível. Entretanto, no lactente, uma vez confirmada a alergia ao leite de vaca, a substituição por fórmulas extensamente hidrolisadas pode ser necessária.

O tratamento básico da alergia alimentar consiste na exclusão do alimento responsável, bem como de seus derivados, da dieta. Crianças alérgicas ao leite de vaca tornam-se a ele tolerantes (65%) em prazo de três anos; já com as alérgicas à clara de ovo isso ocorre antes da puberdade. O mesmo não ocorre com alimentos como peixes, mexilhões,

crustáceos, nozes e amendoim, apesar de as reações se tornarem menos intensas com a idade.

REFERÊNCIAS

1. Bock SA. In vivo diagnosis: skin testing and oral challenge procedures. In: Metcalfe DD, Sampson HA, Simon RA, eds. Food Allergy: adverse reactions to foods and food additives. 2nd ed. Massachusetts, USA: Blackwell Scientific, 1997;151-166.
2. Bousquet J, Chañez P, Michel F-B. The respiratory tract and food hypersensitivity. In: Metcalfe DD, Sampson HA, Simon RA, eds. Food Allergy: adverse reactions to foods and food additives, 2nd ed. Massachusetts, USA: Blackwell Science 1997;253-244.
3. Eggleston P, Szefer S. Asthma in children. In: Busse WW, Holgate ST, eds. Asthma and Rhinitis. Boston: Blackwell Science, 1995;1380-1393.
4. Position Statement of the Committee on Hypoallergenic Formulae – ESPACI. *Pediatr Allergy Immunol* 1993;4:101-111.
5. Saarinen, Kajosaari. Breastfeeding as prophylaxis against atopic disease: prospective follow-up study until 17 years old. *Lancet* 1995;346:1065-1069.
6. Sampson H. Adverse reactions to foods. In: Middleton Jr E, Reed CE, Ellis EF, Adkinson Jr NF, Yunginger JW, Busse WW, eds. Allergy: principles and practice. 4th ed, Mosby.

12. PÓLENS

Os pólenes são responsáveis por parcela pequena de sensibilização, sobretudo nos Estados da região Sul. Nessa situação recomenda-se manter as janelas das casa fechadas na época de polinização, assim como o emprego de filtros de ar ou ar-condicionado.

Pólenes de gramíneas, árvores e arbustos podem participar da etiologia alérgica em indivíduos com asma. Quando a sensibilização é unicamente para pólenes, as manifestações surgem na época da polinização, isto é, são sazonais. De modo geral, o paciente sensível a pólenes apresenta rinoconjuntivite associada à asma, o que pode facilitar a suspeita clínica.

A hipersensibilidade a pólenes pode também se expressar em pacientes sensibilizados aos alérgenos perenes (ácaros, por exemplo). Nesta situação é comum ocorrer agravamento das manifestações durante a estação polínica.

Na região Sul do Brasil a polinose é conhecida há várias décadas. Estudos recentes caracterizaram melhor o quadro clínico, prevalência e identidade dos agentes sensibilizantes. Nessa região, pólenes de gramíneas são os principais alérgenos de origem vegetal que participam de quadros de atopia.

Para identificação de pacientes sensíveis a pólenes é fundamental o conhecimento da flora regional e cuidadosa avaliação clínica e alergológica.

REFERÊNCIAS

1. Bernd C, Oliveira Lima A. O problema da polinose no Estado do Rio de Grande do Sul. II) Contagem de pólenes aéreos na cidades de Porto Alegre, Alegrete e Passo Fundo. *O Hospital* 1951;39:181-184.

2. Bernd LAG, Lorscheiter ML. Pólenes aéreos em Porto Alegre: Estudo da chuva polínica e relação com manifestações clínicas. *Revista AMRIGS* 1992;36:230-235.
3. Holgate ST. Aetiology and pathogenesis of asthma. In: AB Kay. Allergy and Allergic Diseases, Blackwell Science, 1997;1366-1378.
4. Mendes E. Alérgenos inalantes. In: Mendes E. Alergia no Brasil, alérgenos regionais e imunoterapia. Ed. Manole 1989;33-93.
5. Newman Jr LJ, Sporik RB, Platts-Mills TAE. The role of house-dust mite and other allergens in asthma. In: WW Busse, ST Holgate. Asthma and rhinitis, Blackwell Scientific Publications, 1995;933-945.
6. Rosário Filho NA. Análise de 50 casos de polinose por gramíneas. *Rev Bras Alerg Immunopatol* 1987;10:25-29.

13. ASPERGILOSE BRONCOPULMONAR ALÉRGICA

Aspergilose broncopulmonar alérgica (ABPA) é uma reação de hipersensibilidade complexa que ocorre em pacientes com asma quando os brônquios se tornam colonizados por *Aspergillus*. Os fungos não invadem os tecidos, mas permanecem como saprófitas na luz das vias aéreas; os brônquios são preenchidos por muco contendo elementos fúngicos e eosinófilos. A parede brônquica está espessada por infiltração celular e a lesão tecidual determina o surgimento de bronquiectasias. A suspeita clínica de ABPA deve ser feita em asmáticos com história de pneumonias de repetição, escarro hemático, expectoração de moldes brônquicos, em asma de difícil controle ou córtico-dependente e com quadro radiológico sugestivo.

Alguns pacientes apresentam consolidação pulmonar assintomática. A radiografia de tórax pode revelar infiltrados parenquimatosos, usualmente em lobos superiores, frequentemente confundidos com tuberculose, atelectasias devido a tampões de muco e achados indicativos de bronquiectasias.

