

Uso de terapias não convencionais no manejo da crise aguda de asma refratária*

RAQUEL HERMES ROSA OLIVEIRA¹, ALEXANDRE DE OLIVEIRA RIBEIRO²,
GUSTAVO ADOLPHO JUNQUEIRA AMARANTE², MIGUEL LIA TEDDE³

Uma paciente em crise aguda de asma, refratária ao uso de β_2 -agonista inalatório e intravenoso, aminofilina intravenosa e corticóide, em ventilação mecânica, foi tratada com métodos terapêuticos não convencionais: broncoscopia, lavado broncoalveolar com N-acetilcisteína e ventilação com halotano. Houve melhora dos parâmetros ventilatórios após o lavado e a resolução do broncoespasmo ocorreu após a anestesia, propiciando a extubação e alta da UTI. É feita uma revisão da literatura sobre o uso desses métodos na crise aguda de asma. (*J Pneumol* 2002;28(5):277-80)

Non-conventional therapies to manage refractory acute asthma attack

A patient with an acute asthma attack refractory to inhaled and intravenous β_2 -agonist, aminophylline and corticosteroids was submitted to mechanical ventilation and treated with non-conventional therapies: bronchoscopy with bronchoalveolar lavage using N-acetylcysteine and halothane inhalation. The ventilatory parameters improved after lavage, however, bronchospasm resolution occurred only after anesthesia which was followed by extubation and discharge from the ICU. A review of the use of these non-conventional therapeutic modalities for the management of acute asthma attack is presented.

Descritores – Asma. Broncoscopia. Respiração artificial. Halotano. Espasmo brônquico.

Key words – Asthma. Bronchoscopy. Artificial respiration. Halothane. Bronchospasm.

O tratamento convencional da crise aguda de asma, de acordo com o II Consenso Brasileiro no Manejo da Asma de 1998, consiste no uso de β_2 -agonista inalatório e corticóide, podendo-se acrescentar brometo de ipratrópio e aminofilina, broncodilatador e corticóide por via intravenosa quando não há resposta à abordagem inicial⁽¹⁾. Atualmente, apenas pequena percentagem dos casos de crise aguda de asma requer ventilação mecânica e, destes, aproximadamente 40% são extubados dentro de 24 horas e

Síglas e abreviaturas utilizadas neste trabalho

UTI – Unidade de terapia intensiva

PEEP – Pressão positiva expiratória final

FiO₂ – Fração inspirada de oxigênio

ETCO₂ – Dióxido de carbono expirado

Pimax – Pressão inspiratória máxima em vias aéreas

FR – Frequência respiratória

VC – Volume corrente

PaO₂ – Pressão parcial arterial de oxigênio

PaCO₂ – Pressão parcial arterial de gás carbônico

Rel I:Ê – Relação entre os tempos inspiratório e expiratório

70% em 72 horas⁽²⁾. No entanto, a manutenção do broncoespasmo, apesar do tratamento farmacológico, pode prolongar a ventilação mecânica, causar altas pressões em vias aéreas e maior risco de barotrauma. Em algumas dessas situações, podemos lançar mão de métodos não convencionais para tratamento do broncoespasmo, como o uso de agentes anestésicos voláteis e lavado brônquico por broncoscopia para retirada de tampões de secreção⁽³⁻¹³⁾.

O objetivo deste trabalho é relatar um caso de crise aguda de asma em adulto que necessitou de ventilação mecânica e foi submetido a broncoscopia, lavado brônquico com N-acetilcisteína e ventilação com halotano na unidade de terapia intensiva.

* Trabalho realizado na Unidade de Terapia Intensiva do Hospital Sírio Libanês, São Paulo, SP.

1. Médica Pneumologista e Residente de Terapia Intensiva.

2. Médico da Unidade de Terapia Intensiva.

3. Cirurgião Torácico e Broncoscopista.

Endereço para correspondência – Raquel Hermes Rosa Oliveira, Hospital Sírio Libanês UTI-C, 1º andar, Rua Dona Adma Jafet, 91 – 01308-050 – São Paulo, SP. Tel. (11) 3155-0391; fax (11) 258-0876; e-mail: raquelhermes@ig.com.br

Recebido para publicação em 7/12/01. Aprovado, após revisão, em 30/7/02.

