

Função pulmonar persistentemente reduzida em crianças e adolescentes com asma*

Persistent pulmonary function impairment in children and adolescents with asthma

Fernanda Luisi, Leonardo Araujo Pinto, Laura Marostica, Marcus Herbert Jones, Renato Tetelbom Stein, Paulo Márcio Pitrez

Resumo

Objetivo: A asma é a doença pulmonar crônica mais comum na infância, caracterizada por inflamação brônquica. Algumas crianças com asma podem apresentar função pulmonar persistentemente reduzida. A prevalência e etiologia dessa anormalidade em crianças com asma em países em desenvolvimento ainda não são conhecidas. O objetivo deste estudo foi estimar a proporção de pacientes com função pulmonar reduzida, sem resposta a tratamento, em um grupo de crianças e adolescentes com asma, e descrever as características fenotípicas da amostra. **Métodos:** Foram selecionados pacientes ambulatoriais (5-17 anos) diagnosticados com asma persistente através de um questionário padronizado. Esses pacientes foram submetidos a espirometria e teste cutâneo para aeroalérgenos comuns. Definiu-se como função pulmonar persistentemente reduzida apresentar relação $VEF_1/CVF < 0,80$, mesmo após ter recebido tratamento com broncodilatador e corticoide oral por 10 dias. O índice de intensidade de atopia foi utilizado para diferenciar pacientes pouco reatores daqueles multirreatores (ponto de corte: 4 alérgenos). **Resultados:** Foram incluídos 96 pacientes, com média de idade de 10,6 anos. Desses, 52 (54,1%) eram do sexo masculino, e 89 (92,7%) eram atópicos. Dos 96 pacientes, 8 (8,3%) apresentaram redução da função pulmonar mesmo após o tratamento. Desses pacientes, 8 (100%) eram atópicos, 7 (87,5%) apresentavam asma moderada ou grave, e 7 (87,5%) tinham história de hospitalização por bronquiolite aguda. **Conclusões:** Crianças e adolescentes com asma moderada a grave podem apresentar função pulmonar reduzida e sem resposta a tratamento. Essa situação clínica é pouco estudada em países em desenvolvimento, e seus fatores de risco e etiologia serão mais bem entendidos somente com estudos de coorte de nascimento.

Descritores: Asma; Testes de função respiratória; Alergia e imunologia.

Abstract

Objective: Asthma is the most common chronic pulmonary disease, characterized by bronchial inflammation. Some children with asthma have persistent pulmonary function impairment. The prevalence and etiology of this abnormality in children with asthma in developing countries remain unknown. The objective of this study was to estimate the proportion of patients with impaired pulmonary function who were unresponsive to treatment in a group of children and adolescents with asthma, and to describe the phenotypic characteristics of the sample. **Methods:** Using a standardized questionnaire, we selected outpatients (5-17 years of age) diagnosed with persistent asthma. These patients underwent spirometry and skin prick tests for sensitivity to common aeroallergens. Persistent pulmonary function impairment was defined as an FEV_1/FVC ratio < 0.80 , even after 10 days of treatment with bronchodilators and oral corticosteroids. We used the atopic index to differentiate between patients with little or no response to the skin prick test and those with a strong response (cut-off point: 4 allergens). **Results:** We included 96 patients with a mean age of 10.6 years. Of those, 52 (54.1%) were male, and 89 (92.7%) were atopic. Of the 96 patients, 8 (8.3%) had impaired pulmonary function even after the treatment. Among those patients, 8 (100%) were atopic, 7 (87.5%) had moderate or severe asthma, and 7 (87.5%) had a history of hospitalization for acute bronchiolitis. **Conclusions:** Children and adolescents with moderate or severe asthma can present with impaired pulmonary function and be unresponsive to treatment. This clinical situation has been little studied in developing countries, and its risk factors and etiology will be better understood only through birth cohort studies.

Keywords: Asthma; Respiratory function tests; Allergy and immunology.

* Trabalho realizado no Instituto de Pesquisas Biomédicas, Pontifícia Universidade Católica do Rio Grande do Sul – PUCRS – Porto Alegre (RS) Brasil.

Endereço para correspondência: Paulo M. C. Pitrez. Instituto de Pesquisas Biomédicas da PUCRS, Avenida Ipiranga, 6690, 2º andar, CEP 90610-000, Porto Alegre, RS, Brasil.

Tel. 55 51 3320-3353. E-mail: pmpitrez@pucrs.br

Apoio financeiro: Este estudo recebeu apoio financeiro da Coordenação de Aperfeiçoamento de Pessoal de Nível Superior (CAPES), do Conselho Nacional de Desenvolvimento Científico e Tecnológico (CNPq) e da Pontifícia Universidade Católica do Rio Grande do Sul (PUCRS).

Recebido para publicação em 30/8/2011. Aprovado, após revisão, em 5/12/2011.