A TCAR revela bronquiectasias em aproximadamente 40% dos casos, em geral generalizadas, e ocasionalmente proximais, que são mais características.

Não há teste individual diagnóstico. A detecção precoce pode evitar a progressão para fibrose, pelo tratamento adequado. Os achados diagnósticos maiores são: história de asma; teste cutâneo de leitura imediata positivo para *Aspergillus*; anticorpos precipitantes séricos para *A. fumigatus*; IgE sérica total acima de 1000ng/ml; eosinofilia sanguínea periférica acima de 500/mm³; infiltrados pulmonares; bronquiectasias proximais; IgE e IgG específicas séricas elevadas para *A. fumigatus*.

Teste cutâneo negativo exclui o diagnóstico. Se positivo IgE sérica total e precipitinas devem ser solicitadas; se positivas sem outros achados caracterizam um diagnóstico de ABPA-S (soro-positiva), que pode ser confirmada pela dosagem de IgE e IgG específicas. TCAR deve ser solicitada para avaliar a presença de bronquiectasias. ABPA é excluída se a IgE total está abaixo de 1.000ng/ml. Os níveis de IgE podem cair, mas em geral permanecem elevados com o uso de corticosteróides.

O tratamento deve ser feito com corticóide oral por três a seis meses, em doses decrescentes. A resposta deve ser monitorizada por medidas seriadas de IgE a cada 30-60 dias e radiografias, devido à possibilidade de surtos assintomáticos. Os corticóides inalados são ineficazes.

REFERÊNCIAS

1. Burnie JP. Allergic and invasive aspergillosis. J R Soc Med 1995;25 (Suppl 1):41.
2. Hetzel JL. Aspergilose broncopulmonar alérgica. In: Silva LCC, Hetzel JL, eds. Asma brônquica. Manejo clínico. Porto Alegre: Artes Médicas, 1998; 159-166.
3. Lim KG, Weller PF. Allergic bronchopulmonary aspergillosis. UpToDate 1998;6:1-7.
4. Reiff, Wells AU, Carr PJ et al. CT findings in bronchiectasis: limited value in distinguishing between idiopathic and specific types. AJR Am J Roentgenol 1995;165:261.

Tratamento farmacológico

1) INTRODUÇÃO

Os objetivos do tratamento são mostrados abaixo:

QUADRO 3 Asma – Objetivos do tratamento

- Prevenir a morte
- Prevenir riscos a longo prazo, incluindo limitação persistente ao fluxo aéreo
- Sintomas ausentes ou mínimos (noturnos, ao acordar, com exposição a irritantes)
- Atividades normais no trabalho e escola e com exercícios incluindo atividades de lazer
- Função pulmonar normal ou próxima do máximo individual (PFE e $VEF_1 \geq 90\%$ do MVP, VEF_1/CVF na faixa normal)
- Ausência de crises, idas a emergência e hospitalizações
- Uso de broncodilatador para alívio desnecessário ou ocasional (≤ 2 vezes/semana)
- Efeitos colaterais da medicação mínimos ou ausentes
- Crescimento normal em crianças

Embora esses objetivos sejam lógicos e baseados no senso comum, faltam estudos de longo prazo para determinar a melhor maneira de alcançá-los. A doença, entretanto, pode ser controlada em quase todos os pacientes e, quanto mais precocemente for feito o diagnóstico e introduzido um plano de manejo, é melhor o desfecho.

Em pacientes com asma grave o controle ideal pode não ser alcançado sem o uso de corticosteróides sistêmicos em doses variáveis. Um nível de controle aceitável deve ser comparado aos possíveis efeitos colaterais necessários para um controle ótimo. Esses casos devem ser manejados por especialistas com interesse em asma de difícil controle.

QUADRO 4 Etapas do manejo da asma

- Avalie a gravidade e o tipo da asma
- Encontre a melhor função pulmonar
- Mantenha a função pulmonar alvo por:
Medicação ótima
Evitando desencadeantes/agravantes
- Escreva um "plano de ação" para exacerbações
- Eduque o paciente e a família
- Revise regularmente

Uma cuidadosa avaliação dos fatores desencadeantes e seu afastamento ou controle, com especial atenção para as medidas de higiene domiciliar e a educação do paciente, constituem a primeira etapa no tratamento da asma. Os fatores precipitantes devem ser cuidadosamente explorados na consulta inicial e seu controle reavaliado periodicamente. Educação do paciente e familiares pode ser feita em bases individuais ou em grupos. Grupos treinados para educar e tratar asmáticos devem ser formados em hospitais e clínicas em grande número. O treinamento de enfermeiras com mais disponibilidade para atuar na educação individual é essencial. O paciente deve entender a doença e seu tratamento; em casos graves um medidor de pico de fluxo deve ser prescrito para melhor controle. Todos os pacientes com asma moderada/grave devem ter um plano de ação escrito para uso em caso de crises. As diferenças entre tratamento broncodilatador sintomático e tratamento de manutenção regular devem ser enfatizadas (figura 12).

