

## Características clínicas de crianças e adolescentes brasileiros com asma grave resistente a terapia\*

Clinical characteristics of children and adolescents with severe therapy-resistant asthma in Brazil

Andrea Mendonça Rodrigues<sup>1</sup>, Cristian Roncada<sup>1</sup>, Giovana Santos<sup>2</sup>,  
João Paulo Heinzmann-Filho<sup>1</sup>, Rodrigo Godinho de Souza<sup>2</sup>,  
Mauro Henrique Moraes Vargas<sup>1</sup>, Leonardo Araújo Pinto<sup>3</sup>, Marcus Herbert Jones<sup>3</sup>,  
Renato Tetelbom Stein<sup>3</sup>, Paulo Márcio Pitrez<sup>3</sup>

### Resumo

**Objetivo:** Descrever as principais características clínicas, a função pulmonar, as características radiológicas e o perfil inflamatório do escarro induzido de crianças e adolescentes com asma grave resistente a terapia (AGRT) tratados em um centro de referência do sul do Brasil. **Métodos:** Foram analisadas retrospectivamente crianças e adolescentes de 3-18 anos com diagnóstico de AGRT não controlada acompanhados durante pelo menos 6 meses e tratados com doses elevadas de corticoide inalatório associado a um  $\beta_2$ -agonista de longa duração. Foram coletados prospectivamente dados relativos ao controle da doença, função pulmonar, teste cutâneo para alérgenos, perfil inflamatório do escarro induzido, TC de tórax e pHmetria esofágica. **Resultados:** Foram analisados 21 pacientes (média de idade:  $9,2 \pm 2,98$  anos). Dos 21, 18 (86%) eram atópicos. A maioria apresentava asma não controlada e função pulmonar basal próxima do normal. Em 4 e 7 pacientes, o escarro induzido revelou-se eosinofílico e neutrofílico, respectivamente, e 67% dos pacientes que repetiram o exame apresentaram mudança no perfil inflamatório. Dos 8 pacientes que receberam omalizumabe (um anticorpo anti-IgE), 7 (87,5%) apresentaram melhora importante da qualidade de vida, com redução importante das exacerbações e hospitalizações. **Conclusões:** Crianças com AGRT apresentam função pulmonar próxima do normal e padrão inflamatório das vias aéreas variável durante o seguimento clínico, com importante resposta clínica ao omalizumabe. A AGRT em crianças difere da AGRT em adultos, e são necessários mais estudos para esclarecer os mecanismos da doença.

**Descritores:** Alergia e imunologia; Inflamação; Escarro; Testes de função respiratória.

### Introdução

A asma é uma doença crônica das vias aéreas inferiores que acomete cerca de 300 milhões de pessoas em todo o mundo (em 60% dos casos, crianças), com mais de 250.000 óbitos por ano.<sup>(1)</sup> Em alguns países em desenvolvimento, particularmente na América Latina, a prevalência de asma em crianças é elevada.<sup>(2)</sup> Atualmente, um dos aspectos mais importantes da asma é o comprometimento da qualidade de vida do paciente. Isso ocorre especificamente em indivíduos com doença não controlada e está mais associado

aos casos de maior gravidade, com elevados custos para a sociedade.<sup>(3)</sup>

A asma de difícil controle em crianças representa o maior desafio clínico, com prevalência estimada em 0,5% na população escolar (aproximadamente 5% das crianças com asma).<sup>(4)</sup> Crianças com asma de difícil controle apresentam exacerbações frequentes, sintomas diários e piora da qualidade de vida, com grande impacto no atendimento médico, além de perda escolar, hospitalizações e custos financeiros para

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

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

2. Instituto de Pesquisas Biomédicas, Pontifícia Universidade Católica do Rio Grande do Sul – PUCRS – Porto Alegre (RS) Brasil.

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

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

Tel./Fax: 55 51 3320-3353 ou 3320-3312. E-mail: pmpitrez@pucrs.br

Apoio financeiro: Nenhum.

Recebido para publicação em 27/10/2014. Aprovado, após revisão, em 25/2/2015.

a família e sociedade. Crianças com asma de difícil controle são aquelas nas quais a doença permanece não controlada mesmo com doses altas de corticoide inalatório e outros medicamentos controladores.<sup>(5)</sup>

Nesse grupo de pacientes, a apresentação clínica mais complexa e difícil de tratar é a asma grave resistente à terapia farmacológica (AGRT), que exige uma abordagem minuciosa. Crianças com AGRT requerem uma avaliação sistemática para exclusão de outras doenças pulmonares crônicas, correção da técnica inalatória, avaliação da adesão ao tratamento e manejo de comorbidades e fatores ambientais importantes. As poucas alternativas de tratamento para esses pacientes são o omalizumabe (um anticorpo anti-IgE) e o corticoide oral contínuo.<sup>(6)</sup> Infelizmente, a AGRT em crianças é ainda muito pouco entendida e parece ser diferente da AGRT em adultos.<sup>(7)</sup> Existem poucos estudos descrevendo especificamente as características clínicas de crianças com AGRT<sup>(8,9)</sup> e analisando em maior detalhe os mecanismos responsáveis por essa apresentação tão grave da doença.<sup>(10-12)</sup> Além disso, não existem estudos descrevendo a AGRT em crianças de países em desenvolvimento, e deve-se levar em conta que países de tamanho continental, como o Brasil, apresentam elevada prevalência de asma grave.<sup>(13)</sup> Assim, o objetivo do presente estudo foi descrever retrospectivamente as principais características clínicas, a função pulmonar, as características radiológicas e a inflamação das vias aéreas de crianças e adolescentes com AGRT acompanhados em um centro de referência no sul do Brasil.