Introdução

A asma na criança é uma doença inflamatória crônica das vias aéreas inferiores, caracterizada por limitação do fluxo aéreo e pela hiper-responsividade brônquica.⁽¹⁾ Muitos fatores estão envolvidos na fisiopatogenia da asma, relacionados a características genéticas e a fatores ambientais. O caráter multifatorial e complexo dessa doença torna mais difícil o seu entendimento em diferentes populações.⁽²⁾ A atopia é um dos fatores de risco mais importantes na asma, estando particularmente mais associado a fenótipos com sintomas persistentes e de maior gravidade.⁽³⁾ No entanto, diferentes fenótipos têm sido identificados, inclusive com elevada prevalência em populações de países em desenvolvimento.⁽⁴⁻⁶⁾

O teste de função pulmonar permite avaliar objetivamente o grau de obstrução brônquica na asma, incluindo os aspectos de reversibilidade e de variabilidade, auxiliando no diagnóstico, tratamento e prognóstico.^(1,7) Em parte, devido à complexidade etiológica da doença, a detecção de função pulmonar reduzida em crianças com asma pode ter várias causas. Essa anormalidade pode ter origem transitória (com característica reversível), congênita ou estrutural (com perda de função pulmonar irreversível).⁽⁸⁻¹¹⁾ Essa última, de caráter mais grave, cursa com lesão tecidual brônquica, caracterizando-se por modificações estruturais que resultam em alterações funcionais irreversíveis, denominada remodelamento da via aérea (RVA).⁽¹²⁾ Estudos em adultos com asma demonstraram que alguns pacientes apresentam RVA, com perda progressiva da função pulmonar, mesmo com tratamento medicamentoso adequado, estando o RVA muitas vezes associado a atopia, tabagismo e asma fatal.^(13,14) Estudos recentes em crianças demonstraram que o RVA parece ocorrer precocemente na evolução da asma, ainda nos primeiros anos de vida.^(9,11) Além disso, Covar et al. demonstraram que aproximadamente 25% das crianças com asma leve a moderada em idade escolar nos EUA apresentaram perdas na função pulmonar em um intervalo de 4 anos, independentemente do tratamento com corticoide inalatório.⁽¹⁰⁾

Dessa forma, a função pulmonar reduzida e de característica persistente em asma, que parece começar precocemente na vida, é ainda um grande desafio clínico, sendo pouco compreendida, com escassas evidências sobre sua etiologia e sua evolução. A prevalência de função pulmonar

reduzida e sem resposta a tratamento em crianças com asma persistente, assim como suas características clínicas, incluindo sua associação com atopia, não são conhecidas em populações latino-americanas. Assim, o objetivo do presente estudo foi descrever a proporção de pacientes com função pulmonar reduzida e sem resposta a tratamento em uma amostra de crianças e adolescentes com asma persistente no Brasil, acompanhadas em um ambulatório de pneumologia pediátrica de um hospital terciário, descrevendo características fenotípicas, principalmente em relação à presença ou não de atopia.

Métodos

Foram recrutados pacientes com idade entre 5 e 17 anos, com diagnóstico de asma persistente, que estavam em acompanhamento médico em um ambulatório de pneumologia pediátrica. Para o diagnóstico de asma, o paciente teve que apresentar os seguintes critérios: história de sibilância ou tosse recorrente nos últimos 12 meses; uso de medicação para asma nos últimos 12 meses; e diagnóstico médico prévio de asma em algum momento na vida. Todos os pacientes foram classificados na primeira consulta (antes do início do tratamento profilático para asma) em relação à gravidade da asma. A asma persistente e sua gravidade foram definidas a partir de informações sobre sintomas e dos resultados de função pulmonar, seguindo os critérios do *Global Initiative for Asthma*,⁽¹⁵⁾ a partir do item com perfil mais grave: asma leve: sintomas diurnos > 1 vez por semana (mas < 1 vez por dia), sintomas noturnos > 2 vezes por mês ou $VEF_1 > 80\%$ do previsto; asma moderada: sintomas diurnos diários, sintomas noturnos > 1 vez por semana ou VEF_1 de 60-80% do previsto; e asma grave: sintomas contínuos, sintomas noturnos frequentes ou $VEF_1 < 60\%$ do previsto. Os pacientes eram classificados rotineiramente de acordo com a gravidade na primeira consulta no ambulatório. Todos os pacientes vinham em uso de corticoide inalatório ou de associação de corticoide e β_2 -agonista de longa ação por via inalatória. Esta foi uma amostra de conveniência. Foram incluídos todos os pacientes que estavam de acordo com os critérios de inclusão/exclusão durante o período de realização do estudo no respectivo ambulatório.

Foram excluídos os pacientes com os seguintes critérios: asma intermitente, associação de outras

doenças pulmonares crônicas, exacerbação de asma ou rinite alérgica nos últimos 15 dias, infecção aguda das vias aéreas nos últimos 15 dias, uso de corticoide oral nas últimas 2 semanas, uso de broncodilatador de curta ação 4 h antes (ou de broncodilatador de longa ação 12 h antes) do exame, prematuridade com idade gestacional inferior a 37 semanas, doenças cardíacas ou neurológicas, imunodeficiências e incapacidade para realizar o exame adequadamente. Os pais ou responsáveis foram entrevistados por pesquisadores previamente treinados, respondendo a um questionário do *International Study of Asthma and Allergies in Childhood* (ISAAC),⁽¹⁶⁾ que identificou dados de história atual e pregressa dos pacientes e os possíveis fatores de risco conhecidos por induzir ou impedir o desenvolvimento de asma ou alergia. O questionário padronizado do estudo ISAAC foi previamente validado para sua aplicação no Brasil e utilizado pelo nosso grupo de pesquisa em um estudo anterior.⁽⁶⁾