É comum os pacientes preferirem Bds inalados porque percebem facilmente seu efeito, ao contrário dos inaladores antiinflamatórios usados muitas vezes no momento dos sintomas sem sucesso. O uso freqüente de broncodilatadores é ainda comumente associado a riscos cardíacos por muitos

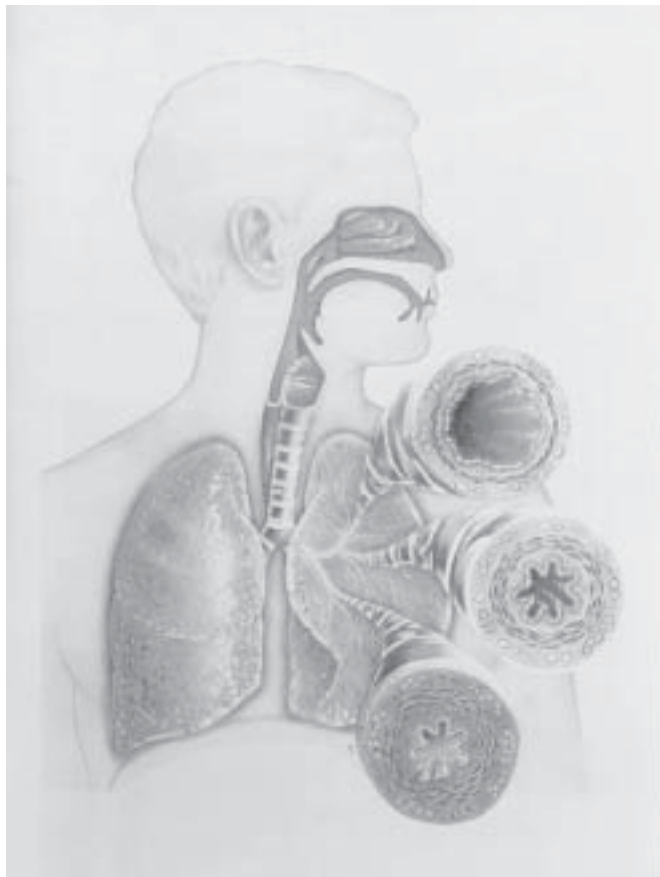


Figura 12 – Vias aéreas, broncoespasmo e inflamação na asma

médicos e pacientes. Estes devem ser esclarecidos de que o uso freqüente dessas medicações indica maior gravidade da doença e necessidade de tratamento mais adequado.

Um número de clínicas especializadas em asma no país é ínfima em relação ao número de pacientes. Cursos de treinamento para médicos e enfermeiras devem ser estimulados com base neste Consenso e no Consenso anteriormente publicado sobre educação em asma e em outros dados de literatura, adaptados às condições locais. Centros de treinamento e cursos para formação e certificação devem ser estimulados.

Numa doença variável como a asma, a educação e a cooperação do paciente são partes vitais do manejo. O paciente deve saber como e quando utilizar cada tratamento, largamente o que cada um faz e exatamente o que fazer numa exacerbação.

2) A GRAVIDADE DA ASMA

Classificações muito detalhadas da gravidade têm atualmente pouco suporte, sendo decidido manter-se a classifi-

cação da asma em leve, moderada e grave. Deve-se reconhecer a continuidade da gravidade da doença.

Estima-se que 60% dos casos de asma são leves, 25 a 30% moderados e 5 a 10% graves. Estes números dependem da classificação de gravidade adotada. No Brasil são desconhecidos.

Os asmáticos graves, embora sejam a minoria, representam os maiores gastos.

Diversos consensos têm classificado a gravidade da asma com base na freqüência dos sintomas e sua gravidade, porém com largas divergências. A gravidade é dividida de três a cinco categorias. Nos Consensos GINA e NAEPP 1997, há uma categoria de asma persistente leve, difícil de separar da persistente moderada. A presença de sintomas diários, bem como uso diário de beta-agonista, e exacerbações que interrompem a atividade e o sono com freqüência podem situar o paciente na categoria persistente moderada, nesses Consensos; no presente documento muitos destes são incluídos na categoria de asma grave.

Nos últimos anos tornou-se evidente que os sintomas de asma ocorrem com graus menores de queda de PFE; em outros consensos valores de PFE entre 60-80% do previsto situam o paciente na categoria moderada e, abaixo de 60%, na categoria grave. No presente Consenso, valores relacionados aos melhores valores alcançados foram adotados, considerado-se o menor valor observado no período de análise.

O uso do menor valor do PFE em certo período é menos influenciado pelo uso de Bd.

A asma é uma doença crônica, apresentando anormalidades em vários níveis, desde índices clínicos até medidas laboratoriais. Esses incluem: sintomas (episódios de dispnéia e chiado), função pulmonar (obstrução variável das vias aéreas), hiper-responsividade brônquica (ação direta ou indireta de broncoconstritores), alterações patológicas das vias aéreas (grau de inflamação da parede brônquica), alterações imunológicas (associadas à atopia) e mudanças na atividade celular (citoquinas e mediadores pró-inflamatórios). Conseqüentemente, existem múltiplas opções para monitorização da gravidade da doença. Embora as alterações fisiopatológicas da asma sejam bastante estudadas e conhecidas, escalas correlacionando um achado à gravidade da expressão clínica são poucas e ainda estão em processo de validação para muitas das alterações citadas acima.

A avaliação usual da gravidade da asma se faz através da análise da freqüência e intensidade dos sintomas e função pulmonar. Outras informações clínicas ajudam a compor uma gama de dados que auxiliam na decisão de categorizar o nível de expressão da doença. São elas: tolerância ao exercício, quantidade de medicação necessária para estabilização dos sintomas, visitas ao consultório, visitas ao pronto-socorro, número de cursos de corticosteróide oral nos últi-

mos 12 meses, hospitalização por asma, necessidade de ventilação artificial.

