



## Asma grave e progressão rápida para morte: relato de caso e revisão da literatura

### *Severe asthma and rapid evolution to death: case report and literature review*

Adelmir Souza-Machado<sup>1,2</sup>, Eduardo V. Ponte<sup>2,3</sup>, Álvaro A Cruz<sup>2,3</sup>

#### Resumo

**Objetivo:** Relatar um caso de asma grave súbita fatal e revisar os fatores de risco e prognóstico associados à morte por asma.

**Métodos:** Relato de caso e revisão narrativa sobre asma grave e fatal. Foram selecionados artigos publicados em português e inglês, a partir dos bancos de dados MEDLINE, Scielo e Lilacs, nos últimos 20 anos. Fontes complementares de pesquisa foram os sítios do Ministério da Saúde do Brasil (DATASUS) e Organização Mundial de Saúde.

**Resultados:** Os autores relataram a progressão súbita e rápida para morte de uma paciente asmática aparentemente bem controlada com tratamento adequado e que apresentara melhora da função pulmonar. A asma é doença inflamatória crônica que causa substancial morbidade e mortalidade. A inflamação das vias aéreas e parênquima pulmonar contribui para as alterações mecânicas e funcionais da asma. A perda da função pulmonar ocorre precocemente e, agrava-se com a idade e progressão da doença. Apesar do tratamento antiasmático adequado um grupo de asmáticos cursa sem controle dos sintomas e apresenta exacerbações graves e frequentes. Má percepção da gravidade da obstrução brônquica pode ser a causa mais relevante de exacerbações quase fatais e fatais nesses pacientes. Um ano depois de um episódio de asma quase fatal 10% dos asmáticos evoluem desfavoravelmente para morte. A identificação dos fatores prognósticos desta doença pode contribuir para prevenção de alguns eventos fatais, porém a caracterização fenotípica isoladamente ainda constitui método impreciso para o entendimento da síndrome da asma. Marcadores prognósticos individuais para asma com risco de asfixia devem ser procurados para melhorar o manejo da asma grave.

**Conclusões:** Parâmetros e marcadores prognósticos devem ser identificados para melhorar o manejo da asma grave.

*Rev. bras. alerg. imunopatol. 2006; 29(5):214-219 asma, rinite, prevenção, morbidade, mortalidade, tratamento.*

#### Abstract

**Objective:** we report on a case of sudden severe fatal asthma and a literature review about risk factors for asthma deaths.

**Methods:** Case report and narrative review about severe and fatal asthma. We selected articles published in Portuguese and English from database MEDLINE, Scielo and Lilacs, in the last 20 years. Supplementary sources were obtained from sites of the Brazilian Health Ministry (DATASUS) and World Health Organization.

**Results:** The authors reported a subtle and fast progress to death in an apparently well-controlled severe asthmatic patient using adequate treatment and presenting lung function improvement. Bronchial asthma is a chronic inflammatory disease that causes substantial morbidity and mortality. Inflammation of the airways and pulmonary parenchyma contributes to mechanical and functional alterations. The decline of the lung function occurs early in life and worsens with age and disease progression. Poor perception of the severity of the bronchial obstruction may be the most relevant cause of near fatal and fatal exacerbations in those patients. One year after a near fatal asthma episode 10% of asthmatics progress unfavorably to death. The identification of prognostic factors of such disease can contribute to prevent some fatal events, however its phenotypic characterization is still an accurate method to asthma syndrome's knowledge. A judicious clinical evaluation and objective lung function measures should be performed in all asthmatic patients.

**Conclusion:** Individual prognostic markers for asthma at risk of asphyxia must be identified to improve severe asthma management.

*Rev. bras. alerg. imunopatol. 2006; 29(5):214-219 asthma, rhinitis, prevention, morbidity, mortality, and treatment.*

1. Escola Bahiana de Medicina e Saúde Pública, Departamento de Farmacologia.
2. Programa de Controle da Asma e da Rinite Alérgica na Bahia (ProAR)
3. Serviço de Imunologia do HUPES, Faculdade de Medicina - Universidade Federal da Bahia. Salvador - Bahia, Brasil.

**Fontes de financiamento:** Fundação de Amparo a Pesquisa da Bahia, FAPESB. Conselho Nacional de Desenvolvimento Científico e Tecnológico - CNPq.

Artigo submetido em 01.05.2006, aceito em 21.06.2006.

#### Introdução

A asma é uma enfermidade respiratória crônica comum de adultos e crianças que causa substancial morbidade e expressiva mortalidade<sup>1</sup>, embora a morte por asma seja prevenível com tratamento adequado, na maioria dos casos. Pacientes asmáticos apresentam ampla variação de sintomas e da função pulmonar. Sintomas característicos tais como opressão torácica, tosse, dispnéia e sibilos estão relacionados à limitação aos fluxos aéreos, mas nem sempre são identificados ou percebidos por médicos e pacientes<sup>2,3</sup>.

A asma grave resulta em ônus desproporcional com custos diretos com assistência de saúde, e perdas financeiras indiretas no ambiente de trabalho e no núcleo familiar do paciente. Todavia, as suas conseqüências mais cruéis são o sofrimento pessoal e familiar, trazidos pela asfixia. A asma mal controlada ou incorretamente tratada pode evoluir desfavoravelmente com exacerbações de extrema gravidade - quase fatais, ou evoluir inexoravelmente para morte, a despeito da baixa taxa de letalidade geral desta enfermidade<sup>1, 5-6</sup>.