RELATO DO CASO

Mulher de 47 anos, asmática havia 20 anos, em uso de corticóide inalatório, teofilina e broncodilatador de demanda, deu entrada no pronto atendimento com crise aguda de asma havia um dia e piora havia quatro horas, a despeito do uso da medicação. A última crise havia sido há aproximadamente seis meses e, havia 10 anos, apresentou crise aguda grave, necessitando de ventilação mecânica por sete dias. Apresenta também depressão controlada com clomipramina. Não apresentou resposta ao tratamento hospitalar inicial, composto de fenoterol em inalação (três doses), 60mg de metilprednisolona e 240mg de aminofilina intravenosa. Evoluiu com fadiga muscular, diminuição do nível de consciência e acidose respiratória, sendo transferida para a UTI.

Ao exame físico na UTI, apresentava-se ansiosa, taquicárdica (120bpm), com PA de 155 x 70mmHg, frequência respiratória de 30 incursões por minuto, utilizando musculatura acessória, sibilos intensos e difusos à ausculta. Sua radiografia de tórax mostrava um padrão de hiperinsuflação sem opacidades parenquimatosas. O tratamento instituído consistiu de metilprednisolona 160mg ao dia, aminofilina em infusão contínua 0,6mg/kg/h, terbutalina 0,25mg subcutânea, aerossol de brometo de ipratrópio associado a fenoterol (seis *puffs* a cada duas horas) e claritromicina 500mg a cada 12 horas. Houve progressão do quadro, sendo realizada intubação orotraqueal com cânula número 8 com *cuff* de baixa pressão. A paciente foi mantida sob sedação contínua com midazolam e fentanil e ventilada em um aparelho *Bird 8400* em regime de pressão controlada, com frequência de 10 ciclos por minuto, PEEP aproximadamente 80% da auto-PEEP medida no ventilador e FiO_2 de 40%. A Tabela 1 contém os parâmetros ventilatórios durante a internação. No dia seguinte, a paciente evoluiu com picos febris (38,4°C),

TABELA 1
Parâmetros ventilatórios durante a internação

	D1	AB1	DB1	AB2	DB2	AH	H	AE
FiO_2	40	30	30	35	35	30	30	30
Pimax	34	33	22	26	18	21	18	17
PEEP	10	15	6	10	6	9	6	5
Auto-PEEP	12	17	8	12	8	11	7	–
FR	10	12	12	12	10	10	12	12
VC	400	300	500	380	480	400	540	500
PaO_2	84,3	86,0	91,2	88,0	114,0	87,3	100,0	103,0
$PaCO_2$	59,4	76,6	53,0	66,8	50,8	51,5	50,0	36,6
$ETCO_2$	–	80	56	70	52	55	52	40

D1 = primeiro dia de internação, AB1 = antes da primeira broncoscopia, DB1 = depois da primeira broncoscopia, AB2 = antes da segunda broncoscopia, DB2 = depois da segunda broncoscopia, AH = antes do uso de halotano, H = durante o uso de halotano, AE = antes da extubação.

persistência do broncoespasmo e dificuldade ventilatória, mantendo $ETCO_2$ em torno de 70mmHg. A terbutalina passou a ser administrada por via intravenosa contínua na dose de 5mcg/min, introduziu-se ceftriaxona e utilizou-se pancurônio em infusão contínua (0,04mcg/kg/min) para melhor ajuste da ventilação.

No terceiro dia, devido à progressão do broncoespasmo, a paciente foi submetida a broncoscopia com lavado brônquico utilizando-se um broncoscópio *Olympus BF* tipo P20D com 4,9mm de diâmetro externo. Durante o procedimento, a FiO_2 foi aumentada para 100% e os demais parâmetros ventilatórios foram mantidos. Em cada segmento pulmonar, foram instilados e aspirados de 15 a 20ml de solução fisiológica aquecida. Houve retorno de grande quantidade de secreção mucóide espessa, principalmente dos lobos superiores, e melhora imediata da ventilação com aumento do volume corrente e queda da $PaCO_2$ de 77 para 53mmHg, que se manteve até o dia seguinte, quando foi retirado o curare (Tabela 1). Após 12 horas sem curare, a paciente voltou a apresentar piora progressiva, queda do volume corrente e aumento da $PaCO_2$ para 66,8mmHg, a despeito do aumento da dose dos broncodilatadores, do uso de sulfato de magnésio e da reintrodução do pancurônio. Assim, no quinto dia, foi submetida a nova broncoscopia associada a lavado brônquico com N-acetilcisteína a 20% (30ml) diluída em 60ml de solução fisiológica aquecida. Foi pré-medicada com doses extras de β_2 -agonista inalatório devido ao efeito irritante da N-acetilcisteína sobre as vias aéreas e instiladas alíquotas de aproximadamente 3ml da solução em cada segmento do pulmão direito; após um intervalo de 15 minutos, foi aspirada grande quantidade de secreção mucóide espessa. O procedimento foi repetido à esquerda com utilização de doses adicionais de β_2 -agonista e ventilação com ambu devido ao baixo volume corrente obtido com a ventilação mecânica.