**CLASSIFICAÇÃO DA GRAVIDADE DA ASMA
(FORA DA CRISE)**

ASMA LEVE

- Sintomas (chiado, aperto no peito, falta de ar, tosse) – nenhum ou \leq duas vezes por semana ou apenas com exercício, aliviados rapidamente com broncodilatador
- Atividades – em geral normais, sem perda de mais do que um dia ocasional de trabalho ou escola. Sintomas com exercícios intensos apenas, como correr
- Crises – durando \leq um dia/mês, controladas com Bd e sem idas à emergência
- Sono – em geral normal, ou interrompido por asma \leq duas vezes/mês
- Uso de Bd para alívio $<$ duas vezes/semana, não se considerando uso eventual para prevenção de asma de exercício
- Pico de fluxo expiratório (PFE)
 - Nas consultas PFE pré-Bd usualmente $> 90\%$ do MVP ou na faixa prevista
 - Valor mínimo $> 90\%$ do MVP em monitorização de três semanas ou mais (usualmente desnecessária)

ASMA MODERADA

- Sintomas – mais de duas vezes por semana, mas não contínuos

- Atividades – prejudicadas com algumas faltas ao trabalho ou à escola. Sintomas com exercícios moderados, como subir escadas
- Crises com duração de $>$ um dia/mês, mas não requerendo cursos repetidos de corticosteróides sistêmicos para controle ou internações
- Sintomas noturnos comuns, sono interrompido por asma menos do que duas vezes/semana e $>$ duas vezes/mês
- Uso de Bd para alívio mais de duas vezes/semana, mas menos que duas vezes ao dia
- Pico de fluxo expiratório
 - Nas consultas usualmente abaixo de 90% do MVP ou abaixo do limite inferior do previsto, mas na faixa normal pós-Bd
 - Valor mínimo entre 75 e 90% do MVP em monitorização de três semanas ou mais

ASMA GRAVE

- Sintomas contínuos
- Atividades usuais prejudicadas, com faltas frequentes ao trabalho ou escola. Sintomas com exercícios leves, como andar no plano
- Crises com risco de vida, necessitando internações ou cursos frequentes de corticosteróides sistêmicos
- Sintomas noturnos frequentes, sono interrompido por asma duas ou mais vezes por semana
- Uso de Bd 2 vezes ao dia para alívio dos sintomas
- Uso contínuo de corticóide oral ou parenteral

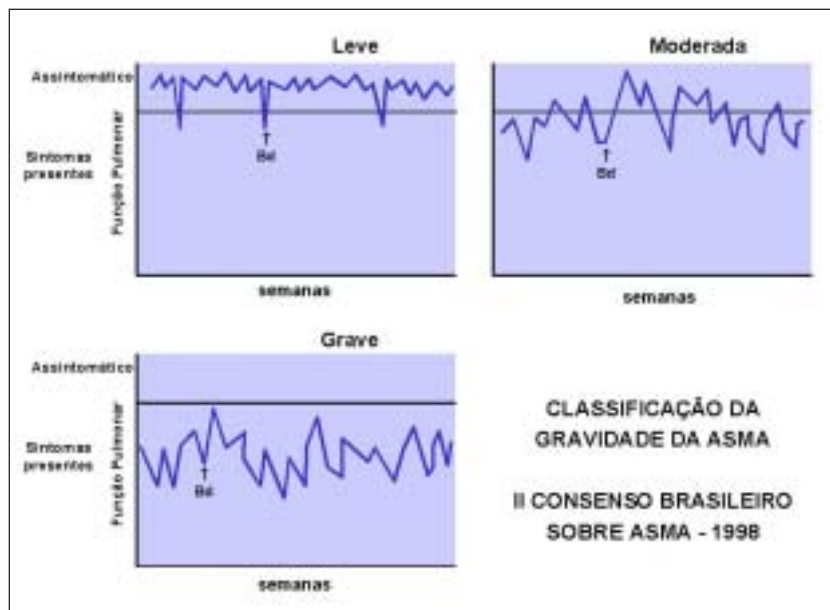


Figura 13

- Pico de fluxo expiratório
 - Valor mínimo abaixo de 75% do MVP em monitorização de três ou mais semanas
 - PFE nas consultas usualmente abaixo de 90% do MVP ou abaixo do limite inferior do previsto **após** administração de Bd

Especial atenção deve ser dada aos sintomas noturnos. Despertar noturno regular com chiado ou tosse é um sintoma de asma grave. A medida do PFE é importante para estabelecer a gravidade e avaliar o controle. A determinação do valor mínimo matinal é melhor indicador da gravidade do que medidas de variabilidade anteriormente utilizadas. Valores acima de 90% são em geral normais, enquanto valores abaixo de 75% indicam asma grave.

3) ACHAR A MELHOR FUNÇÃO PULMONAR

O melhor valor atingível para o PFE e VEF₁ deve ser estabelecido e utilizado como um guia para o controle a longo prazo da asma em pacientes com: asma grave; asma moderada não controlada com o tratamento de manutenção ajustado para a gravidade e adequadamente utilizado; e PFE nas consultas repetidamente subnormais.

O melhor valor obtido é usado para determinar uma “faixa alvo”. O PFE que é 90% do melhor valor pessoal (MVP) é calculado e este valor se torna o alvo para o paciente alcançar ao acordar. Em pacientes graves, o melhor valor espirométrico pós-Bd deve também ser obtido após tratamento máximo e o PFE simultaneamente registrado. Estes valores servirão para referência.