## Métodos

Foram analisados retrospectivamente crianças e adolescentes acompanhados durante pelo menos 6 meses, em visitas mensais, em um centro de referência de um hospital terciário no sul do Brasil, todas elas com diagnóstico de AGRT.<sup>(7)</sup> Os critérios de inclusão dos pacientes foram os seguintes: 1) crianças e adolescentes de 3-18 anos com diagnóstico de asma; 2) uso de, no mínimo, 800 µg de budesonida ou equivalente associada a  $\beta_2$ -agonista de longa duração; 3) manejo adequado das comorbidades tratáveis (particularmente rinossinusite crônica e refluxo gastroesofágico); 4) técnica de inalação adequada, verificada em cada consulta realizada durante o período inicial de 6 meses; 5) boa adesão ao tratamento, avaliada pela equipe assistencial; e,

finalmente, 6) preenchimento de pelo menos um dos seguintes critérios de ausência de controle da doença: a) sintomas crônicos (tosse, sibilos ou dispnéia); b) três ou mais exacerbações nos últimos meses; c) necessidade frequente de  $\beta_2$ -agonista de curta duração; d) função pulmonar reduzida e não reversível com tratamento; ou e) necessidade de uso de corticoide oral contínuo. Foram excluídos crianças e adolescentes com diagnóstico de outras doenças (fibrose cística, bronquiolite obliterante pós-infecciosa, imunodeficiências, cardiopatias congênitas etc.) ou alteração cognitiva importante. Foram realizados teste do suor e coleta de sangue para hemograma, plaquetas, imunoglobulinas e anti-HIV. Foram considerados obesos os pacientes com índice de massa corpórea acima do percentil 95 das curvas dos *Centers for Disease Control and Prevention* dos EUA.<sup>(14)</sup>

Espirometrias foram realizadas em todas as consultas, sempre com os pacientes sem sintomas de exacerbação ou infecção respiratória viral. Foram escolhidas a primeira espirometria feita no centro de referência e outra, realizada 6 meses após a otimização do tratamento, sempre com o paciente sem sintomas de infecção respiratória viral. Os procedimentos técnicos e os critérios de aceitabilidade e reprodutibilidade dos exames seguiram as recomendações da *American Thoracic Society* e da *European Respiratory Society* para crianças.<sup>(15)</sup> Foi usado um espirômetro Koko (Ferraris Respiratory, Louisville, CO, EUA). A CVF, o VEF<sub>1</sub>, a relação VEF<sub>1</sub>/CVF e o FEF<sub>25-75%</sub> foram apresentados na forma de escore Z, com os valores de referência da *Global Lung Initiative*.<sup>(16)</sup> Considerou-se que houve resposta ao broncodilatador quando houve pelo menos 10% de aumento do VEF<sub>1</sub>.

Os pacientes foram submetidos a teste cutâneo para aeroalérgenos (IPI ASAC Brasil®, São Paulo, Brasil) no início da avaliação clínica. O teste cutâneo foi realizado no antebraço, com gotas únicas (a cada 2 cm) de soro fisiológico, histamina, e os diluentes do extrato de *Dermatophagoides pteronyssinus*, *D. farinae*, *Blomia tropicalis*, alérgenos de barata, epitélio de cão, epitélio de gato, fungos e gramíneas. O extrato de *Aspergillus fumigatus* era incluído em casos de IgE total > 2.000 UI/ml ou de IgE total = 1.000-2.000 UI/ml e presença de bronquiectasias na TC de tórax. Posteriormente, realizava-se um teste cutâneo de puntura para cada alérgeno com um dispositivo que limita o grau de penetração na pele. A leitura era feita 15-20 min depois.

Na ausência de pápula, o teste era considerado negativo; a presença de pápulas com diâmetro  $\geq 3$  mm indicava teste positivo. O paciente era considerado atópico se apresentasse resposta positiva a pelo menos um alérgeno.