Como houve melhora dos parâmetros ventilatórios por apenas oito horas, foi iniciada ventilação com o anestésico halotano na concentração de 1,5% no ventilador *Servo 900*. Após uma hora de anestesia, cessaram os sibilos, houve aumento do volume corrente, queda da $PaCO_2$ para 50mmHg e a dose da terbutalina foi reduzida para a metade. A anestesia perdurou por 36 horas, com melhora progressiva. A paciente foi extubada no 9º dia, 48 horas após o término do uso do halotano. Os resultados das culturas dos lavados brônquicos e hemoculturas foram negativos. A Tabela 2 contém o resumo da internação. O Gráfico 1 ilustra a evolução da auto-PEEP durante a internação com queda dos valores depois da realização dos lavados brônquicos e do uso do anestésico inalatório (DB1, DB2 e H). O Gráfico 2 mostra a evolução da $PaCO_2$ com estabilização dos valores depois do segundo lavado (DB2).

TABELA 2
Resumo da internação na UTI

D1	IOT e sedação contínua. Terbutalina IV, fenoterol + BI inalatório, aminofilina 0,6mg/kg/h, metilprednisolona 160mg/dia, claritromicina
D2	Terbutalina 0,5mcg/kg/min, pancurônio 0,04mcg/kg/min, sulfato de magnésio, ceftriaxona
D3	Lavado brônquico com SF a 0,9%
D4	Mantido
D5	Lavado brônquico com N-acetilcisteína
D6	Halotano a 1,5%
D7	Redução das doses de terbutalina e aminofilina
D8	Suspensão halotano
D9	Extubação
D11	Alta da UTI

IOT = intubação orotraqueal; BI = brometo de ipratrópio.

Como complicações, apresentou fraqueza muscular generalizada e hipertensão arterial sistêmica, ambas revertidas após redução da dose do corticóide.

DISCUSSÃO

A hipersecreção de muco com preenchimento de brônquios e bronquíolos é um dos mecanismos de obstrução ao fluxo aéreo na asma. Sabe-se que a impação de material mucóide proteináceo nas vias aéreas contribui na patogênese da crise aguda prolongada (*status asthmaticus*) e provavelmente reflete a ação de mediadores inflamatórios incluindo prostaglandinas, leucotrienos e histamina, que aumentam a produção de muco. Há evidência ainda de retardo do *clearance* mucociliar na asma. Estudos de necropsia de pacientes que morreram em crise asmática grave revelaram brônquios e bronquíolos preenchidos por muco viscoso que, em alguns casos, se estendia até a traquéia⁽²⁾. Esses dados corroboram a associação entre crises agudas refratárias e a presença de muco na árvore brônquica.

O uso de lavado broncoalveolar tem sido descrito desde 1966⁽³⁾ como terapia mucolítica adjuvante na crise de asma e em várias outras entidades, como fibrose cística, doença pulmonar obstrutiva crônica, bronquiectasias, proteinose alveolar, pneumonite química, etc. Há vários relatos na literatura do seu uso em crises de asma prolongadas devido ao excesso de muco. A fim de aumentar o *clearance* de muco, foram adicionados agentes mucolíticos como a N-acetilcisteína, que diminui o volume e a viscosidade do muco por afetar diretamente a produção

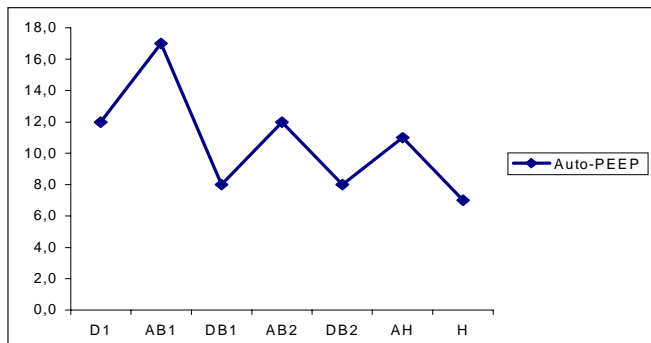


Gráfico 1 – Evolução da auto-PEEP. D1 = primeiro dia de internação, AB1 = antes da primeira broncoscopia, DB1 = depois da primeira broncoscopia, AB2 = antes da segunda broncoscopia, DB2 = depois da segunda broncoscopia, AH = antes do uso de halotano, H = durante o uso de halotano.