O MVP do PFE pode ser estabelecido de três maneiras: 1) em repetidas consultas o valor pós-Bd é maior que 90% do valor previsto. Toma-se o maior valor destas medidas, o que poderá eventualmente mudar. 2) fazer por sete dias medidas do PFE matinal e vespertino. Para estabelecer o MVP, o doente deve anotar o PFE matinal pré-Bd (usualmente o menor valor) e o PFE vespertino após-Bd (usualmente o maior valor). 3) se valores > 90% do previsto não forem alcançados, um curso de corticóide oral por cinco a dez dias com prednisona 0,8mg/kg/dia ou equivalente deve ser fornecido. Após este período a prednisona é interrompida, e corticóide inalado, dado conjuntamente desde o início, é mantido. Após três a quatro semanas, usualmente o melhor valor do PFE será então estabelecido pelas medidas matinal e vespertina pós-Bd.

4) MEDICAMENTOS

Os medicamentos para asma são divididos em duas categorias: para **controle**, usados para obter e manter a doença assintomática, e de **alívio**, usados para melhora rápida dos sintomas agudos e exacerbações. As medicações de controle mais eficazes tem ação antiinflamatória.

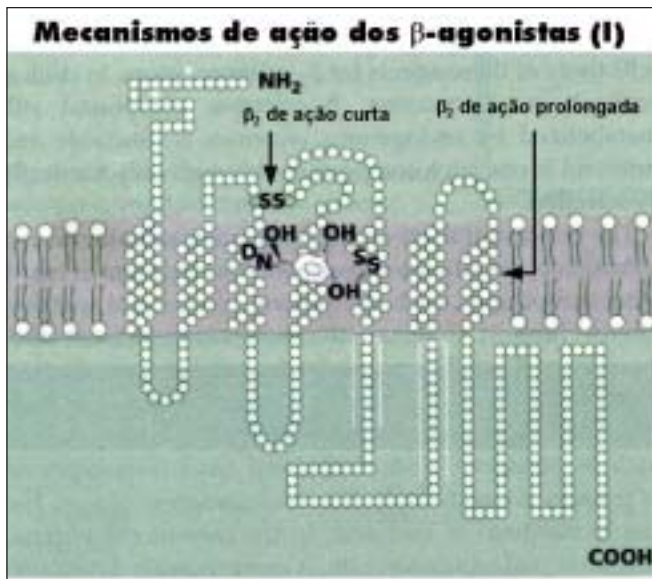


Figura 14

BETA-AGONISTAS

Os beta-agonistas podem ser divididos em três categorias, de acordo com a duração de ação, após a inalação de doses convencionais: a) as catecolaminas, como isoprenalina, que têm duração de ação curta, de uma a duas horas; b) os convencionalmente descritos como de curta duração, como o salbutamol e terbutalina e fenoterol; e c) os beta-agonistas de longa duração, que causam broncodilatação que dura pelo menos 12 horas.

Os beta-2-agonistas de curta duração são os medicamentos de escolha para alívio dos sintomas de asma e são mais efetivos quando dados por via inalatória. Têm início de ação em alguns minutos e salvam vidas.

MECANISMO DE AÇÃO

A maioria dos efeitos dos beta-agonistas são mediados através da ativação da adenilciclase e a produção intracelular de AMP cíclico.

O beta-receptor é constituído de sete domínios inseridos na membrana celular, dispostos em círculo, e alças extra e intra-celulares. Os beta-agonistas de curta duração estimulam domínios alcançados externamente, enquanto os de longa duração devem penetrar na membrana para estimular lateralmente o receptor, daí seu início retardado de ação (fig. 14). O formoterol exibe os dois mecanismos de ação, sendo de longa duração e rápido início de ação.

O beta-receptor é acoplado à proteína G. A ligação do beta-receptor leva a subunidade α da proteína G a estimular a adenilciclase e a produção de AMP cíclico. Este ativa a proteína quinase A, que produz a maioria dos efeitos celulares do beta-receptor (fig. 15).

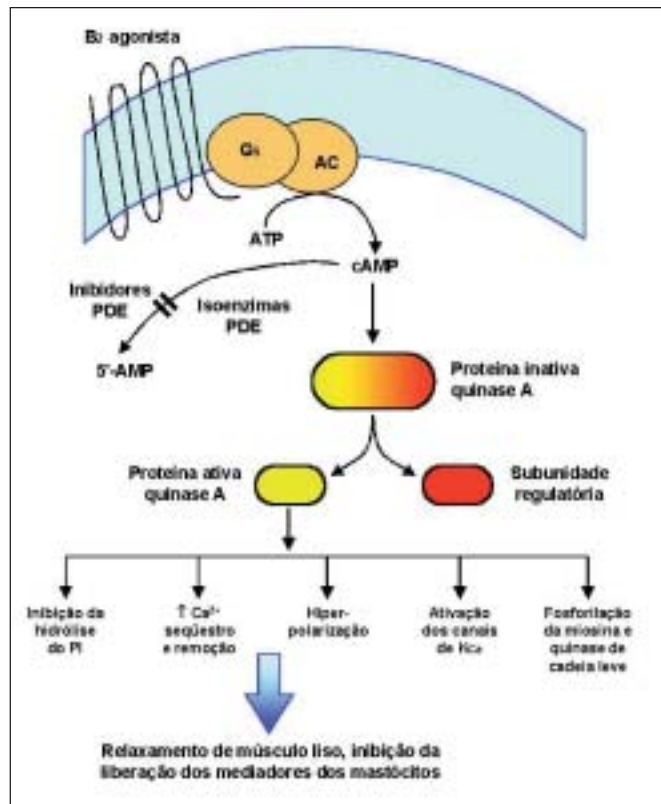


Figura 15 – Mecanismos de ação dos beta-agonistas (II). (PI = fosoinositídeos).