Neste artigo é relatado um caso de asma grave súbita fatal a despeito do manejo multiprofissional adequado e terapia farmacológica recomendada pelas diretrizes brasileiras para o controle da asma<sup>4</sup>. Adicionalmente é realizada uma revisão da literatura sobre possíveis desfechos para asma grave, asma fatal e quase fatal e seus fatores de risco.

### Relato do caso

Paciente feminina, 44 anos, com diagnóstico de asma e rinite desde a infância. Esporadicamente apresentava crises de dispnéia que a levavam a procurar assistência médica em salas de emergência. Não era fumante e desconhecia história familiar de atopia. Não apresentava co-morbidades significativas associadas à asma. No ano anterior à primeira consulta no ambulatório de referência do Programa de Controle da Asma e da Rinite Alérgica (ProAR) do HUPES-UFBA, relatou cinco atendimentos em salas de emergência, sem necessidade de hospitalizações ou intubação orotraqueal; recebeu três ciclos de corticosteróides orais. Na primeira consulta ambulatorial encontrava-se assintomática, sem usar broncodilatador, corticosteróide oral ou inalatório. Referia dispnéia desencadeada por atividades físicas de moderada intensidade. Ao exame clínico observou-se: pulso radial rítmico com 76 bpm, pressão arterial: 130/80mmHg, frequência respiratória de 19 ipm. Não foram identificadas alterações em vias aéreas superiores; à ausculta o murmúrio vesicular estava reduzido bilateralmente, sem sibilos ou roncos; em suas extremidades não havia cianose ou edema.

A radiografia de tórax estava normal. O leucograma demonstrou 8.100 leucócitos com 14% de eosinófilos. Os testes cutâneos de leitura imediata exibiram pápulas para histamina de 6x5 mm, controle negativo de 0 mm e *D. pteronyssinus* com reação de 4x5 mm. A espirometria demonstrou grave distúrbio ventilatório obstrutivo: CVF 1,54 L (46%); VEF<sub>1</sub>: 1,07 L (38,0%); VEF<sub>1</sub>/CVF: 69,0%; FEF<sub>25-75%</sub>: 0,64 L (23,0%) e o VEF<sub>1</sub> pós-broncodilatador foi de 0,5 L (2%).

Foi classificada como tendo asma grave<sup>4</sup> com má percepção da intensidade da limitação aos fluxos aéreos<sup>2</sup>. Imediatamente foi instituído tratamento combinado com formoterol 12 mcg + budesonida 800 mcg inalados, divididos em duas doses com intervalo de doze horas, e budesonida tópica nasal. Espirometrias e medidas de pico de fluxo foram realizadas em intervalos regulares, a cada três meses. Evoluiu nos doze meses subsequentes sem queixas expressivas, com duas exacerbações leves que cederam com uso de fenoterol inalado.

Na última avaliação ambulatorial, queixas e sintomas relacionados à rinite e asma estavam ausentes. O pico de fluxo expiratório foi de 50% do previsto. Trinta dias depois desta consulta, a paciente apresentou exacerbação grave; utilizou-se de fenoterol spray e prednisona 40mg, conforme plano de ação, e foi encaminhada ao pronto socorro de imediato, tendo evoluído para o óbito decorridas duas horas desde o início da exacerbação.

### Asma como problema de saúde pública: marcadores epidemiológicos de gravidade

Embora a informação sobre a mortalidade da asma não

seja confiável em muitos países, estima-se que mundialmente ocorram 250.000 mortes por ano<sup>1, 6-7</sup>. Existem grandes diferenças entre os países e curiosamente a mortalidade não progride em paralelo com a prevalência<sup>7</sup>. Provavelmente, os países com maior mortalidade registrada são aqueles em que a terapia antiasmática está pouco acessível ou indisponível à população de asmáticos. Em países desenvolvidos tais como Estados Unidos da América (EUA) e Inglaterra, as maiores taxas de mortalidade são observadas entre as minorias étnicas<sup>1, 7</sup>.

O número de hospitalizações por asma é um importante indicador de morbidade que tem decrescido em países em que planos de controle da asma foram implantados nacionalmente<sup>8</sup>. Extremamente contundente é a informação global de que a asma é responsável por 15 milhões de dias de incapacidade/ajustada/ano (disability-adjusted life years - DALYs), números estes comparáveis àqueles observados para enfermidades tais como diabetes, cirrose hepática e esquizofrenia<sup>6-7</sup>. Estes dados singulares refletem a prevalência e a gravidade da asma.

Nos EUA foram registradas em 2002, 13,9 milhões de consultas médicas ambulatoriais, 1,9 milhões em serviços de emergência e 484.000 internações por asma, com predomínio de crianças com idade inferior a quatro anos<sup>9</sup>. No Brasil, a prevalência de asma está em torno de 20% entre escolares e adolescentes<sup>10</sup>, com grande variabilidade de acordo com as regiões e municípios aferidos. A asma constitui atualmente a quarta causa de hospitalizações pelo Sistema Único de Saúde (SUS), responsável por 329.182 internações e 969 óbitos hospitalares em 2004<sup>11</sup>.