Após a realização da avaliação clínica de rotina, os pacientes eram submetidos à avaliação antropométrica (peso corporal e estatura), utilizando-se uma balança com régua acoplada. Logo após, os pacientes foram submetidos ao teste de espirometria com um espirômetro da marca Koko (Ferraris Respiratory, Louisville, CO, EUA) ou Super Spiro (Micro Medical Ltd., Kent, Reino Unido), realizando uma inspiração profunda seguida de uma expiração máxima forçada, sem a utilização de clipe nasal. As manobras expiratórias forçadas foram realizadas após uma breve demonstração e treinamento. Os critérios de seleção das provas foram três curvas aceitáveis e reprodutíveis. Foi estipulado o máximo de oito tentativas para a realização do teste, segundo os critérios estabelecidos pela *American Thoracic Society*.⁽¹⁷⁾ Os exames foram realizados com teste broncodilatador (400 µg de salbutamol spray, com espaçador). Aguardava-se 15 min e repetia-se o exame. Os valores percentuais previstos para as variáveis de VEF₁, CVF e FEF_{25-75%} foram normalizados e estabelecidos de acordo com os valores obtidos através das equações preditivas de referência descritas por Stanojevic et al.⁽¹⁸⁾ Os dados corrigidos por essas equações consideram as características da população para definir valores limites adequados de normalidade.⁽¹⁸⁾ Os pacientes que persistiram com distúrbio ventilatório obstrutivo (relação VEF₁/CVF < 0,80), após o teste broncodilatador,

na primeira espirometria (E1), realizaram um ciclo de tratamento medicamentoso com corticoide oral (prednisona, 2 mg • kg⁻¹ • dia⁻¹; dose máxima de 40 mg/dia) associado ao uso de broncodilatador β₂-agonista inalatório (salbutamol spray, 2 jatos, 4 vezes ao dia) por 10 dias consecutivos. Ao término do tratamento, os pacientes retornaram ao ambulatório e repetiram o teste de espirometria (E2) para avaliar se a função pulmonar atingiu índices de normalidade (relação VEF₁/CVF ≥ 0,80). Os medicamentos são prescritos e fornecidos pelos postos de saúde do município. A adesão ao tratamento foi questionada antes da realização da E2. O diagnóstico de função pulmonar reduzida sem resposta a tratamento foi considerado naqueles casos nos quais houve ausência de retorno a valores normais da espirometria, mesmo após o tratamento com broncodilatador e anti-inflamatório. O valor de corte para normalidade da relação VEF₁/CVF ≥ 0,80 foi determinado nesse nível para a faixa etária para que fosse reduzida a probabilidade de falso-positivos, selecionando realmente pacientes com um maior risco de doença obstrutiva brônquica. O presente estudo foi transversal, no qual uma subamostra realizou um estudo prospectivo longitudinal (coorte).

Para a realização do teste cutâneo, foi utilizado um kit para teste de punção (FDA Allergenic, Rio de Janeiro, Brasil). O grupo de alérgenos testados foram *Dermatophagoides pteronyssinus*, *D. farinae*, *Blomia tropicalis*, *mix* de barata, *mix* de fungos do ar, epitélio de gato, epitélio de cachorro, pólen, além de histamina, 10 mg/mL (controle positivo) e diluente (controle negativo). Os testes foram realizados durante o período da tarde (das 13:30 às 16:00). A antisepsia era feita na pele da face anterior do antebraço esquerdo, onde não poderia haver eczema atópico, respeitando um espaço de 2,0-2,5 cm entre cada gota de extrato, com uma distância de 5 cm em relação ao pulso e de 3 cm para a fossa antecubital, marcados previamente com o auxílio de uma caneta. Os dados foram coletados conforme a padronização do protocolo ISAAC.⁽¹⁶⁾ Foram utilizadas lancetas estéreis e descartáveis para cada uma das oito substâncias (extratos alérgicos e controles negativo e positivo), para evitar contaminação. As lancetas apresentam boa reprodutibilidade e precisão, sendo de aplicação simples, segura e bem aceita pelos pacientes, pais e coletores.⁽¹⁶⁾

Uma reação foi considerada positiva se o diâmetro da pápula fosse maior ou igual a 3 mm. Esse diâmetro foi calculado da seguinte forma: $[(\text{comprimento maior} + \text{comprimento menor}) \div 2] - (\text{comprimento do controle negativo})$. O índice de intensidade de atopia (IIA)⁽¹⁹⁾ foi definido através da estratificação de dois grupos distintos. O grupo de pacientes pouco reatores era composto por aqueles sem atopia e pelos pacientes com resposta positiva para até 3 alérgenos (< 4), e o grupo de pacientes multirreatores era composto pelos pacientes com resposta positiva para 4 ou mais alérgenos (≥ 4). Os reagentes cutâneos foram mantidos em geladeira e prevenidos de contaminação bacteriana. Os coletores de dados receberam treinamento prévio de acordo com a padronização do estudo ISAAC.⁽¹⁶⁾

Todos os pais ou responsáveis receberam os devidos esclarecimentos acerca dos procedimentos a serem realizados e, havendo interesse e concordância para a participação no estudo, eram coletadas as assinaturas no termo de consentimento informado. O estudo foi aprovado pelo Comitê de Ética em Pesquisa da Pontifícia Universidade Católica do Rio Grande do Sul.

Foram analisados os parâmetros de função pulmonar (CVF, VEF₁, relação VEF₁/CVF e FEF_{25-75%}) e as variáveis coletadas através do questionário ISAAC. A presença de atopia foi analisada após a padronização por método quantitativo, baseado no número de respostas positivas aos alérgenos testados.