USO CLÍNICO E EFEITOS COLATERAIS

Devido aos efeitos adversos e seu lento início de ação, não há em geral indicação para o uso de formulações orais. A vantagem das preparações orais de liberação lenta foi perdida com a disponibilidade das preparações inalatórias de longa duração.

Os beta-2 seletivos (salbutamol, fenoterol, terbutalina) dados por via inalatória são preferíveis, resultando em menos taquicardia e tremor. Na asma aguda são as drogas de escolha e são seguras. Muito raramente levam a arritmias. Atenção deve ser dada ao potássio sérico em pacientes internados e na emergência, especialmente se há doença cardíaca associada.

Tremor e taquicardia ocorrem em alguns pacientes com doses usuais, sendo mais comuns no tratamento da crise, quando doses elevadas são utilizadas. Efeitos centrais são incomuns e incluem cefaléia, ansiedade, sedação, fadiga, náuseas e vômitos. Pode haver hipoxemia, em geral discreta, por piora da relação V/Q. É de menor magnitude em casos mais graves. Edema pulmonar em grávidas pode ocorrer após a utilização de doses elevadas com o intuito de protelar o trabalho de parto.

É crescente o número de prescrições de beta-2 através de nebulizadores em domicílio. Muitos pacientes desconhecem

que esta é uma forma de uso de altas doses de Bd e muitos não recebem orientação adequada sobre o que fazer em caso de não resposta.

Tolerância ao efeito bronco-protetor com os beta-agonistas de curta e longa duração usados continuamente é demonstrada. Tolerância é mais comumente observada com fatores desencadeantes que operam através da ativação dos mastócitos como alérgenos e exercício; há redução e não perda total da proteção. Os corticosteróides inalados protegem contra este efeito, embora não completamente. Recentes estudos demonstram que variações na estrutura dos beta-receptores (polimorfismo) torna-os mais ou menos suscetíveis à tolerância.

O uso de beta-agonistas como tratamento isolado de manutenção na asma não é recomendado; o uso freqüente (mais de três vezes por semana) por parte do paciente indica necessidade de tratamento antiinflamatório. Nas crises de asma, os beta-agonistas de curta duração podem ser usados a cada quatro-seis horas, por nebulímetros ou por nebulizadores. Necessidade de uso habitual mais freqüentemente do que cada quatro horas, mais de oito jatos por dia, ou mais do que um tubo do spray por mês deve ser tomado pelo médico como indicativo de asma grave e imediata introdução de corticosteróide.

Estudos que demonstraram uso mais freqüente de beta-2-agonistas em casos de asma fatal não conseguiram dissociar a maior utilização como um marcador prévio de gravidade da doença.

Os beta-2 de longa duração têm efeito por 12 horas ou mais. Duas preparações são disponíveis, salmeterol e formoterol. O início de ação do formoterol é rápido, semelhante aos beta-2 de curta duração (1 minuto), enquanto o salmeterol tem início de ação em 20 minutos, aproximadamente. A dose usual é de 50mcg (dois jatos) duas vezes ao dia para o salmeterol e 24mcg (duas doses) do formoterol duas vezes ao dia.

Esses medicamentos não têm efeito antiinflamatório e não devem ser usados isoladamente para o tratamento da asma. Estudo recente comparou o uso do salmeterol com doses baixas de beclometasona em crianças e demonstrou que esta foi mais efetiva, resultando em redução da HRB e menor número de exacerbações (Verberbe *et al.*, 1997).

O paciente deve ser orientado sobre o uso apropriado de manutenção, alertando que o emprego de salmeterol para crises não é apropriado. Embora o formoterol tenha rápido início de ação, parece preferível seu uso como tratamento de manutenção mais do que como medicação de alívio, particularmente para evitar o uso excessivo. Em caso de crise, um beta-2 de ação rápida deve ser preferido; este não terá seu efeito reduzido se uso prévio de beta-2 de ação prolongada foi feito (locais distintos de estimulação do beta-receptor).

À semelhança dos agentes de curta duração, pode-se demonstrar tolerância no laboratório, com perda do efeito bronco-protetor, com o uso contínuo desses agentes, porém a importância clínica não foi estabelecida. Usados em conjunto com os corticosteróides inalados há melhor controle da asma e menor número de exacerbações.

Esses agentes são particularmente eficazes no controle da asma noturna, sendo superiores à teofilina. Os beta-2 de ação prolongada podem ser indicados quando a asma não for adequadamente controlada com CI ou para permitir a redução da dose destes. Vários estudos realizados em adultos e crianças demonstraram que a adição de um beta-2 de ação prolongada pode resultar em melhor controle da asma em comparação ao aumento do corticosteróide. Há, entretanto, marcada variação nas respostas: alguns pacientes têm acentuada melhora enquanto outros não demonstram nenhum efeito. Isto deve-se a variações na estrutura dos beta-receptores de cada indivíduo (polimorfismo).

Na asma de exercício, pelo prolongado efeito, os beta-agonistas de longa duração poderiam ser considerados interessantes, porém estudos controlados demonstraram taquifilaxia ao efeito protetor do salmeterol com duração encurtada do efeito protetor.