O inquérito epidemiológico AIRLA (Asthma Insights and Reality in Latin América)<sup>12</sup> avaliou a qualidade do tratamento e controle da asma na América Latina. Resultados alarmantes foram observados: 56% dos indivíduos apresentavam sintomas diários, 51% queixavam-se de despertar noturno por asma e mais de 50% acusaram hospitalizações ou visitas a serviços de emergência. A despeito de 44,7% dos pacientes terem auto-avaliado a asma como bem controladas apenas 2,4% deles preenchiem critérios bem definidos de controle da doença. Adicionalmente, dos 37% dos indivíduos prescritos com algum medicamento para asma, apenas 6% estavam em uso de corticosteróides inalatórios<sup>12</sup>.

### Evolução natural da asma não controlada

Estudos clínicos que avaliaram a história natural da asma sugerem que a gravidade clínica da doença é relativamente constante ao longo do tempo; em asmáticos a perda da função pulmonar ocorre precocemente e, agrava-se com a idade e duração da doença<sup>13-14</sup>. Alterações estruturais das vias aéreas, particularmente o espessamento brônquico, são observados precocemente em indivíduos com asma leve. Shiba et al<sup>15</sup> observaram que a intensidade do espessamento brônquico correlacionou-se diretamente com o tempo de doença e piora da função pulmonar. Estes resultados podem ser confrontados com diversos estudos epidemiológicos que indicam que a gravidade da asma pode ser determinada em fases precoces da doença, em um subgrupo de indivíduos<sup>16</sup>.

Haahtela et al<sup>17</sup> conduziram um dos principais estudos que demonstraram a progressão desfavorável da asma na ausência de terapia antiinflamatória e o consequente benefício do uso de corticosteróides inalatórios. Neste estudo prospectivo cruzado com três anos de acompanhamento, os autores observaram que pacientes asmáticos submetidos precocemente a tratamento com budesonida e terbutalina apresentavam melhora clínica e da função pulmonar quando comparados com aqueles que utilizaram apenas terbutalina. Em uma segunda fase deste mesmo estudo, pacientes asmáticos que inicialmente utilizaram terbutalina foram tratados também com budesonida. Houve conse-

qüente melhora clínica e funcional destes pacientes, entretanto inferiores àquelas observadas em pacientes que foram submetidos à terapia antiinflamatória com budesonida ao longo de todo estudo. O tratamento antiinflamatório precoce em especial na faixa pediátrica ou naqueles pacientes com asma recém diagnosticada poderá reduzir a progressão para formas mais graves de doença, embora os mecanismos de progressão do remodelamento brônquico e deterioração da função pulmonar não estejam elucidados.

Recentemente, Bibi et al<sup>18</sup> avaliaram prospectivamente durante cinco anos o efeito dos corticosteróides inalados sobre a função pulmonar e o remodelamento em crianças com asma intermitente leve, divididas em dois grupos: i) terapia com corticosteróide inalado e ii)  $\beta_2$  agonista de demanda. O remodelamento das vias aéreas foi mensurado por meio da razão VEF<sub>1</sub>/CVF pós-broncodilatador, parâmetro de função pulmonar correlacionado ao remodelamento brônquico na asma<sup>19</sup>. Os autores observaram que crianças asmáticas que não receberam tratamento com corticosteróide inalado apresentaram razão VEF<sub>1</sub>/CVF pós-broncodilatador reduzida em relação ao grupo tratado. Pacientes com asma leve que não receberam esteróides inalados regularmente apresentaram maior risco de remodelamento brônquico<sup>17-18</sup>. A adesão ao tratamento em pacientes com formas mais graves de asma que necessitam de medicação antiasmática regular constitui-se em problema concreto. Discute-se se a indicação de corticosteróides inalados, de modo preventivo e precoce, na asma intermitente leve poderá ser preconizada naqueles indivíduos em que a deterioração da função pulmonar for detectada na razão VEF<sub>1</sub>/ CVF pós-broncodilatador.

Múltiplas evidências têm confirmado a hipótese de que asma e rinite constituem uma única doença de caráter sistêmico, de gravidade progressivamente crescente<sup>20-21</sup>. Habitualmente, a rinite precede o aparecimento dos sintomas de asma em 61% das vezes e os sintomas são concomitantes em 21% dos casos diagnosticados<sup>22</sup>. A concomitância de rinite e asma acentua a gravidade desta última, e impõe aos pacientes riscos crescentes de complicações tais como exacerbações freqüentes por asma, inúmeros atendimentos em salas de emergências, aumento do número e do tempo de hospitalização causa específica. Tem sido amplamente documentado que em indivíduos asmáticos, o tratamento concomitante da rinite tem impacto favorável sobre o controle da asma e vice-versa<sup>20-22</sup>.

#### **Características clínicas do paciente com asma grave**

O estudo seccional multicêntrico Europeu ENFUMOSA<sup>23</sup> avaliou 163 pacientes com asma grave e os comparou a 158 pacientes asmáticos que estavam em uso de baixas doses de corticosteróides inalados. Não foram observadas diferenças de idade entre os pacientes com asma; as mulheres predominaram e apresentaram doença mais grave, maior índice de massa corpórea, níveis tensionais sistólicos e diastólicos mais elevados, e freqüências respiratória e cardíaca mais elevadas. Atopia não se correlacionou com a gravidade da doença. Os fatores desencadeantes diferiram entre os sexos; sinusite, uso de aspirina, exercícios físicos, período peri-menstrual e ambiente de trabalho associaram-se à piora da asma no sexo feminino; para homens, curiosamente, exposição a alérgenos não foi queixa relevante. Pacientes com asma mais grave apresentavam deterioração da função pulmonar, redução do gradiente de difusão de monóxido de carbono, hipoxemia e hipocapnia leve em repouso.