Para a descrição dos dados, foram utilizados médias e desvios-padrão para as variáveis quantitativas e porcentagens para as variáveis qualitativas. Foram utilizados o teste do qui-quadrado de Pearson para demonstrar as diferenças das variáveis categóricas entre os grupos, o teste t de Student para amostras independentes para comparar a média das variáveis contínuas entre os grupos, o teste t pareado para comparar a média das variáveis contínuas com variação temporal, e ANOVA para comparar as diferenças entre três grupos independentes. O nível de significância adotado foi de $p \leq 0,05$. A análise dos dados foi realizada com o programa *Statistical Package for the Social Sciences*, versão 16.0 (SPSS Inc., Chicago, IL, EUA).

Resultados

Foram selecionadas 96 pacientes com asma persistente, com média de idade de $10,6 \pm 2,6$

anos. Desses, 52 (54,1%) eram do sexo masculino, sendo a maioria atópica (89/96; 92,7%). Conforme a classificação de gravidade, 27 pacientes (28,1%) apresentavam asma persistente leve, 55 (57,2%) apresentavam asma persistente moderada, e 14 (14,5%) apresentavam asma persistente grave. As características descritivas dos pacientes incluídos no estudo e classificados pela gravidade estão apresentadas na Tabela 1. A história de hospitalização por bronquiolite viral aguda (BVA) e prematuridade não foram associados à gravidade da doença. Não foram encontradas correlações significativas entre hospitalização por BVA ou de história materna de asma com função pulmonar reduzida na amostra estudada.

Na análise dos índices de função pulmonar entre os grupos, com relação à classificação de gravidade da doença, comparando-se as espirometrias basais, observaram-se diferenças significativas entre os pacientes com asma moderada e grave, para os parâmetros de VEF₁ e CVF ($p = 0,003$ e $p = 0,005$, respectivamente). Não foram identificadas diferenças significativas na comparação dos outros índices de função pulmonar entre os grupos (Tabela 1).

Dentre os 96 indivíduos que participaram do estudo, 34 (35%) apresentaram déficit de função pulmonar na E1, sendo que 8 (8,3%) não apresentaram normalização dos valores de referência mesmo após o ciclo de tratamento (corticoide oral associado a β_2 -agonista) por 10 dias, demonstrando evidência de função pulmonar reduzida sem resposta a tratamento. A idade média desse subgrupo foi de $12,0 \pm 2,1$ anos, havendo, nesse subgrupo ($n = 8$), predomínio de casos moderados e graves (87,5% vs. 72,0% na amostra total), de história de hospitalização por BVA (87,5% vs. 66,0%) e de atopia (100% vs. 92,0%). O pequeno número de pacientes com perda persistente da função pulmonar limita a análise estatística desses resultados. Comparando apenas os valores basais (antes da prova broncodilatadora) desses pacientes entre os exames iniciais (E1) e após ciclo de corticoide (E2), não foram identificadas diferenças significativas na comparação dos índices de função pulmonar. Os valores de função pulmonar dos pacientes com alteração da função pulmonar não reversível são apresentados na Tabela 2.

Com relação ao teste cutâneo, houve predomínio de respostas positivas aos ácaros da poeira doméstica ($> 80\%$), sendo *D. pteronyssinus* o

Tabela 1 – Características dos pacientes estudados, classificados por gravidade da asma.^a

Características	Classificação da asma			p
	Leve	Moderada	Grave	
	(n = 27; 28,1%)	(n = 55; 57,3%)	(n = 14; 14,6%)	
Sexo masculino	11 (40,7)	35 (63,6)	6 (42,8)	NS
Idade, anos	10,3 ± 2,7	10,6 ± 2,6	11,4 ± 2,3	NS
Atopia ^b	25 (92,5)	52 (94,5)	12 (85,7)	NS
Rinite alérgica	25 (92,5)	54 (98,2)	13 (92,8)	NS
Dermatite atópica	10 (37,0)	23 (41,8)	6 (42,8)	NS
HM de asma	9 (33,3)	17 (31,0)	6 (42,8)	NS
Prematuridade	2 (7,4)	5 (9,1)	3 (21,4)	NS
História de BVA	14 (51,8)	39 (71,0)	11 (78,5)	NS
CVF, %	101,5 ± 12,2	108,1 ± 12,5	95,0 ± 18,2	0,003*
VEF ₁ , %	94,9 ± 12,9	100,9 ± 14,3	86,6 ± 19,8	0,005*
VEF ₁ /CVF	0,8 ± 0,1	0,8 ± 0,1	0,8 ± 0,1	NS
FEF _{25-75%} , %	79,5 ± 22,2	85,6 ± 25,6	73,1 ± 34,4	NS

NS: não significativo; HM: história materna; e BVA: bronquiolite viral aguda. ^aValores apresentados como n (%) ou como média ± dp. ^bAtopia: ao menos um teste cutâneo positivo (pápula ≥ 3 mm diâmetro). *ANOVA (teste post hoc de Tukey). A diferença ocorreu entre os grupos asma moderada e grave.

mais frequente (85,4%). A frequência de respostas positivas para cada alérgeno testado é apresentada na Figura 1. Em relação ao IIA, foram identificadas 37 indivíduos (38,5%) que pertenciam ao grupo dos pouco reatores (composto pelos não atópicos e pelos pacientes com resposta positiva < 4), e 59 (61,5%) que pertenciam ao grupo dos multirreatores, (composto pelos pacientes com resposta positiva ≥ 4).