Os efeitos adversos dos beta-2 de ação prolongada são semelhantes aos do beta-2 de curta duração e incluem tremor, taquicardia e hipocalcemia.

REFERÊNCIAS

- Martinez FD, Gravas PE, Baldini M et al. Association between genetic polymorphisms of the β -2 adreno-receptor and response to albuterol in children with and without a history of wheezing. *J Clin Invest* 1997; 100:3184.
- Meijer RJ, Kersteijens HAM, Posma DS. Comparison of guidelines and self-assessment plans in asthma. *Eur Respir J* 1997;10:1163-1172
- Moore RH, Khan A, Dickey BF. Long-acting inhaled beta-2 agonists in asthma therapy. *Chest* 1998;113:1095-1108.
- Nelson HS. β -adrenergic bronchodilators. *N Engl J Med* 1995;333:499-506.
- Nelson JA, Stauss L, Skowronski M et al. Effect of long-term salmeterol treatment on exercise-induced asthma. *N Engl J Med* 1998;339:141-146.
- Pawels RA, Lofdahl CG, Posta DS et al. Effect of inhaled formoterol and budesonide on exacerbations of asthma. *N Engl J Med* 1997;337:1405-1411.
- Rizzo JA. Broncodilatadores beta-adrenérgicos de longa duração. Segurança, eficácia e indicações. *J Pneumol* 1997;23:93-100.
- Russel G, Williams DA, Weller P et al. Salmeterol xinafoate in children on high dose inhaled steroids. *Ann Allergy Asthma Immunol* 1995;75: 423-428.
- Verberbe AAPH, Frost C, Roorda RJ et al. One year treatment with salmeterol compared with beclomethasone in children with asthma. *Am J Respir Crit Care Med* 1997;156:688-695.

TEOFILINA

A teofilina é um broncodilatador de baixa potência e com grande número de efeitos colaterais.

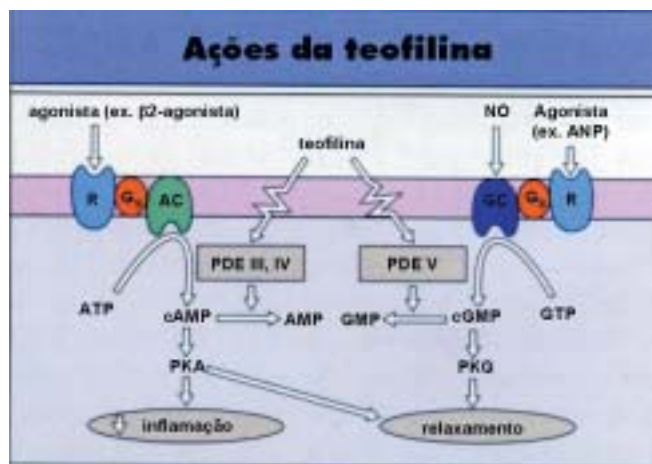


Figura 16

Além do efeito broncodilatador, tem ação antiinflamatória e imunomodulatória – reduz o número de linfócitos que infiltram as vias aéreas. Este efeito é observado em doses baixas e em pacientes tratados com corticóides inalados, sugerindo que os efeitos moleculares diferem e podem ser aditivos.

MECANISMO DE AÇÃO

O mecanismo de ação da teofilina é multifatorial e ainda não foi totalmente esclarecido. A maioria dos seus efeitos clínicos se deve à inibição inespecífica das fosfodiesterases (PDE) e ao antagonismo dos receptores de adenosina. A inibição da PDE-5 causa relaxamento da musculatura lisa das vias aéreas, enquanto a inibição das PDE-3 e 4 tem efeito antiinflamatório. A inibição dos receptores de adenosina inibe a liberação de mediadores de mastócitos.

EFEITOS COLATERAIS

O nível terapêutico da teofilina é muito estreito, ou seja, as concentrações séricas e tóxicas são muito próximas. Os efeitos antiinflamatórios são observados com níveis entre 5 e 10mcg/ml e os efeitos broncodilatadores entre 5 e 15mcg/ml.

Os níveis séricos de teofilina, devido ao metabolismo hepático, podem ser marcadamente afetados por diversos fatores, incluindo idade, dieta, doenças e interações com drogas, tudo contribuindo para a complexidade no uso desta medicação.

O fumo aumenta o metabolismo, enquanto doenças febris, edema pulmonar, hepatopatias e dietas ricas em carboidratos, idade abaixo de um ano ou acima de 60 anos, diminuem significativamente o metabolismo hepático. Em adição, interações de drogas devem ser consideradas e as doses ajustadas de acordo.

Fenitoína, fenobarbital, carbamazepina e rifampicina aumentam a depuração por mais de 25%, enquanto os anti-

bióticos macrolídeos, cimetidina, ciprofloxacina e anticoncepcionais orais diminuem a depuração de 10 a 25%.

Devido à variabilidade no metabolismo, bem como ao estreito índice terapêutico, é prudente monitorizar os níveis séricos periodicamente, o que introduz maiores custos.