Um subgrupo de asmáticos graves permaneceu sintomático, a despeito de usar corticosteróides inalatórios em doses elevadas, combinados a  $\beta_2$  agonistas de longa duração e/ou outros medicamentos antiasmáticos tais como corticosteróides orais e antileucotrienos<sup>24-25</sup>. Vários fatores podem ser atribuídos à falta de controle neste

subgrupo de asmáticos: i) negação ou subestimação da doença pelo paciente, ii) terapia subdimensionada para a gravidade da doença; iii) não utilização ou utilização incorreta das medicações antiasmáticas; iv) dificuldade de acesso à rede de saúde; v) presença de co-morbidades; e vi) fatores inerentes à própria doença (asma refratária).

#### **Aspectos inflamatórios e histopatológicos na asma fatal**

A inflamação eosinofílica está fortemente associada às doenças alérgicas. Citocinas tais como eotaxina, IL5 e RANTES coordenam a migração de eosinófilos a partir da medula óssea para circulação periférica e em última instância para os tecidos por meio de diversos mecanismos, dentre eles a quimiotaxia<sup>21</sup>. Histamina, prostanoídes e leucotrienos são potentes substâncias broncoconstrictoras e pró-inflamatórias, liberadas a partir de linfócitos, eosinófilos e mastócitos localizados nas vias aéreas, relacionadas à hiperresponsividade brônquica, remodelamento e alteração da função pulmonar<sup>14,15, 25</sup>. Os leucotrienos exercem também papel relevante na regulação do tônus do músculo liso das vias aéreas e nas alterações fenotípicas de hipertrofia e hiperplasia, remodelamento brônquico e fibrose<sup>25</sup>.

Alérgenos, agentes ocupacionais, exercício e viroses são alguns fatores causais de exacerbações por asma. Em particular, alérgenos e viroses podem conjuntamente favorecer o desencadeamento da asma aguda. Infecções virais foram diagnosticadas em até 29% e 68% dos casos de exacerbação por asma em adultos e crianças, respectivamente<sup>26-27</sup>. Os patógenos mais freqüentemente isolados foram rinovírus em crianças e rinovírus e influenza A em adultos<sup>26-27</sup>. Os vírus podem ativar macrófagos e células epiteliais a produzirem IL6, IL8 e IL11, citocinas pró-inflamatórias que entre outras funções induzem atração de neutrófilos.

A associação entre gravidade da asma e a presença de neutrófilos na mucosa e secreção brônquica não está exclusivamente relacionada à resistência aos corticosteróides. Neutrófilos têm sido associados à hiperreatividade brônquica; a elastase neutrofílica é estimulante secretagogo de glicoconjugados de glândulas mucosas que aumentam o fenômeno de adesividade do muco e formação de "rolhas mucosas". Adicionalmente, repostas imunes aberrantes envolvendo células T CD8<sup>+</sup>/perforina<sup>+</sup> com atividade citotóxica têm sido relacionadas à asma fatal<sup>28</sup>. As perforinas são capazes de destruir células infectadas por vírus, mas também causam danos aos tecidos subjacentes. Os linfócitos T CD8<sup>+</sup> são também responsáveis pela produção de IL5, citocina crucial para recrutamento de eosinófilos e desenvolvimento de hiperresponsividade brônquica<sup>14-15, 27-28</sup>.

Simões et al<sup>29</sup> estudaram pacientes com asma fatal e observaram o comprometimento inflamatório eosinofílico e linfocítico em toda a extensão do trato respiratório, desde a mucosa nasal, brônquios de grande e médio calibre, bronquíolos até parênquima pulmonar, evidenciando o papel crucial das vias aéreas distais peribronquiolares na asma grave. Outro estudo histopatológico de pulmões de pacientes com asma fatal demonstrou redução no conteúdo de fibras elásticas na parede externa das pequenas vias aéreas, septos alveolares peribronquiolares e elevada perda das conexões alveolares quando comparado a controles não asmáticos<sup>29</sup>. Em um subgrupo de pacientes asmáticos assintomáticos, com obstrução fixa aos fluxos aéreos, foi observado o espessamento da membrana basal das pequenas vias aéreas. A alteração estrutural observada em pequenas vias aéreas de asmáticos pode estar relacionada a maior gravidade da doença, fechamento precoce das vias aéreas distais e aprisionamento de ar, que em última instância pode concorrer para a patogênese dos eventos fatais da doença. Embora os mecanismos de lesão e reparo tecidual na asma ainda não estejam elucidados admite-se

que as células epiteliais, endoteliais, musculares lisas e brônquicas participem ativamente do processo de remodelamento. Estas alterações comprometem a mecânica e a dinâmica respiratória e causam em consequência limitação crônica aos fluxos aéreos<sup>30</sup>.

### Exacerbações por asma

A despeito do entendimento crescente da natureza da doença em geral, vários fatores que contribuem para desestabilização sintomática da doença são pouco estudados e permanecem no campo das hipóteses.