A análise dos parâmetros de função pulmonar, em relação ao IIA, apresentou uma diferença significativa entre os grupos dos pouco reatores e multirreatores apenas para a relação VEF₁/CVF (p = 0,032). Não foram identificadas diferenças significativas na comparação entre os demais índices de função pulmonar (Tabela 3).

Discussão

O presente estudo demonstrou que algumas crianças já em idade escolar (8,3%) com asma persistente podem apresentar uma função pulmonar reduzida, sem resposta a tratamento. Esse grupo

de pacientes, apesar de ser em número absoluto pequeno no presente estudo, não parece desprezível em termos populacionais se nossa amostra for realmente representativa de crianças brasileiras com asma persistente. Esse achado apresenta importância clínica relevante, considerando-se que esse resultado pode representar uma real perda de função pulmonar precoce no curso da asma, resultante de alterações na estrutura brônquica, de característica não reversível.⁽¹²⁾

Com relação à gravidade da asma, dentre os 8 pacientes com função pulmonar reduzida sem resposta a tratamento, 7 (87,5%) apresentavam tanto asma persistente moderada/grave, quanto história de BVA nos primeiros 2 anos de vida, e todos eram atópicos. A obstrução persistente e irreversível das vias aéreas em asmáticos parece estar associada à doença mais grave e ter caráter preditor de mortalidade nesses pacientes.⁽²⁰⁾ O declínio acentuado da função pulmonar pode estar ligado a gravidade da doença e inflamação crônica.⁽²¹⁾ Quando comparamos os resultados

Tabela 2 – Índices de função pulmonar dos pacientes com alteração persistente na primeira espirometria e que foram submetidos a tratamento com corticosteroide e β₂-agonista por 10 dias (n = 8).^a

Índices	Espirometria basal	Espirometria pós-tratamento	p*
CVF, %	107,33 ± 7,67	110,84 ± 10,75	0,136
VEF ₁ , %	83,24 ± 5,52	87,31 ± 5,44	0,117
VEF ₁ /CVF	0,67 ± 0,03	0,68 ± 0,06	0,374
FEF _{25-75%} , %	46,54 ± 6,42	65,33 ± 33,39	0,139

^aValores apresentados como média ± dp. *Teste t de Student pareado.

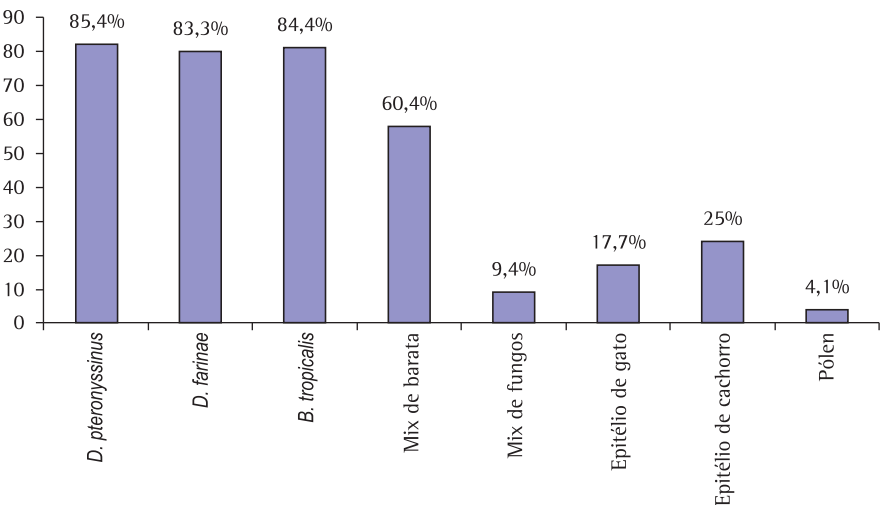


Figura 1 – Respostas positivas do teste de puntura com relação aos alérgenos testados (n = 96).

de E1 e E2 (Tabela 2), podemos observar uma variação nos valores de VEF₁ e FEF_{25-75%}, que não foi estatisticamente significativa. Essa ausência de significância provavelmente ocorreu pelo pequeno tamanho dessa subamostra incluída na análise. Por outro lado, é importante salientar que a média dos valores de VEF₁/CVF na E2 (0,68 ± 0,06) demonstra que, mesmo que houvesse alguma variação significativa, as características de obstrução são evidentes, e não há tendência de normalização da função pulmonar nesses pacientes.

Em um estudo que acompanhou pacientes asmáticos, 30 anos após o diagnóstico, observou-se que 16% passaram a apresentar obstrução brônquica irreversível, uma condição sugestiva de RVA.⁽²²⁾ Além disso, em um estudo recente, não foram encontradas evidências diretas que demonstrem que o uso de terapia anti-inflamatória reduza a inflamação ou previna as alterações estruturais das vias aéreas, corroborando os achados do nosso estudo.⁽²³⁾ Dessa forma, existem evidências que demonstram que alterações estruturais são responsáveis por um grau variável de irreversibilidade nas vias aéreas, contribuindo,

assim, para o fenômeno de perda de função pulmonar, e que exacerbações frequentes levam a um declínio da função pulmonar, pois perpetuam o processo inflamatório e contribuem para a patogênese do remodelamento pulmonar.⁽²⁴⁾