Realizou-se indução de escarro no início do acompanhamento e 3–6 meses depois. O procedimento era controlado por espirometria. Eram realizadas quatro nebulizações de 5 min de duração com solução salina hipertônica (4,5%). O procedimento terminava aos 20 min ou se houvesse queda do  $VEF_1 \geq 20\%$ . O paciente era instruído a tossir e a depositar o escarro em um recipiente ao final de cada nebulização. Grumos de escarro eram então imediatamente separados e diluídos em PBS de Dulbecco e DTT e filtrados com um filtro de 60  $\mu$ m. Após centrifugação a 2.000 rpm durante 2 min, o sobrenadante era removido e o precipitado ressuspenso em 1 ml de PBS de Dulbecco. O exame citológico diferencial era realizado em lâminas coradas com May-Grünwald-Giemsa após a citocentrifugação da suspensão (a 500 rpm durante 5 min). Eram contadas 400 células, e os resultados eram expressos em porcentagem. Amostras com  $> 20\%$  de células epiteliais escamosas foram consideradas provenientes de vias aéreas superiores e descartadas. As amostras de escarro com  $\leq 20\%$  de células epiteliais escamosas foram classificadas em paucigranulocíticas ( $< 2\%$  de eosinófilos e  $< 54\%$  de neutrófilos), eosinofílicas ( $> 2\%$  de eosinófilos e  $< 54\%$  de neutrófilos), neutrofílicas ( $< 2\%$  de eosinófilos e  $> 54\%$  de neutrófilos) ou mistas ( $> 2\%$  eosinófilos e  $> 54\%$  de neutrófilos).<sup>(17)</sup>

Durante o acompanhamento clínico, todos os pacientes foram submetidos a TC de tórax (por indicação da equipe médica assistencial) e avaliados por um médico radiologista. A pHmetria esofágica foi solicitada pela equipe assistencial, e todos os exames foram interpretados pelo mesmo gastroenterologista pediátrico. Foram considerados portadores de doença do refluxo gastroesofágico (DRGE) os pacientes que apresentaram pelo menos uma das características a seguir: 1) pelo menos um episódio de refluxo com duração  $> 20$  min; 2) associação temporal de mais de 50% de sinais e sintomas e episódios de refluxo ácido; 3) índice de refluxo  $> 10\%$ ; ou 4) média de duração dos episódios de refluxo durante o sono (índice ZMD)  $> 3,8$  min/episódio.

Nas consultas médicas, o *Asthma Control Test* (ACT) era aplicado nos pacientes com mais de 12 anos de idade. O ACT possui cinco itens que dizem respeito aos sintomas, uso de medicação de alívio e efeito da asma nas atividades diárias; uma pontuação  $< 20$  no ACT significa asma não controlada.<sup>(18)</sup> Só foram incluídos os resultados do ACT dos pacientes com mais de cinco avaliações consecutivas em visitas clínicas.

As variáveis categóricas foram apresentadas em forma de frequências absolutas e relativas. As variáveis contínuas foram apresentadas em forma de média e desvio-padrão ou mediana e intervalo interquartil, conforme a distribuição da variável. Para a comparação das variáveis da função pulmonar, foi utilizado o teste t de Student para variáveis dependentes, conforme a distribuição da variável. O valor de significância foi de  $p < 0,05$ .

Para a inclusão dos pacientes, foram explicados os objetivos da pesquisa e foi solicitada a assinatura do termo de consentimento livre e esclarecido pela criança e pelos pais ou responsáveis. O estudo foi aprovado pelo comitê de ética em pesquisa da instituição.

## Resultados

Foram selecionados 21 crianças e adolescentes com AGRT, 10 (47,6%) das quais eram do sexo masculino. A média de idade foi de  $9,2 \pm 2,98$  anos. As características dos pacientes são apresentadas na Tabela 1. Dos 21 pacientes, 2 (9,5%) utilizavam corticoide oral contínuo. Todos os pacientes incluídos apresentavam sintomas de asma quase todos os dias (incluindo sintomas noturnos e sintomas durante o exercício) e exacerbações frequentes. Metade dos pacientes apresentava história de mais de uma hospitalização por causa da doença, com grande comprometimento da qualidade de vida (a própria e a dos familiares). Os níveis séricos de IgE total variaram bastante; 12 (63,2%) de 19 pacientes apresentaram valores  $> 500$  UI/ml.

O omalizumabe foi utilizado em 8 pacientes (38,1%) e foi suspenso mais de 12 meses depois em apenas 1 deles, pois não apresentou resposta clínica ao medicamento. Todos os outros pacientes apresentaram melhora clínica importante, sem apresentar mais hospitalizações ou exacerbações frequentes. Dos 8 pacientes que receberam omalizumabe, 3 (37,5%) ficaram assintomáticos. Não houve relato de eventos adversos nesses

**Tabela 1** – Características das crianças e adolescentes com asma grave resistente a terapia.<sup>a</sup>

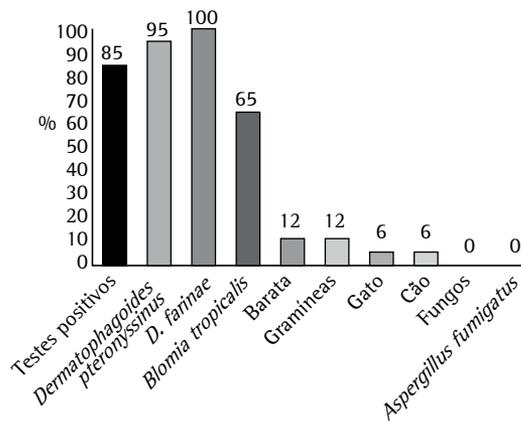
Variáveis	Pacientes (N = 21)
Sexo masculino, n (%)	10 (47,6)
Idade, anos	9,20 ± 2,98
História familiar de asma	21 (100,0)
Tabagismo domiciliar	8 (38,0)
Rinite alérgica	21 (100,0)
Dermatite atópica	4 (19,0)
Obesidade	5 (23,8)
Início dos sintomas, anos	1,14 ± 0,95
Sintomas de DRGE	3 (14,3)
Uso de corticoide oral contínuo	5 (23,8)
Uso de montelucaste	6 (25,6)
História de hospitalização	11 (52,4)
IgE sérica, UI/ml <sup>b</sup>	
< 30	0 (0,0)
30-500	7 (36,8)
> 500	12 (63,2)
Resposta ao broncodilatador	6 (25,6)
pHmetria alterada <sup>c</sup>	6 (60,0)