Os danos causados pela inflamação das paredes dos brônquios e dos alvéolos em asmáticos podem contribuir de modo relevante para a excessiva constrição dos músculos lisos dos brônquios. James et al<sup>14</sup> estudaram a histopatologia de 24 casos de asma fatal baseados no tempo de

corrido entre o início dos sintomas e a morte. Os autores identificaram dois grupos distintos de pacientes de acordo com a progressão das exacerbações: i) evolução curta e rápida (< três horas) e ii) longa (> oito horas). Os pacientes com curso rápido apresentaram maior encurtamento muscular brônquico, níveis elevados de salbutamol plasmático, e maior razão do número de neutrófilos/eosinófilos quando comparados aqueles de curso prolongado, que tinham maior impactação de muco em vias aéreas<sup>14</sup>. Os resultados evidenciaram, portanto, uma associação entre o período de tempo de evolução para morte e a característica celular inflamatória na asma aguda.

As exacerbações por asma apresentam usualmente dois padrões, identificados em salas de emergência: progressão rápida e lenta das crises. As principais características clínicas das exacerbações por asma estão listadas na tabela 1.

**Tabela 1** – Características temporais de evolução das exacerbações por asma<sup>31</sup>.

Progressão lenta (tipo 1)	Progressão repentina (tipo 2)
<ul style="list-style-type: none"> <li>• Início lento</li> <li>• Deterioração progressiva</li> <li>• 80 a 90% dos asmáticos</li> <li>• Predominância feminina</li> <li>• Desencadeada por infecção respiratória</li> <li>• Obstrução brônquica menos intensa</li> <li>• Resposta insatisfatória ao tratamento</li> <li>• Predomínio de mecanismos inflamatórios</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Início rápido, asfíxico, hiperagudo</li> <li>• Deterioração rápida</li> <li>• 10 a 20% dos asmáticos</li> <li>• Predominância masculina</li> <li>• Desencadeada por exercício, AINhs, stress</li> <li>• Obstrução brônquica intensa</li> <li>• Resposta rápida ao tratamento</li> <li>• Predomínio de broncoespasmo</li> </ul>

\*Tabela modificada de Rodrigo et al.<sup>31</sup>

As razões pelas quais os pacientes morrem no hospital não estão esclarecidas. Características da própria obstrução das vias aéreas, co-morbidades, infecções e barotrauma podem contribuir, mas são causas infrequentes. Em unidades de emergência, a evolução desfavorável está relacionada ao retardo da intervenção terapêutica, dificuldade no reconhecimento dos sinais de alerta para uma exacerbação por asma e ausência de protocolos simplificados de ação<sup>31</sup>. Além destes, a avaliação criteriosa da história prévia, riscos associados à própria doença e avaliação da função pulmonar são frequentemente ignorados.

A avaliação clínica apenas pode ser imprecisa e insuficiente para determinar a gravidade de obstrução das vias aéreas<sup>2-3</sup>. Adicionalmente, medidas objetivas de função pulmonar são úteis para confirmar a obstrução brônquica e sua magnitude, nem sempre disponíveis nos serviços de emergência brasileiros. Em vista de tantos obstáculos identificados no manejo da asma, como então aferir a gravidade da exacerbação em nosso meio? Dentre vários parâmetros clínicos, extremamente relevante em ambulatório ou em serviços de emergência, é a resposta clínica do paciente ao  $\beta_2$  adrenérgico inalatório. Asmáticos graves que não respondem ao broncodilatador ou que necessitam de terapia prolongada devem ser considerados com pior prognóstico, necessitando de hospitalizações e podendo evoluir para morte.

### Fatores de risco para asma quase fatal e fatal

A asma tem baixa mortalidade se comparada a outras doenças respiratórias. Os óbitos por asma relacionam-se a pacientes com doença mal controlada<sup>31-34</sup>. Em 80% dos casos de asma que evoluíram para morte o tempo de progressão foi igual ou maior que doze horas, sugerindo retar-

do para tomada de decisões, procura de assistência médica e tratamento inadequado<sup>31-34</sup>. Plaza et al<sup>34</sup> conduziram estudo multicêntrico, prospectivo e descritivo em que identificaram que os fatores desencadeantes para o início abrupto e lento das crises de asma foram distintos. Nos pacientes em que a exacerbação instalou-se de modo abrupto foram identificadas maiores frequências de infecções respiratórias, inalação de irritantes e fumaça de cigarro e uso de anti-inflamatórios não hormonais<sup>34</sup>. Clinicamente, esse grupo de pacientes cursou com maior número de alterações de consciência, ausência de sons pulmonares a ausculta durante a admissão, menor número de horas em ventilação mecânica e menor frequência de dias de hospitalização quando comparado ao subgrupo de asmáticos com início lento das crises<sup>34</sup>.

Nos pacientes com asma grave, o risco de morte pela doença parece estar elevado quando são identificadas situações como admissões hospitalares no último ano, episódio ameaçador à vida, intubação prévia por asma, uso de ventilação mecânica, falta de adesão ao tratamento e ações inapropriadas durante o episódio agudo<sup>31-33</sup>. Outros fatores relacionados à morte por asma são: alta exposição a alérgenos, infecções, doses sub-terapêuticas de medicamentos beta adrenérgicos e corticosteróides, uso de drogas ilícitas e má percepção da gravidade da obstrução brônquica<sup>32-34</sup>.