Uma das limitações do nosso estudo é que nosso delineamento não permite identificar se essa anormalidade da função pulmonar não responsiva a tratamento é adquirida ou congênita. Estudos prévios têm demonstrado que crianças com asma de característica atópica apresentam uma característica clínica mais grave, com potencial perda de função pulmonar durante a infância. Os casos de sibilância transitória, que estão mais associados à função pulmonar reduzida já ao nascimento, estão menos propensos a apresentar doença obstrutiva brônquica persistente.^(25,26) Nossa amostra de crianças com asma persistente e função pulmonar reduzida não responsiva a tratamento caracteriza-se por apresentar, na sua maioria, história de hospitalização por BVA, atopia e doença mais grave. Essas características estão mais associadas a fenótipos de sibilância não transitória, cuja função pulmonar não se caracteriza por estar reduzida ao nascimento. É

Tabela 3 – Valores dos testes de função pulmonar de acordo com o índice de intensidade de atopia (IIA) mensurado através do teste cutâneo.^a

Variáveis	IIA < 4	IIA ≥ 4	p*
	(n = 37)	(n = 59)	
CVF, %	104,58 ± 14,19	104,15 ± 14,17	0,88
VEF ₁ , %	99,25 ± 13,84	95,75 ± 16,49	0,28
VEF ₁ /CVF	0,84 ± 0,07	0,80 ± 0,08	0,03
FEF _{25-75%} , %	88,02 ± 25,02	78,35 ± 26,62	0,08

^aValores apresentados como média ± dp. *Teste t de Student.

essencial, para responder a essa pergunta, que coortes de nascimento, de preferência em estudos multicêntricos, sejam realizadas em países em desenvolvimento.

Em relação à análise geral da nossa amostra, os pacientes com asma grave apresentaram VEF_1 significativamente menor que aqueles com asma moderada. Esse resultado reforça a qualidade do estudo, validando de certa forma a classificação de gravidade utilizada. Embora essa classificação sofra a influência de alguns critérios subjetivos, a diferenciação entre asma moderada e grave mostrou boa correlação com os dados objetivos de função pulmonar.

Considerando que um pequeno grupo de pacientes mais graves com asma parece apresentar uma evolução desfavorável, com perda irreversível de função pulmonar, é importante investigar fatores que possam estar associados à gravidade ou que sejam úteis para a identificação precoce desses pacientes. Clough et al.⁽²⁷⁾ identificaram que crianças atópicas, na idade de 7-8 anos, com tosse e sibilância apresentavam VEF_1 significativamente mais baixo que aquelas não atópicas. Outro grupo de autores⁽²⁵⁾ propôs recentemente que a asma atópica e a não atópica apresentariam diferentes características clínicas, funcionais e epidemiológicas. Naquele estudo, demonstrou-se que a asma atópica estaria associada a exacerbações mais graves e a um maior número de consultas ou hospitalizações.⁽²⁵⁾ Para Bottini et al.,⁽²⁶⁾ além de diferenças clínicas e epidemiológicas entre asma atópica e não atópica, existem também diferenças fisiopatológicas e genéticas entre esses dois grupos. A atopia parece estar fortemente associada a anormalidades na função pulmonar e sibilância persistente na adolescência.⁽²⁸⁾ Embora a simples presença de atopia possa não ser a forma mais adequada para reconhecer os pacientes com risco de apresentar perdas mais acentuadas de função pulmonar, existem outros métodos quantitativos para a análise de testes cutâneos.^(19,29)

O IIA⁽¹⁹⁾ utiliza o número total de respostas positivas aos diferentes alérgenos e pode oferecer uma melhor idéia do grau de intensidade da resposta a múltiplos alérgenos. No presente estudo, dividimos nossa amostra em dois grupos: indivíduos pouco reatores (ou seja, não atópicos e aqueles com resposta positiva para até 3 alérgenos) e multirreatores (aqueles com resposta positiva para 4 ou mais alérgenos). Observamos que os pacientes multirreatores apresentaram índices

de obstrução das vias aéreas significativamente maiores que os pouco reatores. Um grupo de autores⁽¹⁹⁾ demonstrou uma correlação significativa entre o IIA para alérgenos intradomiciliares na infância e persistência de asma na puberdade.⁽¹⁹⁾ Em outro estudo,⁽³⁰⁾ foram relatadas associações entre esses alérgenos e redução dos parâmetros de VEF_1 em crianças entre 6-12 anos. Esses resultados reforçam a hipótese de que os alérgenos intradomiciliares devem estar envolvidos ou são marcadores de maior gravidade da asma, exercendo um papel importante na patogênese da doença, provavelmente desde cedo na vida.⁽³⁰⁾ A análise incluindo dados do IIA demonstra a relação entre intensidade da atopia e gravidade da doença. Porém, quando consideramos que a proporção de pacientes com perda persistente de função pulmonar (8,3%) foi relativamente pequena em comparação com o universo total de asmáticos de nossa amostra, o pequeno número de pacientes com perda persistente ($n = 8$) dificulta a análise dos fatores associados a esse desfecho.

Concluindo, nossos resultados demonstram que um grupo não desprezível (quase 10% dos casos) de uma amostra de crianças asmáticas em idade escolar no Brasil apresenta perda de função pulmonar não responsiva a tratamento. Esse achado pode estar associado ao RVA e deve ser estudado com maior profundidade em populações de países em desenvolvimento. Demonstramos também que o IIA está associado à queda de função pulmonar e que isso pode ser um indicativo de doença mais grave. Assim, a detecção precoce de pacientes com perda de função pulmonar e a busca de marcadores clínicos e biológicos, tal como o IIA, pode ser útil para determinar o grupo de crianças que devem ser testadas para novos alvos terapêuticos que possam modificar a história natural de uma doença com pior prognóstico.