DRGE: doença do refluxo gastroesofágico. <sup>a</sup>Valores expressos em n (%) ou média ± dp. <sup>b</sup>n = 19. <sup>c</sup>n = 10.

pacientes. Por não serem atópicos, por terem menos de 6 anos de idade ou por apresentarem IgE total sérica fora dos limites indicados, 13 dos 21 pacientes não receberam omalizumabe. Somente 1 paciente do estudo utilizava macrolídeo contínuo. Por ter menos de 6 anos de idade, o paciente em questão não recebeu omalizumabe e, mesmo atópico, apresentou melhora clínica com azitromicina contínua (três vezes por semana).

Em 17 (85%) de 20 pacientes, o teste cutâneo mostrou-se positivo. Os alérgenos mais frequentes foram os ácaros da poeira doméstica e os alérgenos de barata. Alérgenos de cães e gatos não foram comuns. O teste de *A. fumigatus* foi realizado em 5 pacientes, e todos apresentaram resultados negativos (Figura 1).

No tocante à função pulmonar, todos os pacientes apresentavam curva fluxo-volume dentro dos limites da normalidade ou distúrbio ventilatório obstrutivo leve. Essa variação foi encontrada nos mesmos pacientes na segunda avaliação de espirometria, aproximadamente 6 meses depois da primeira, quando foram avaliadas as curvas pré-broncodilatador. Das variáveis de função pulmonar, a CVF mostrou-se menor após a otimização do tratamento. Não houve diferença significativa entre as duas medidas no tocante às



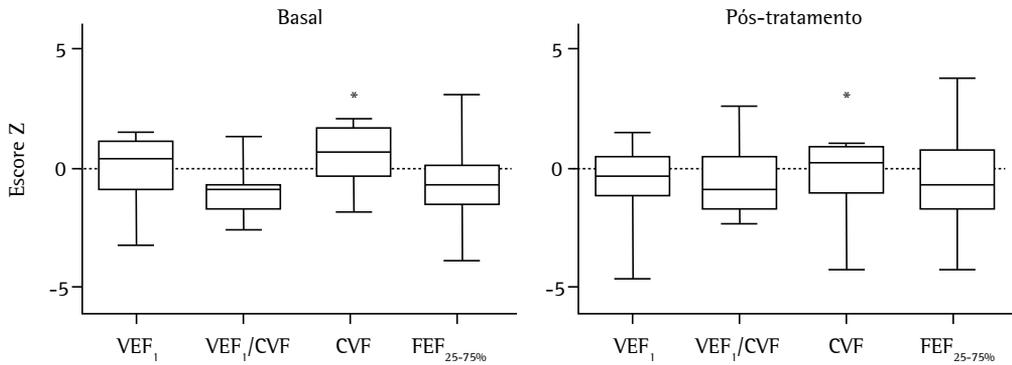
**Figura 1** – Proporção de pacientes com asma grave resistente a terapia (n = 20) com resultado positivo no teste cutâneo (primeira coluna preta) e de alérgenos específicos nesses pacientes (n = 17). O teste de *Aspergillus fumigatus* foi realizado em apenas 5 pacientes.

variáveis mais relacionadas à doença obstrutiva brônquica (Figura 2).

Foram realizadas dez pHmetrias esofágicas. Seis (60%) revelaram DRGE, mas apenas 1 paciente pareceu apresentar melhora clínica da asma após o início do tratamento com omeprazol, já com terapia inalatória otimizada para a asma.

A indução de escarro foi realizada em 18 pacientes, porém só foi bem-sucedida em 13 (73%). Nos demais, a amostra foi insuficiente ou proveio das vias aéreas superiores. Dos 13 pacientes nos quais a indução de escarro foi bem-sucedida, 2 apresentaram fenótipo inflamatório paucigranulocítico, 4 apresentaram fenótipo inflamatório eosinofílico e 7 apresentaram fenótipo inflamatório neutrofílico (Figura 3). Dos 6 pacientes nos quais o exame de escarro foi repetido com sucesso, 4 (67%) apresentaram alteração do perfil inflamatório (de eosinofílico para neutrofílico, de neutrofílico para paucigranulocítico, de paucigranulocítico para neutrofílico e de eosinofílico para misto). A indução de escarro não resultou em eventos adversos relevantes em nenhum dos pacientes.

A TC de tórax foi realizada em 16 pacientes. Foram encontradas bronquiectasias discretas em apenas 1 paciente. Dez apresentaram aprisionamento aéreo, atelectasias e espessamento brônquico. Opacidades em vidro fosco foram observadas em 2 pacientes, e hérnia de hiato foi um achado ocasional em 1 paciente. Três (18,8%) dos 16 pacientes apresentaram TC de tórax sem alterações.