Tem sido sugerido que o uso de beta-2 agonistas inalatórios em altas doses por pacientes asmáticos pode contribuir para ao aparecimento de hipocalcemia, arritmias e morte<sup>35</sup>. Mais recentemente o uso de salmeterol também foi implicado na maior frequência de complicações e mortes por asma<sup>36</sup>. Todavia, a combinação de corticosteróides inalados e agentes beta 2 agonistas de longa duração, a

exemplo de salmeterol e formoterol, constitui a opção mais eficaz disponível para o tratamento da asma moderada e grave<sup>37</sup>.

### Má percepção da obstrução aos fluxos aéreos

Percepção da limitação aos fluxos aéreos em asmáticos durante períodos de estabilidade e broncoconstrição aguda são fenômenos independentes e representam dificuldade adicional na avaliação do paciente em crise<sup>38</sup>. Três tipos de asmáticos podem ser identificados durante o período de estabilidade clínica: maus percebedores, normo-percebedores e hiperpercebedores. Má percepção da gravidade da obstrução brônquica pode ser considerada a maior causa subjacente de exacerbações fatais ou quase fatais em asmáticos. Asmáticos com má percepção correm o risco de subestimar sua doença e receber tratamento insuficiente<sup>2-3, 5, 38</sup>.

Kikuchi et al<sup>39</sup> observaram que asmáticos que apresentaram crises quase fatais de asma tinham quimiossensibilidade reduzida a hipóxia e má percepção da gravidade da obstrução brônquica e em consequência maior predisposição para evoluírem para asma fatal. Má percepção tem sido correlacionada com a gravidade da asma, hiperreatividade<sup>40</sup> brônquica e inflamação eosinofílica<sup>41</sup> em um subgrupo de pacientes. Em pacientes com asma quase fatal, a má percepção da gravidade da obstrução brônquica, está associada a maior número de visitas a emergências, hospitalizações, exacerbações graves com risco de vida. Outros fatores também podem contribuir para a má percepção da gravidade da asma tais como ansiedade, depressão, desconhecimento da doença, rapidez da constrição brônquica, tempo de doença e volumes pulmonares<sup>5, 14, 38-41</sup>.

### Prognóstico da asma grave quase fatal

Medidas objetivas da função pulmonar tais como Pico de Fluxo Expiratório (PFE) e Volume Expiratório Forçado em um segundo são úteis como preditoras para admissão hospitalar em pacientes asmáticos<sup>42</sup>. Mensurações seriadas de PFE em sala de emergência, obtidas quinze minutos e quatro horas depois do início do tratamento, constituem bom marcador prognóstico de desfecho da crise de asma<sup>43</sup>. Os sinais e sintomas guiam as condutas terapêuticas, mas mensurações repetidas da função pulmonar, monitorização contínua do SpO<sub>2</sub> tornam-se cruciais para a avaliação da intensidade da obstrução brônquica, e a resposta ao tratamento imposto em pacientes com exacerbações graves<sup>32</sup>.

Mortalidade por asma em unidades de terapia intensiva (UTI) tem sido descrita em frequências que variam de 0 a 22%. Nessas situações os fatores associados à mortalidade foram pH baixo, PaCO<sub>2</sub> elevado, elevados escores de gravidade tais como o APACHE II e a evolução para falência de múltiplos órgãos. Adicionalmente, foram identificados fatores associados a maior tempo de permanência em unidades de terapia intensiva por pacientes asmáticos tais como sexo feminino, intubação orotraqueal, uso de bloqueadores neuromusculares por período superior a 24 horas e uso prévio de corticosteróides inalatórios<sup>31-32</sup>.

O prognóstico após um episódio de asma quase fatal é reservado e aproximadamente 10% dos pacientes morrem em um ano. Em um estudo prospectivo de seis anos, envolvendo cento e quarenta e cinco pessoas com insuficiência respiratória que foram submetidas à ventilação mecânica, observou-se o seguinte: cento e vinte e um pacientes obtiveram alta hospitalar, destes 60% foram re-hospitalizados ao menos uma vez, 19% por duas vezes, 19 necessitaram de ventilação mecânica durante o segundo episódio e dezessete morreram<sup>44</sup>. O mais impressionante deste estudo é que medidas objetivas de função pulmonar foram obtidas em apenas 59% dos asmáticos que sobreviveram a primeira hospitalização. À luz do conhecimento atual todo

paciente com asma que apresente pouca percepção da gravidade da doença ou que tenha necessidade de tratamento intensivo ou intubação traqueal deve ser considerado como portador de risco para episódio potencialmente fatal.