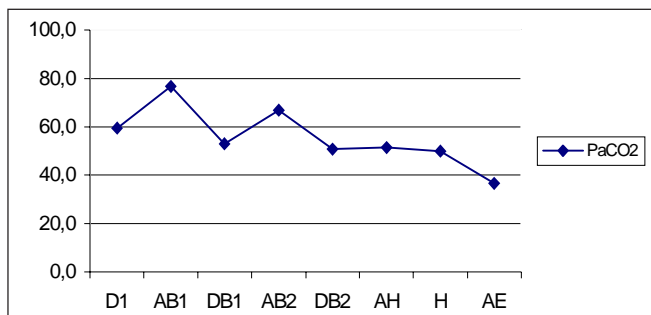


Gráfico 2 – Evolução da PaCO₂. D1 = primeiro dia de internação, AB1 = antes da primeira broncoscopia, DB1 = depois da primeira broncoscopia, AB2 = antes da segunda broncoscopia, DB2 = depois da segunda broncoscopia, AH = antes do uso de halotano, H = durante o uso de halotano, AE = antes da extubação.

da glicoproteína. Como esse agente possui efeito irritativo em contato com a mucosa brônquica, há risco de exacerbação do broncoespasmo; assim, agentes β_2 -agonistas e corticóides têm sido adicionados à solução de N-acetilcisteína, tanto para realização de lavado brônquico como para nebulização. Um único lavado pode não ser eficaz para remover toda a secreção. Shridharani e Maxson relataram o caso de uma paciente alérgica à aminofilina tratada com lavado brônquico com 30ml de N-acetilcisteína, β_2 -agonista e 125mg de metilprednisolona; houve recuperação da ventilação após o segundo lavado, com extubação em 24 horas⁽⁴⁾. Millman *et al.* relataram um caso de crise refratária que necessitou de dois lavados com N-acetilcisteína, β_2 -agonista e corticóide⁽⁵⁾. Henke *et al.* relataram o caso de uma paciente de 22 anos que foi submetida a anestesia com isoflurano e ventilação com heliox (mistura de 60% oxigênio e 40% hélio), porém só obteve melhora da troca gasosa e da ventilação após lavado com N-acetilcisteína⁽⁶⁾. Outro agente mucolítico com aparente benefício na asma é a DNase

humana recombinante, cuja utilidade em pacientes com fibrose cística está bem estabelecida⁽⁷⁾. O lavado broncoalveolar tem sido cada vez mais utilizado em pacientes graves submetidos a ventilação mecânica com relativa segurança, desde que a hipoxemia, a instabilidade cardiovascular e os distúrbios hidroeletrólíticos sejam corrigidos antes do procedimento. As complicações mais comuns são broncoespasmo e hipoxemia leve, que são revertidos em até duas horas com o uso de broncodilatadores e aumento da oferta de oxigênio^(8,9). No caso apresentado, a despeito das precauções tomadas como o aumento da FiO₂ e o uso de β₂-agonista antes do procedimento, houve dificuldade de ventilação e necessidade de insuflação manual com ambu durante a segunda broncoscopia, não havendo, porém, nenhuma complicação importante. Durante os lavados, houve saída de tampões de muco espesso, o que levou à melhora do broncoespasmo, permitindo melhor ventilação. Acreditamos que tal melhora seja devida à retirada dos tampões de muco, já que a paciente vinha em uso de β₂-agonista endovenoso contínuo e inalatório a cada duas horas havia mais de 48 horas. Entretanto, o benefício não foi mantido e optou-se por outra estratégia para manejo do broncoespasmo. Vale salientar que o emprego do lavado brônquico para manejo da crise aguda de asma não é preconizado de rotina por ausência de ensaios clínicos comprovando e quantificando seu benefício e pelo risco de piora do broncoespasmo, e, antes de optar por tal medida, devem-se excluir outras causas de manutenção do *status asthmaticus*.