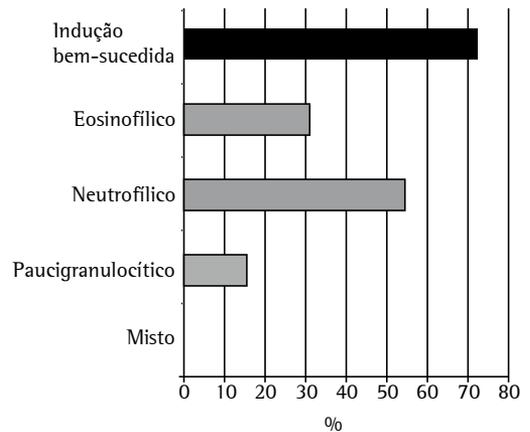
**Figura 2** – Função pulmonar das crianças e adolescentes com asma grave resistente a terapia ( $n = 21$ ) no início da avaliação clínica e 6 meses após a otimização do tratamento. As variáveis são de curvas pré-broncodilatador e estão expressas em escore Z dos valores de referência da *Global Lung Initiative*. \* $p = 0,015$

No tocante ao ACT, 6 pacientes eram maiores de 12 anos e foram avaliados com o instrumento mais de cinco vezes consecutivas. A Figura 4 mostra o predomínio de asma não controlada (pontuação  $< 20$  no ACT) nas visitas médicas, mesmo com a otimização do tratamento no período.

## Discussão

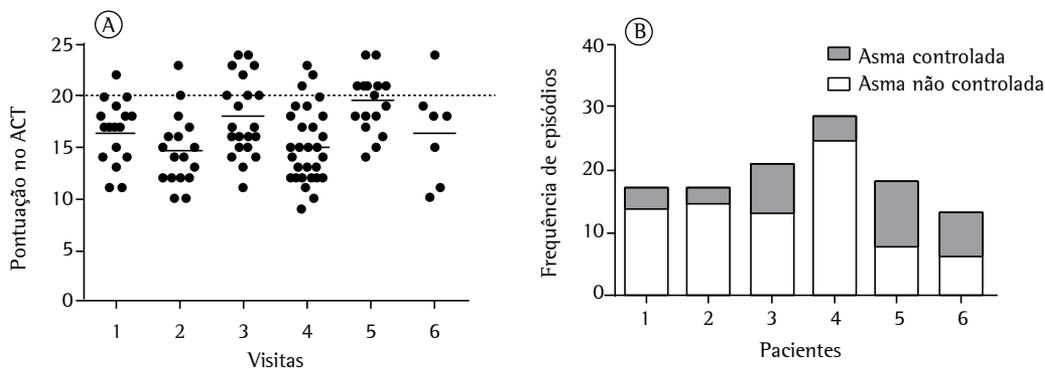
A asma grave tem sido amplamente estudada em adultos na última década, com múltiplos fenótipos/endótipos descritos e com apresentação clínica complexa e de difícil manejo.<sup>(7,19,20)</sup> Há poucos estudos descrevendo as características clínicas de crianças com AGRT,<sup>(8,9)</sup> nenhum deles envolvendo populações de crianças em países em desenvolvimento. Dos poucos mecanismos da AGRT estudados em crianças, destacam-se reduzida resposta linfocitária do tipo Th2, expressão aumentada de IL-33 e expressão reduzida de IL-10.<sup>(10-12)</sup> É importante destacar que, embora a AGRT afete uma proporção pequena da população de crianças com asma, esse grupo de pacientes apresenta um importante comprometimento da qualidade de vida, com elevados custos (diretos e indiretos) para a sociedade, o que justifica futuros investimentos em pesquisa nesses pacientes. Nosso estudo descreve, pela primeira vez, o fenótipo clínico de AGRT em crianças e adolescentes provenientes de zonas urbanas de uma grande metrópole do sul do Brasil.

No presente estudo, a maioria das crianças apresentava asma atópica (85% dos casos), com início precoce da doença, e uma proporção não desprezível (quase 25%) era obesa, achados



**Figura 3** – Taxa de sucesso nos 18 pacientes submetidos a indução de escarro e proporção dos perfis inflamatórios nos pacientes nos quais a indução foi bem-sucedida ( $n = 13$ ).

semelhantes àqueles em crianças com AGRT em países desenvolvidos.<sup>(8,9)</sup> Adultos com asma grave parecem apresentar um número maior e combinações mais complexas de fenótipos do que crianças com asma grave.<sup>(8,9,20)</sup> Em nosso estudo, os alérgenos mais comuns foram os ácaros da poeira doméstica e os alérgenos de barata. Alérgenos de cães, gatos e fungos mostraram-se pouco frequentes nessa população, o que já foi demonstrado por nosso grupo em um estudo anterior de crianças com asma provenientes da mesma região.<sup>(21)</sup> As alterações observadas na TC de tórax foram compatíveis com doença obstrutiva brônquica inflamatória crônica, compatíveis com asma grave, e não contribuíram muito para o diagnóstico. A indicação formal de TC de tórax para todos os pacientes com asma tem sido questionada em crianças com AGRT.<sup>(7)</sup>



**Figura 4** - Em A, mediana (barras horizontais cheias) da pontuação no *Asthma Control Test* (ACT) em pacientes avaliados consecutivamente pelo instrumento em visitas médicas. Em B, frequência de eventos em que os pacientes foram considerados portadores de asma controlada (pontuação  $\geq 20$  no ACT) ou não controlada (pontuação  $< 20$  no ACT) em visitas consecutivas nas quais o instrumento foi aplicado ( $n = 6$ ).