### Comentários finais

Neste estudo os autores relataram o caso de uma paciente com asma brônquica que exibia diversos marcadores clínicos e epidemiológicos de gravidade decorrentes parcialmente da falta de acesso às medicações preconizadas para o tratamento. A partir da admissão no ambulatório especializado de asma, referência para o controle da asma grave na Bahia, que disponibiliza gratuitamente medicações antiinflamatórias inalatórias, a paciente apresentou melhora clínica e controle das exacerbações que se tornaram infrequentes e leves. Houve também discreta melhora da função pulmonar, evidenciada pela mensuração do PFE. A despeito do tratamento adequado, controle clínico e melhora da função pulmonar durante o período de acompanhamento de dois anos, a paciente experimentou exacerbação grave com evolução rápida para óbito. Plano de ação claro e conciso é disponibilizado para todos pacientes acompanhados em nosso serviço, todavia este instrumento foi insuficiente para evitar a progressão súbita e fatal da doença. No período de 30 dias que antecedeu a morte não foram evidenciadas alterações expressivas nos sintomas e no PFE desta paciente. Má percepção da intensidade da obstrução das vias aéreas representou um dos fatores cruciais nesta paciente para ineficácia do tratamento e desfecho desfavorável da asma. Alguns asmáticos apresentam progressão súbita da doença - asma catastrófica, evidenciada mais frequentemente em pacientes do sexo masculino e submetidos a desencadeantes tais como stress, AINHS e exercício. Não foram identificados os fatores que pudessem ter concorrido para exacerbação desta paciente. Fatores socioeconômicos e acesso aos serviços de saúde concorrem para mortalidade, episódios quase fatais e a gravidade dos sintomas de asma. O caráter multifatorial da asma representa permanente desafio no manejo de pacientes principalmente em suas formas mais graves. O melhor entendimento dos fatores prognósticos desta doença pode contribuir para prevenção de alguns eventos fatais, porém a caracterização fenotípica isoladamente ainda constitui método impreciso para o entendimento da síndrome da asma. Marcadores prognósticos individuais para asma com risco de asfixia devem ser procurados para o manejo mais seguro da asma grave.

### Referências

1. Bousquet J, Bousquet PJ, Godard P, Daures JP. The public health implications of asthma. *Bulletin of the World Health Organization* 2005; 83: 548-554.
2. Souza-Machado A, Cavalcanti MN, Cruz AA. Má percepção da limitação aos fluxos aéreos em pacientes com asma moderada e grave. *J Pneumol* 2001; 27: 185-192.
3. Souza-Machado A, Cavalcanti MN, Cruz AA. Ausência de correlação entre a auscultação de sibilos e a gravidade da asma. *Rev bras.alerg.imunopatol* 2001; 24: 38-45.
4. III Consenso Brasileiro no Manejo da Asma. *J Pneumol* 2002; 28: S1-S1.
5. Souza-Machado A, Alcanforado G, Cruz AA. Dispnéia aguda e morte súbita em pacientes com má percepção da intensidade da obstrução brônquica. *J Pneumol* 2001; 27: 341-344.
6. WHO. World Health Organization. [www.who.int/respiratory/asthma/](http://www.who.int/respiratory/asthma/). Acesso em 05/11/2005.
7. Masoli M, Fabian D, Holt S, Beasley R. The global burden of asthma: executive summary of GINA Dissemination Committee Report. *Allergy* 2004; 59: 469-474.
8. Haahtela T, Laitinen LA. Asthma Programme in Finland 1994-2004. *Clin Exp Allergy* 1996; 26: S1-24.