Agradecimentos

Os autores agradecem à Dra. Priscila S. Pires, que participou do recrutamento e da seleção dos pacientes.

Referências

1. Bateman ED, Hurd SS, Barnes PJ, Bousquet J, Drazen JM, FitzGerald M, et al. Global strategy for asthma management and prevention: GINA executive summary. *Eur Respir J*. 2008;31(1):143-78. PMID:18166595. <http://dx.doi.org/10.1183/09031936.00138707>

2. Holt PG, Macaubas C, Stumbles PA, Sly PD. The role of allergy in the development of asthma. *Nature*. 1999;402(6760 Suppl):B12-7. <http://dx.doi.org/10.1038/35037009>
3. von Mutius E, Martinez FD, Fritzsche C, Nicolai T, Reitmeir P, Thiemann HH. Skin test reactivity and number of siblings. *BMJ*. 1994;308(6930):692-5. PMID:8142793. PMCID:2539417. <http://dx.doi.org/10.1136/bmj.308.6930.692>
4. Burrows B, Martinez FD, Halonen M, Barbee RA, Cline MG. Association of asthma with serum IgE levels and skin-test reactivity to allergens. *N Engl J Med*. 1989;320(5):271-7. PMID:2911321. <http://dx.doi.org/10.1056/NEJM198902023200502>
5. Stein RT, Martinez FD. Asthma phenotypes in childhood: lessons from an epidemiological approach. *Paediatr Respir Rev*. 2004;5(2):155-61. PMID:15135126. <http://dx.doi.org/10.1016/j.prrv.2004.01.007>
6. Pereira MU, Sly PD, Pitrez PM, Jones MH, Escouto D, Dias AC, et al. Nonatopic asthma is associated with helminth infections and bronchiolitis in poor children. *Eur Respir J*. 2007;29(6):1154-60. PMID:17331964. <http://dx.doi.org/10.1183/09031936.00127606>
7. Brown PJ, Greville HW, Finucane KE. Asthma and irreversible airflow obstruction. *Thorax*. 1984;39(2):131-6. PMID:6701824. PMCID:459739. <http://dx.doi.org/10.1136/thx.39.2.131>
8. Martinez FD, Wright AL, Taussig LM, Holberg CJ, Halonen M, Morgan WJ. Asthma and wheezing in the first six years of life. The Group Health Medical Associates. *N Engl J Med*. 1995;332(3):133-8. PMID:7800004. <http://dx.doi.org/10.1056/NEJM199501193320301>
9. Payne DN, Rogers AV, Adelroth E, Bandi V, Guntupalli KK, Bush A, et al. Early thickening of the reticular basement membrane in children with difficult asthma. *Am J Respir Crit Care Med*. 2003;167(1):78-82. PMID:12502479. <http://dx.doi.org/10.1164/rccm.200205-4140C>
10. Covar RA, Spahn JD, Murphy JR, Szefer SJ; Childhood Asthma Management Program Research Group. Progression of asthma measured by lung function in the childhood asthma management program. *Am J Respir Crit Care Med*. 2004;170(3):234-41. PMID:15028558. <http://dx.doi.org/10.1164/rccm.200308-11740C>
11. Saglani S, Payne DN, Zhu J, Wang Z, Nicholson AG, Bush A, et al. Early detection of airway wall remodeling and eosinophilic inflammation in preschool wheezers. *Am J Respir Crit Care Med*. 2007;176(9):858-64. PMID:17702968. <http://dx.doi.org/10.1164/rccm.200702-2120C>
12. James AL, Wenzel S. Clinical relevance of airway remodelling in airway diseases. *Eur Respir J*. 2007;30(1):134-55. PMID:17601971. <http://dx.doi.org/10.1183/09031936.00146905>
13. Lung function testing: selection of reference values and interpretative strategies. American Thoracic Society. *Am Rev Respir Dis*. 1991;144(5):1202-18. <http://dx.doi.org/10.1164/ajrccm/144.5.1202>
14. Beale HD, Fowler WS, Comroe JH Jr. Pulmonary function studies in 20 asthmatic patients in the symptom-free interval. *J Allergy*. 1952;23(1):1-10. [http://dx.doi.org/10.1016/0021-8707\(52\)90067-1](http://dx.doi.org/10.1016/0021-8707(52)90067-1)
15. National Heart, Lung, and Blood Institute; Global Initiative for Asthma. Pocket Guide for Asthma Management and Prevention in Children: A Pocket Guide for Physicians and Nurses. Bethesda: National Institutes of Health, National Heart, Lung, and Blood Institute; 2006.
16. Worldwide variations in the prevalence of asthma symptoms: the International Study of Asthma and Allergies in Childhood (ISAAC). *Eur Respir J*. 1998;12(2):315-35. PMID:9727780. <http://dx.doi.org/10.1183/09031936.98.12020315>
17. Standardization of Spirometry, 1994 Update. American Thoracic Society. *Am J Respir Crit Care Med*. 1995;152(3):1107-36. PMID:7663792.
18. Stanojevic S, Wade A, Cole TJ, Lum S, Custovic A, Silverman M, et al. Spirometry centile charts for young Caucasian children: the Asthma UK Collaborative Initiative. *Am J Respir Crit Care Med*. 2009;180(6):547-52. PMID:7663792. <http://dx.doi.org/10.1164/rccm.200903-03230C>
19. Kaleyias J, Papaioannou D, Manoussakis M, Syrigou E, Tapratzi P, Saxoni-Papageorgiou P. Skin-prick test findings in atopic asthmatic children: a follow-up study from childhood to puberty. *Pediatr Allergy Immunol*. 2002;13(5):368-74. PMID:12431197. <http://dx.doi.org/10.1034/j.1399-3038.2002.02077.x>
20. ten Brinke A. Risk factors associated with irreversible airflow limitation in asthma. *Curr Opin Allergy Clin Immunol*. 2008;8(1):63-9. PMID:18188020. <http://dx.doi.org/10.1097/ACI.0b013e3282f3b5b5>
21. Tillie-Leblond I, de Blic J, Jaubert F, Wallaert B, Scheinmann P, Gosset P. Airway remodeling is correlated with obstruction in children with severe asthma. *Allergy*. 2008;63(5):533-41. PMID:18394127. <http://dx.doi.org/10.1111/j.1398-9995.2008.01656.x>
22. Vonk JM, Postma DS, Boezen HM, Grol MH, Schouten JP, Koeter GH, et al. Childhood factors associated with asthma remission after 30 year follow up. *Thorax*. 2004;59(11):925-9. PMID:15516465. PMCID:1746857. <http://dx.doi.org/10.1136/thx.2003.016246>
23. Rasmussen F, Taylor DR, Flannery EM, Cowan JO, Greene JM, Herbison GP, et al. Risk factors for airway remodeling in asthma manifested by a low postbronchodilator FEV1/vital capacity ratio: a longitudinal population study from childhood to adulthood. *Am J Respir Crit Care Med*. 2002;165(11):1480-8. PMID:12045120. <http://dx.doi.org/10.1164/rccm.2108009>
24. Sears MR. Lung function decline in asthma. *Eur Respir J*. 2007;30(3):411-3. PMID:17766631. <http://dx.doi.org/10.1183/09031936.00080007>
25. Castro-Rodriguez JA, Ramirez AM, Toche P, Pavon D, Perez MA, Girardi G, et al. Clinical, functional, and epidemiological differences between atopic and nonatopic asthmatic children from a tertiary care hospital in a developing country. *Ann Allergy Asthma Immunol*. 2007;98(3):239-44. [http://dx.doi.org/10.1016/S1081-1206\(10\)60712-0](http://dx.doi.org/10.1016/S1081-1206(10)60712-0)
26. Bottini N, Ronchetti F, Gloria-Bottini F, Stefanini L, Bottini E, Lucarini N. Atopic and nonatopic asthma in children. *J Asthma*. 2005;42(1):25-8. PMID:15801324. <http://dx.doi.org/10.1081/JAS-200044756>
27. Clough JB, Williams JD, Holgate ST. Effect of atopy on the natural history of symptoms, peak expiratory flow, and bronchial responsiveness in 7- and 8-year-old children with cough and wheeze. A 12-month longitudinal study [published error appears in *Am Rev Respir Dis* 1992 Aug;146(2):540]. *Am Rev Respir Dis*. 1991;143(4 Pt 1):755-60. PMID:2008988.