Os achados mais interessantes do nosso estudo foram em relação às características da função pulmonar desses pacientes e ao perfil inflamatório das vias aéreas. As espirometrias realizadas quando os pacientes não apresentavam exacerbações mostraram discretas alterações obstrutivas na maioria dos casos. A asma grave em adultos está muito associada a alterações importantes da função pulmonar, que não são observadas em crianças, como já se descreveu anteriormente.<sup>(22,23)</sup> Do ponto de vista da história natural da doença, parece que o comprometimento funcional pulmonar começa a ser mais relevante no início da idade adulta. Isso não significa que alterações histopatológicas, tais como o remodelamento brônquico, não surjam cedo na vida, particularmente na idade pré-escolar, e que já não estejam presentes, portanto, na idade escolar e adolescência, como demonstrado em estudos prévios com biópsias transbrônquicas.<sup>(24,25)</sup> Com função pulmonar basal próxima do normal e ausência de controle da doença nesses pacientes, é necessário compreender melhor os mecanismos obstrutivos a fim de utilizar novas terapias. Uma hipótese para explicar esse achado é que crianças com AGRT apresentam excessiva labilidade de tônus broncomotor, o que explicaria as poucas alterações espirométricas, não obstante os sintomas frequentes.

O escarro induzido permite a avaliação não invasiva da inflamação das vias aéreas inferiores na asma, tendo sido explorado em estudos sobre crianças com asma.<sup>(26,27)</sup> Obtivemos amostras adequadas para análise em 72% dos casos, com um perfil inflamatório bastante variável, com predomínio de escarro neutrofílico. Além disso,

ao contrário do que se costuma observar em adultos, nossos resultados, junto com achados de outro estudo,<sup>(17)</sup> parecem mostrar que o perfil inflamatório de crianças com asma grave pode variar com o tempo. Isso pode ser explicado pelo componente neutrofílico, possivelmente secundário às frequentes infecções respiratórias virais (muitas vezes subclínicas) nessa faixa etária. Como o escarro induzido em adultos apresenta características mais estáveis do que o escarro induzido em crianças, a indução de escarro não é comumente indicada no manejo de crianças com asma grave.<sup>(7)</sup> Porém, pode ser uma ferramenta clínica útil em pacientes específicos, particularmente naqueles com um fenótipo não atópico neutrofílico.

Uma comorbidade bastante estudada em crianças com asma grave é a DRGE. Asma grave e DRGE coexistem frequentemente.<sup>(6,28)</sup> Poucos (14%) de nossos pacientes apresentaram queixas específicas de DRGE. Porém, a pHmetria esofágica revelou que um número maior parecia apresentar DRGE. Os resultados da pHmetria esofágica devem ser sempre interpretados com cuidado, e correlações clínicas devem ser estabelecidas. Ainda não está claro se esses pacientes devem ou não ser tratados com medicamentos para DRGE. No entanto, o tratamento da DRGE em crianças com asma grave parece não resultar em melhora clínica respiratória e não é comumente indicado.<sup>(6)</sup> Atualmente, em nosso centro de referência, a pHmetria esofágica nesse grupo de pacientes é solicitada apenas para aqueles com elevada suspeita clínica e sintomas que sugerem a presença de DRGE.

Crianças com AGRT são um grande desafio clínico, pois a proporção de pacientes com doença não controlada é alta, não obstante o uso de doses elevadas de corticoide. Nesses indivíduos, deve-se alcançar o melhor nível de controle possível e minimizar os potenciais efeitos adversos do corticoide, sem se esquecer de que, devido às características heterogêneas da doença, o sucesso terapêutico varia.<sup>(1)</sup> Crianças com AGRT costumam apresentar resposta ruim aos corticoides e, por isso, necessitam de doses elevadas. Uma alternativa que surgiu na última década para esse grupo de pacientes é o omalizumabe, um anticorpo anti-IgE monoclonal humanizado que bloqueia um dos domínios da cadeia pesada da porção Fc da IgE livre. Essa alta afinidade com a porção Fc da IgE compete com os receptores celulares de mastócitos e basófilos, inibindo a resposta inflamatória.<sup>(6,29)</sup> Em crianças com AGRT, o omalizumabe reduz as doses de corticoide, exacerbações e hospitalizações, inclusive em populações urbanas norte-americanas mais carentes.<sup>(29,30)</sup> Em nosso estudo, 7 (88%) de 8 crianças apresentaram resposta clínica ao omalizumabe (segundo critério da equipe médica), com redução das exacerbações e sem hospitalizações após o início do tratamento. Não houve nenhum evento adverso relativo ao uso do omalizumabe nesses pacientes durante o período estudado. Um recente estudo de vida real, multicêntrico, realizado na França, mostrou que crianças com asma grave que receberam omalizumabe apresentaram redução de 72% das exacerbações.<sup>(31)</sup>