A teofilina tem o maior potencial entre todas as drogas antiasmáticas para toxicidade grave em concentrações séricas elevadas. Sintomas gastrintestinais podem ser intoleráveis para alguns doentes, mesmo na faixa terapêutica usual. No início do tratamento os efeitos colaterais podem ser reduzidos por elevação gradual das doses. Náuseas, diarreia, vômitos, cefaléia, irritabilidade e insônia são comuns quando a concentração sérica excede 20mcg/ml; convulsões, encefalopatia tóxica, hipertermia, dano cerebral e morte podem ocorrer em concentrações séricas maiores. Hiperglicemia, hipocalcemia, hipotensão e arritmias cardíacas podem também ocorrer, especialmente após superdosagem aguda. Pacientes idosos têm maior risco de toxicidade. Esta nem sempre é precedida de sintomas indicadores leves; ocasionalmente, existe anorexia, redução da capacidade cognitiva e diarreia precedendo quadros graves.

DOSES

Em crianças com mais de seis meses e adultos deve-se iniciar com dose de 10mg/kg/dia, até 300mg/dia. Se tolerada, aumentar para 13mg/kg/dia, até 450mg/dia e após manutenção por pelo menos três dias, para 16mg/kg/dia, até 600mg/dia. A droga é dada duas vezes ao dia, mas a dose noturna pode ser maior (2/3) se os sintomas foram proeminentes durante a noite. Deve-se dar preferência às teofilinas de ação prolongada. São superiores às de ação curta por determinarem menor oscilação dos níveis séricos, melhorarem a adesão e são mais úteis na asma noturna.

A bamifilina é uma xantina com maior taxa de distribuição pelos tecidos, maior faixa terapêutica e menor incidência de efeitos colaterais (exceto reações de pele) em comparação com a teofilina. Estudos comparativos diretos são, entretanto, escassos.

INDICAÇÕES

Teofilina deve ser prescrita por médicos que dominam seu manejo para alguns doentes selecionados.

TRATAMENTO PRIMÁRIO DE MANUTENÇÃO:

1) Em pacientes que aderem melhor ao tratamento oral do que ao inalatório. A adesão a tratamentos orais uma vez ao dia é em geral maior.

2) Em crianças quando se quer evitar o uso de corticóides inalados ou o uso destes resulta em efeitos colaterais ou o uso de cromonas resulta em menor adesão, pela necessidade de uso a cada seis horas.

Estudo multicêntrico recente (Reed *et al.*) comparou teofilina com beclometasona em doses baixas em adultos e crianças. Beclometasona foi mais efetiva e a teofilina causou mais

efeitos colaterais. O crescimento foi reduzido 1,5cm em média, em crianças, com a beclometasona. Em adultos o corticóide inalado deve ser preferido.

3) Como terapia adicional em pacientes com asma não adequadamente controlada com doses convencionais de corticóide inalado. Estudo recente (Evans *et al.*) demonstrou que em doentes com asma moderada e sintomas persistentes, a adição de teofilina com baixas concentrações séricas resultou em controle semelhante ao obtido com a duplicação do corticóide inalado.

4) Asma noturna – A teofilina é eficaz na asma noturna, porém os beta-2-agonistas de longa duração são superiores e têm menos efeitos colaterais. Teofilina de 24 horas é superior à teofilina dada duas vezes ao dia para controlar a asma noturna.

TRATAMENTO DA ASMA AGUDA

Muitos estudos demonstraram falta de efeito adicional e maior número de efeitos colaterais quando teofilina é adicionada a beta-2-agonistas em doses adequadas e elevadas em pacientes tratados na emergência. Quando dada por via IV, deve ser fornecida por infusão lenta com cuidadosa monitorização.

Em pacientes internados a teofilina igualmente é supérflua quando adicionada a beta-2-agonistas e corticosteróides. Doentes com insuficiência respiratória foram excluídos desses estudos e se desconhece se a teofilina é útil nessa situação. Teofilina, portanto, deveria ser indicada como tratamento aditivo para pacientes hospitalizados que não respondem a uso vigoroso de beta-2 seletivos inalados e corticóides sistêmicos.

REFERÊNCIAS

1. Davies B, Brooks G, Devoy M. The efficacy and safety of salmeterol compared to theophylline: meta-analysis of nine controlled studies. *Respir Med* 1998;92:256-263.
2. Evans DJ, Taylor DA, Zetterstrom O et al. A comparison of low-dose inhaled budesonide plus theophylline and high-dose inhaled budesonide for moderate asthma. *N Engl J Med* 1997;337:1412-1418.
3. Goodman DC, Littenberg B, O'Connor GT, Brooks JG. Theophylline in acute childhood asthma: a meta-analysis of its efficacy. *Pediatr Pulmonol* 1996;21:211-218.
4. Kidney J, Dominguez M, Taylor PM et al. Immunomodulation by theophylline in asthma. Demonstration by withdrawal of therapy. *Am J Respir Crit Care Med* 1995;151:1907-1914.
5. Littenberg B. Aminophylline treatment in severe acute asthma: a meta-analysis. *JAMA* 1988;259:1678-1689.
6. Nuhoblu Y, Dai A, Barlen IB, Basaran MM. Efficacy of aminophylline in the treatment of acute asthma exacerbation in children. *Ann Allergy Asthma Immunol* 1998;80:395-398.
7. Reed CE, Offord KP, Nelson HS et al. Aerosol beclomethasone dipropionate spray compared with theophylline as primary treatment for chronic mild-to-moderate asthma. *J Allergy Clin Immunol* 1998;101:14-23.
8. Rodrigo C, Rodrigo G. Treatment of acute asthma lack of therapeutic benefit and increase of the toxicity from aminophylline given in addition to high doses of salbutamol delivered by metered-dose inhaler with a spacer. *Chest* 1994;106:1071-1076.