28. Turner SW, Palmer LJ, Rye PJ, Gibson NA, Judge PK, Cox M, et al. The relationship between infant airway function, childhood airway responsiveness, and asthma. *Am J Respir Crit Care Med*. 2004;169(8):921-7. PMID:14764431. <http://dx.doi.org/10.1164/rccm.200307-891OC>
29. Maccario J, Oryszczyn MP, Charpin D, Kauffmann F. Methodologic aspects of the quantification of skin prick test responses: the EGEA study. *J Allergy Clin Immunol*. 2003;111(4):750-6. PMID:12704353. <http://dx.doi.org/10.1067/mai.2003.1386>
30. Schwartz J, Weiss ST. Relationship of skin test reactivity to decrements in pulmonary function in children with asthma or frequent wheezing. *Am J Respir Crit Care Med*. 1995;152(6 Pt 1):2176-80. PMID:8520794.

Sobre os autores

Fernanda Luisi

Doutoranda. Programa de Pós-Graduação em Pediatria e Saúde da Criança, Pontifícia Universidade Católica do Rio Grande do Sul – PUCRS – Porto Alegre (RS) Brasil.

Leonardo Pinto

Professor. Faculdade de Medicina, Pontifícia Universidade Católica do Rio Grande do Sul – PUCRS – Porto Alegre (RS) Brasil.

Laura Marostica

Acadêmica. Faculdade de Medicina, Pontifícia Universidade Católica do Rio Grande do Sul – PUCRS – Porto Alegre (RS) Brasil.

Marcus Herbert Jones

Professor. Faculdade de Medicina, Pontifícia Universidade Católica do Rio Grande do Sul – PUCRS – Porto Alegre (RS) Brasil.

Renato Tetelborn Stein

Professor. Faculdade de Medicina, Pontifícia Universidade Católica do Rio Grande do Sul – PUCRS – Porto Alegre (RS) Brasil.

Paulo Márcio Pitrez

Professor. Faculdade de Medicina, Pontifícia Universidade Católica do Rio Grande do Sul – PUCRS – Porto Alegre (RS) Brasil.