9. U.S. Department of Health and Human Services - Centers for Disease Control and Prevention - National Center for Health Statistics E-Stats - Division of Data Services - Fact Sheet. Acesso em 12/05/2005. URL: <http://www.cdc.gov/nchs/products/pubs/pubd/hestats/asthma/asthma.htm>
10. Naspitz CK. Epidemiology of Allergic Respiratory Disease in Brazil. *Progress In Allergy Clin Immunol* 1997; 4: 90-93.
11. DATASUS. URL: Indicadores de saúde. <http://www.datasus.gov.br>. Acesso em 22/11/2005.
12. Neffen H, Fritscher C, Schacht FC, Levy G, Chiarella P, Soriano JB et al. R The AIRLA survey. *Rev Panam Salud Publica* 2005; 17: 191-7.
13. Lange P, Parner J, Vestbo J, Schnohr P, Jensen G. A 15-year follow-up study of ventilatory function in adults with asthma. *N Eng J Med* 1998; 339: 1194-2000.
14. James AL, Elliot JG, Abramson MJ, Walters EH. Time to death, airway wall inflammation and remodeling in fatal asthma. *Eur Respir J* 2005; 26: 429-434.
15. Shiba K, Kasahara K, Nakajima H, Adachi M. Structural changes of the airway wall impair respiratory function, even in mild asthma. *Chest* 2002; 122: 1622-1626.
16. Irani AM. The challenge of mild persistent asthma. *Ann Allergy Asthma Immunol* 2005; 94: 517-527
17. Haahela T, Jarvinen M, Kava T, Kiviranta K, Koskinen S, Lehtonen K et al. Comparison of a beta 2-agonist, terbutaline, with an inhaled corticosteroid, budesonide, in newly detected asthma. *N Engl J Med* 1991; 325: 388-392.
18. Bibi HS, Feigenbaum D, Hessen M, Shoseyov D. Do current treatment protocols prevent airway remodeling in children with mild intermittent asthma? *Respiratory Medicine* 2006; 100: 458-462.
19. 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 FEV<sub>1</sub>/Vital Capacity Ratio. A Longitudinal Population Study from Childhood to Adulthood. *Am J Respir Crit Care Med* 2002; 165: 1480-1488.
20. Cruz AA. The "united airways" require an holistic approach to management. *Allergy* 2005; 60: 871-874.
21. Cyr MM, Denburg JA. Systemic aspects of allergic disease: the role of the bone marrow. *Curr Opin Immunol* 2001; 13: 727-732.
22. Spergel JM. Atopic march: link to upper airways. *Curr Opin Allergy Clin Immunol* 2005; 5:17-21.
23. Holgate ST & ENFUMOSA Study group. The ENFUMOSA cross-sectional European multicentre study of the clinical phenotype of chronic severe asthma. *Eur Respir J* 2003; 22: 470-477.
24. Gaga M, Papageorgiou N, Zervas E, Gioulekas D, Konstantopoulos S. Control of asthma under specialist care. Is it achieved? *Chest* 2005; 128: 78-84.
25. Holgate ST, Peters-Golden M, Panettieri RA, Henderson WR. Roles of cysteinyl leukotrienes in airway inflammation, smooth muscle function, and remodeling. *J Allergy Clin Immunol* 2003; 111: S18-36.
26. Teichtahl H, Buckmaster N, Pertnikovs E. The incidence of respiratory tract infection in adults requiring hospitalization for asthma. *Chest* 1997; 112: 591-596.
27. Xepapadaki P, Papadopoulos NG, Bossios A, Manoussakis E, Manousakas T, Saxoni-Papageorgiou P. Duration of postviral airway hyperresponsiveness in children with asthma: Effect of atopy. *J Allergy Clin Immunol* 2005; 116: 299-304.
28. O'Sullivan SM. Asthma Death, CD8<sup>+</sup> T Cells, and Viruses. *Proc Am Thorac Soc* 2005; 2: 162-165.
29. Simões SM, Santos MA, Oliveira MS, Fontes ES, Ferezian S, Garippow AL et al. Inflammatory cell mapping of the respiratory tract in fatal asthma. *Clin Exp Allergy* 2005; 35:602-611.
30. Mauad T, Silva LFF, Santos MA, Grinberg L, Bernardi FDC, Martins MA et al. Abnormal Alveolar attachments with decreased elastic fiber content in distal lung in fatal asthma. *Am J Crit Care Med* 2004; 170: 857-862.
31. Rodrigo GJ, Rodrigo C, Hall JB. Acute asthma in adults. *Chest* 2004; 125: 1081-1102.
32. MacFadden Jr ER. Acute severe asthma. *Am J Respir Crit Care Med* 2003; 168: 740-759.
33. Zar HJ. Fatal and near fatal asthma in South Africa. *Cur Allerg Clin Immunol* 2004; 17: 56-58.
34. Plaza V, Serrano J, Picado C, Sanchis J. Frequency and clinical characteristics of rapid-onset fatal and near-fatal asthma. *Eur Respir J* 2002; 19: 846-852
35. Anderson HR, Ayres JG, Sturdy PM, Bland JM, Butland BK, Peckitt C et al. Bronchodilator treatment and deaths from asthma: case-control study. *BMJ* 2005; 330: 117-120.
36. Nelson HS, Weiss ST, Bleecker ER, Yancey SW, Dorinsky PM. The Salmeterol Multicenter Asthma Research Trial. A Comparison of usual pharmacotherapy for asthma or usual pharmacotherapy plus salmeterol. *Chest* 2006; 129: 15-26.
37. O'Byrne PM, Aldereth E. B2 Dejà Vu. *Chest* 2006; 129: 3-4.
38. Martinez-Marangon F, Perpina M, Belloch A, de Diego A, Martinez-Frances ME. Agreement in asthmatic's perception of dyspnea during acute and chronic obstruction. *Arch Bronconeumol* 2005; 41: 371-375.
39. Kikuchi Y, Okabe S, Tamura G. Chemosensitivity and perception of dyspnea in patients with a history of near fatal asthma. *N Engl J Med* 1994; 330: 1329-1334.
40. Bijl-Hofland ID, Cloosterman SG, Folgering HT, Akkermans RP, van Schayck CP. Relation of the perception of airway obstruction to the severity of asthma. *Thorax* 1999; 54: 15-19.
41. Veen JC, Smits HH, Ravensberg AJ, Hiemstra PS, Sterk PJ, Bel EH. Impaired perception of dyspnea in patients with severe asthma. Relation to sputum eosinophils. *Am J Respir Crit Care Med* 1998; 158: 1134-1141.
42. Cruz AA. Pico de fluxo expiratório. É melhor medir. *J Bras Pneumol* 2006; 32: iv-vi.
43. Piovesan DM, Menegotto DM, Kang S, Franciscatto E, Millan T, Hoffmann C et al. Avaliação prognóstica precoce da asma aguda na sala de emergência. *J Bras Pneumol* 2006; 32: 1-9.
44. Marquette CH, Saulnier F, Leroy O, Wallaert B, Chopin C, De Marcq JM et al. Long-term prognosis of near-fatal asthma. A 6-year follow-up study of 145 asthmatic patients who underwent mechanical ventilation for a near-fatal attack of asthma. *Am Rev Respir Dis* 1992; 146: 76-81.

## Correspondência:

Adelmir Souza-Machado

ProAR. Rua Carlos Gomes 270.

Edf. Centro de Saúde Carlos Gomes, 7º andar.

40.060-330 - Centro - Salvador - Bahia

E-mail: [adelmirm@terra.com.br](mailto:adelmirm@terra.com.br)