Os pacientes de nosso estudo sem indicação de omalizumabe (em virtude da faixa etária, do nível de IgE ou da ausência de sensibilização a alérgenos) foram submetidos a teste terapêutico com macrolídeo (azitromicina) contínuo, e somente 1 paciente apresentou resposta clínica. Em nosso centro de referência, não se usa nenhuma outra terapia alternativa, como antifúngicos, imunomoduladores ou medicamentos citotóxicos. As diretrizes internacionais mais recentes de asma grave em adultos e crianças não recomendam o uso de macrolídeos ou outros fármacos alternativos.<sup>(7)</sup>

A maior limitação de nosso estudo é seu caráter descritivo e retrospectivo. No entanto, como o objetivo era descrever pela primeira vez uma amostra de crianças com AGRT de um país em desenvolvimento, acreditamos que não seja uma limitação tão relevante, particularmente porque todos os dados e variáveis foram coletados

prospectivamente em um banco de dados pelos autores durante as visitas médicas.

Concluindo, nosso estudo é o primeiro a descrever uma amostra de crianças e adolescentes com AGRT provenientes de uma área urbana de um país em desenvolvimento. Embora as características clínicas dessas crianças e adolescentes são semelhantes às de crianças e adolescentes de países desenvolvidos, os mecanismos e fatores de risco das formas mais graves devem ser mais bem estudados, particularmente a função pulmonar, a inflamação brônquica e a resposta imune, em estudos longitudinais e multicêntricos maiores.

## Referências

1. Global Initiative for Asthma [homepage on the Internet]. Bethesda: Global Strategy for Asthma Management and Prevention 2014; c2014 [cited 2014 Oct 27]. [Adobe Acrobat document, 148p.]. Available from: <http://www.ginasthma.org/>
2. Worldwide variation in prevalence of symptoms of asthma, allergic rhinoconjunctivitis, and atopic eczema: ISAAC. The International Study of Asthma and Allergies in Childhood (ISAAC) Steering Committee. *Lancet*. 1998;351(9111):1225-32. [http://dx.doi.org/10.1016/S0140-6736\(97\)07302-9](http://dx.doi.org/10.1016/S0140-6736(97)07302-9)
3. Asher I, Pearce N. Global burden of asthma among children. *Int J Tuberc Lung Dis*. 2014;18(11):1269-78. <http://dx.doi.org/10.5588/ijtld.14.0170>
4. Lang A, Carlsen KH, Haaland G, Devulapalli CS, Munthe-Kaas M, Mowinckel P, et al. Severe asthma in childhood: assessed in 10 year olds in a birth cohort study. *Allergy*. 2008;63(8):1054-60. Erratum in: *Allergy*. 2009;64(5):822. <http://dx.doi.org/10.1111/j.1398-9995.2008.01672.x>
5. Hedlin G, Bush A, Lørdrup Carlsen K, Wennergren G, De Benedictis FM, Melén E, et al. Problematic severe asthma in children, not one problem but many: a GA2LEN initiative. *Eur Respir J*. 2010;36(1):196-201. <http://dx.doi.org/10.1183/09031936.00104809>
6. Bush A, Saglani S. Management of severe asthma in children. *Lancet*. 2010;376(9743):814-25. [http://dx.doi.org/10.1016/S0140-6736\(10\)61054-9](http://dx.doi.org/10.1016/S0140-6736(10)61054-9)
7. Chung KF, Wenzel SE, Brozek JL, Bush A, Castro M, Sterk PJ, et al. International ERS/ATS guidelines on definition, evaluation and treatment of severe asthma. *Eur Respir J*. 2014;43(2):343-73. Erratum in: *Eur Respir J*. 2014;43(4):1216. <http://dx.doi.org/10.1183/09031936.00202013>
8. Payne DN, Qiu Y, Zhu J, Peachey L, Scallan M, Bush A, et al. Airway inflammation in children with difficult asthma: relationships with airflow limitation and persistent symptoms. *Thorax*. 2004;59(10):862-9. <http://dx.doi.org/10.1136/thx.2003.017244>
9. Bossley CJ, Saglani S, Kavanagh C, Payne DN, Wilson N, Tsartsali L, et al. Corticosteroid responsiveness and clinical characteristics in childhood difficult asthma. *Eur Respir J*. 2009;34(5):1052-9. <http://dx.doi.org/10.1183/09031936.00186508>
10. Bossley CJ, Fleming L, Gupta A, Regamey N, Frith J, Oates T, et al. Pediatric severe asthma is characterized by eosinophilia and remodeling without T(H)2 cytokines. *J Allergy Clin Immunol*. 2012;129(4):974-82.e13.