O halotano é um potente anestésico introduzido em 1956 pelo seu fácil manejo e rápido despertar após o uso. Seu efeito broncodilatador faz-se por bloqueio vagal e por ação direta sobre a musculatura lisa brônquica contraída, ou seja, em broncoespasmo, sendo oportuno na crise asmática⁽¹⁰⁾. Vários relatos de caso confirmam a utilidade desse anestésico no tratamento de crises refratárias ao tratamento clínico intensivo e, mais recentemente, Padkin *et al.* utilizaram ventilação com halotano para evitar a intubação de uma paciente de 41 anos em insuficiência respiratória aguda por crise asmática⁽¹¹⁻¹³⁾. Outros agentes anestésicos voláteis, como isoflurano e sevoflurano, também são eficazes como broncodilatadores, sendo que o último causa menos complicações cardiovasculares que o halotano. Seus efeitos colaterais incluem hipotensão, que são dependentes da dose; taquiarritmias, que podem ser um problema em pacientes em uso de β₂-agonista e metilxantina endovenosos; hepatotoxicidade reversível após suspensão do uso, porém com risco de insuficiência hepática aguda em 1:35.000 casos⁽¹⁴⁾. No caso apresentado, a resolução da crise asmática evidencia o efeito broncodilatador do anestésico, uma vez que altas doses de β₂-agonista e corticóide por cinco dias não ha-

viam controlado os sintomas e, só após o uso do halotano, houve melhora mantida da ventilação e da troca gasosa, como ilustrada nos Gráficos 1 e 2; 24 horas após o término da anestesia, com parâmetros ventilatórios normais, foi possível a extubação. A despeito de manter-se taquicárdica, com frequência cardíaca de 140bpm, a paciente não apresentou complicações importantes pelo uso do halotano.

O presente caso ilustra a possibilidade terapêutica de duas modalidades pouco utilizadas em nosso meio para manejo da crise aguda de asma e que devem ser lembradas nos casos refratários. No entanto, ainda há necessidade de estudos com um número suficiente de pacientes para definir as indicações e qual o subgrupo que se beneficiaria de ventilação com anestésico volátil e, principalmente, do uso de lavado brônquico para retirada de tampões de secreção.

REFERÊNCIAS

1. II Consenso Brasileiro no Manejo da Asma. *J Pneumol* 1998;24:173-276.
2. Fraser RS, Colman N, Muller NL, Paré PD. Asthma. In: _____. *Fraser and Paré's diagnosis of diseases of the chest*. 4th ed. Philadelphia: W.B. Saunders, 1999;2077-166.
3. Thompson HT, Pryor WJ, Hill L. Bronchial lavage in the treatment of obstructive lung disease. *Thorax* 1966;21:557-9.
4. Shridharani M, Maxson R. Pulmonary lavage in a patient in status asthmaticus receiving mechanical ventilation: a case report. *Ann Allergy* 1982;49:156-8.
5. Millman M, Goodman AH, Goldstein IM, Millman FM, Van Campen SS. Status asthmaticus: use of acetylcysteine during bronchoscopy and lavage to remove mucous plugs. *Ann Allergy* 1983;50:85-93.
6. Henke CA, Hertz M, Gustafson P. Combined bronchoscopy and mucolytic therapy for patients with severe refractory status asthmaticus on mechanical ventilation: a case report and review of the literature. *Crit Care Med* 1994;22:1880-3.
7. Durward A, Forte V, Shemie SD. Resolution of mucus plugging and atelectasis after intratracheal rDNase therapy in a mechanically ventilated child with refractory status asthmaticus. *Crit Care Med* 2000;28:560-2.
8. Lang DM, Simon RA, Mathison DA, Timms RM, Stevenson DD. Safety and possible efficacy of fiberoptic bronchoscopy with lavage in the management of refractory asthma with mucous impaction. *Ann Allergy* 1991;67:324-30.
9. Djukanovic R, Wilson JW, Lai CK, Holgate ST, Howarth PH. The safety aspects of fiberoptic bronchoscopy, bronchoalveolar lavage, and endobronchial biopsy in asthma. *Am Rev Respir Dis* 1991;143:772-7.
10. Benumof JL. Respiratory physiology and respiratory function during anesthesia. In: Miller RD. *Anesthesia*. 3rd ed. New York: Churchill Livingstone, 1990;505-50.
11. Padkin AJ, Baigel G, Morgan GA. Halothane treatment of severe asthma to avoid mechanical ventilation. *Anaesthesia* 1997;52:994-7.
12. Rosseel P, Lauwers LF, Baute L. Halothane treatment in life-threatening asthma. *Int Care Med* 1985;11:241-6.
13. O'Rourke PP, Crone RK. Halothane in status asthmaticus. *Crit Care Med* 1982;10:341-3.
14. Marshall BE, Longnecker DE. Anestésicos gerais. In: Hardman JG, Limbird LE. *As bases farmacológicas da terapêutica*. 9^a ed. Rio de Janeiro: McGraw-Hill Interamericana, 1996;226-40.