11. Saglani S, Lui S, Ullmann N, Campbell GA, Sherburn RT, Mathie SA, et al. IL-33 promotes airway remodeling in pediatric patients with severe steroid-resistant asthma. *J Allergy Clin Immunol.* 2013;132(3):676-685.e13.
12. Gupta A, Dimeloe S, Richards DF, Chambers ES, Black C, Urry Z, et al. Defective IL-10 expression and in vitro steroid-induced IL-17A in paediatric severe therapy-resistant asthma. *Thorax.* 2014;69(6):508-15. <http://dx.doi.org/10.1136/thoraxjnl-2013-203421>
13. Lai CK, Beasley R, Crane J, Foliaki S, Shah J, Weiland S, et al. Global variation in the prevalence and severity of asthma symptoms: phase three of the International Study of Asthma and Allergies in Childhood (ISAAC). *Thorax.* 2009;64(6):476-83. <http://dx.doi.org/10.1136/thx.2008.106609>
14. Centers for Disease Control and Prevention [homepage on the Internet]. Atlanta: CDC. [cited 2014 Oct 27]. Clinical Growth Charts. Available from: [http://www.cdc.gov/growthcharts/clinical\\_charts.htm](http://www.cdc.gov/growthcharts/clinical_charts.htm)
15. Loeb JS, Blower WC, Feldstein JF, Koch BA, Munlin AL, Hardie WD. Acceptability and repeatability of spirometry in children using updated ATS/ERS criteria. *Pediatr Pulmonol.* 2008;43(10):1020-4. <http://dx.doi.org/10.1002/ppul.20908>
16. Lung Function in Growth and Aging: a united worldwide approach. Global Lung Function Initiative [homepage on the Internet]. Perth: the Initiative. 2013 [cited 2014 Oct 27]. Available from: <http://www.lungfunction.org>
17. Fleming L, Tsartsali L, Wilson N, Regamey N, Bush A. Sputum inflammatory phenotypes are not stable in children with asthma. *Thorax.* 2012;67(8):675-81. <http://dx.doi.org/10.1136/thoraxjnl-2011-201064>
18. Roxo JP, Ponte EV, Ramos DC, Pimentel L, D'Oliveira Júnior A, Cruz AA. Portuguese-language version of the Asthma Control Test. *J Bras Pneumol.* 2010;36(2):159-66. <http://dx.doi.org/10.1590/S1806-37132010000200002>
19. Proceedings of the ATS workshop on refractory asthma: current understanding, recommendations, and unanswered questions. American Thoracic Society. *Am J Respir Crit Care Med.* 2000;162(6):2341-51. <http://dx.doi.org/10.1164/ajrccm.162.6.ats9-00>
20. Wenzel S. Severe asthma: from characteristics to phenotypes to endotypes. *Clin Exp Allergy.* 2012;42(5):650-8. <http://dx.doi.org/10.1111/j.1365-2222.2011.03929.x>
21. Luisi F, Pinto LA, Marostica L, Jones MH, Stein RT, Pitrez PM. Persistent pulmonary function impairment in children and adolescents with asthma. *J Bras Pneumol.* 2012;38(2):158-66.
22. Jenkins HA, Cherniack R, Szefer SJ, Covar R, Gelfand EW, Spahn JD. A comparison of the clinical characteristics of children and adults with severe asthma. *Chest.* 2003;124(4):1318-24. <http://dx.doi.org/10.1378/chest.124.4.1318>
23. Bacharier LB, Strunk RC, Mauger D, White D, Lemanske RF Jr, Sorkness CA. Classifying asthma severity in children: mismatch between symptoms, medication use, and lung function. *Am J Respir Crit Care Med.* 2004;170(4):426-32. <http://dx.doi.org/10.1164/rccm.200308-1178OC>
24. 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. <http://dx.doi.org/10.1164/rccm.200702-2120C>
25. 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. <http://dx.doi.org/10.1164/rccm.200205-4140C>
26. Gibson PG, Henry RL, Thomas P. Noninvasive assessment of airway inflammation in children: induced sputum, exhaled nitric oxide, and breath condensate. *Eur Respir J.* 2000;16(5):1008-15.
27. Lex C, Payne DN, Zacharasiewicz A, Li AM, Wilson NM, Hansel TT, et al. Sputum induction in children with difficult asthma: safety, feasibility, and inflammatory cell pattern. *Pediatr Pulmonol.* 2005;39(4):318-24. <http://dx.doi.org/10.1002/ppul.20159>
28. Thakkar K, Boatright RO, Gilger MA, El-Serag HB. Gastroesophageal reflux and asthma in children: a systematic review. *Pediatrics.* 2010;125(4):e925-30. <http://dx.doi.org/10.1542/peds.2009-2382>
29. Fried AJ, Oettgen HC. Anti-IgE in the treatment of allergic disorders in pediatrics. *Curr Opin Pediatr.* 2010;22(6):758-64. <http://dx.doi.org/10.1097/MOP.0b013e3283404201>
30. Busse WW, Morgan WJ, Gergen PJ, Mitchell HE, Gern JE, Liu AH, et al. Randomized trial of omalizumab (anti-IgE) for asthma in inner-city children. *N Engl J Med.* 2011;364(11):1005-15. <http://dx.doi.org/10.1056/NEJMoa1009705>
31. Deschildre A, Marguet C, Salleron J, Pin I, Rittié JL, Derelle J, et al. Add-on omalizumab in children with severe allergic asthma: a 1-year real life survey. *Eur Respir J.* 2013;42(5):1224-33. <http://dx.doi.org/10.1183/09031936.00149812>