RESIDÊNCIA PEDIÁTRICA

ARTIGO DE REVISÃO

Inflamação nas vias aéreas em crianças e adolescentes com asma

Airway inflammation in childhood asthma

Silvia de Sousa Campos Fernandes[1]; Cássio da Cunha Ibiapina[2]; Laura Maria de Lima Belisário Facury Lasmar[2]; Cristina Gonçalves Alvim[2]; Cláudia Ribeiro de Andrade[2]; Isabela Furtado de Mendonça Picinin[3]; Natalia Silva Champs[3]

Palavras-chave:
asma;
criança;
inflamação;
RANTES.

Resumo

Objetivo: Revisar a literatura sobre métodos que avaliem a inflamação nas vias aéreas em crianças com asma. **Métodos:** Pesquisa não sistemática realizada nas bases Medline e LILACS, nos últimos 20 anos, usando os descritores *asthma, childhood, nitric oxide, inflammation, induced sputum, exhaled breath condensate* e *CT scan*. **Resultados:** Os métodos compreendem os marcadores inflamatórios verificados no escarro induzido, como interleucinas, proteína catiônica eosinofílica, RANTES, o condensado do ar expirado, a fração exalada do óxido nítrico (FeNO) e a tomografia computadorizada de tórax. A tomografia permite avaliar o espessamento nas vias aéreas de grande e pequeno calibre, os marcadores inflamatórios do escarro induzido estão elevados na asma bem como aqueles do condensado do ar exalado. Níveis elevados do FeNO correlacionam-se com eosinófilos no escarro, hiperresponsividade brônquica e piora do controle da asma. Sua utilidade no manejo da asma tem sido extensamente investigada. **Conclusões:** A incorporação dos marcadores inflamatórios não invasivos na prática clínica talvez possa contribuir para um melhor controle da asma e, consequentemente, reduzir sua elevada e desnecessária morbidade.

Keywords:
asthma;
child;
inflammation;
RANTES.

Abstract

Objective: To review literature about methods that evaluate airway inflammation in childhood asthma. **Methods:** A non systematic review was conducted using Medline, LILACS and Highwire in the last twenty years, using *asthma, childhood, nitric oxide, induced sputum, exhaled breath condensate, inflammation* and *CT scan* as descriptors. **Results:** Methods presented include thoracic computed tomography (CT scan), exhaled breath condensate, induced sputum to measurement of inflammatory markers as interleukins, cationic eosinophilic protein, RANTES and the fraction of nitric oxide in exhaled air (FeNO). CT scan allows evaluation of bronchial thickening and higher FeNO levels correlates with eosinophils in induced sputum, the degree of airway hyperresponsiveness and poor asthma control. FeNO utility has been extensively studied on asthma management. **Conclusions:** Non-invasive markers for the evaluation of inflammatory phenomena in clinical practice could contribute to a better improvement of asthma and consequently to the reduction of its high and unnecessary morbidity.

[1] Residente de Pneumologia Pediátrica do Hospital das Clínicas da Universidade Federal de Minas Gerais (HC-UFMG). Belo Horizonte, MG.
[2] Professor(a) Adjunto(a) de Grupo de Pneumologia Pediátrica do HC-UFMG.
[3] Pneumologista Pediátrica do HC-UFMG.

Correspondência: Cássio da Cunha Ibiapina
Departamento de Pediatria- Faculdade de Medicina - Universidade Federal Minas Gerais. Avenida Alfredo Balena, 190/Sala 4061. CEP: 30130-100. Belo Horizonte, MG.

INTRODUÇÃO

A inflamação crônica das vias aéreas tem papel central na fisiopatogenia da asma[1] e nas suas repercussões clínico-funcionais. Assim, para uma abordagem adequada dos pacientes, medidas que avaliem a inflamação são importantes.

Classicamente, a inflamação tem sido avaliada utilizando-se de métodos indiretos, não invasivos[1]. Dentre estes, destacam-se os escores clínicos, as medidas do pico do fluxo expiratório e a espirometria. No entanto, é sabido que são insuficientes para avaliar adequadamente a presença ou não de inflamação nas vias aéreas. O lavado broncoalveolar e a biópsia brônquica são métodos invasivos e, por este motivo, de pouca aplicabilidade clínica, ficando restritos ao âmbito das pesquisas.

Nos últimos anos, os pesquisadores têm buscado marcadores da atividade inflamatória empregando técnicas não invasivas, dentre elas o escarro induzido[2,3], o condensado do ar expirado[4], a fração exalada do óxido nítrico[5] e, recentemente, a tomografia de tórax de alta resolução[6].

A avaliação da fração exalada do óxido nítrico (FeNO) tem recebido grande interesse pela literatura por ser um marcador da inflamação eosinofílica e ser um método não invasivo, rápido e com boa aceitação dos pacientes[7-11].

A tomografia de tórax de alta resolução pode avaliar tanto o comprometimento das grandes e pequenas vias aéreas. O espessamento das paredes brônquicas, a acentuação das estruturas centrolobulares e o aprisionamento de ar podem ser avaliados com realização de um número reduzido de cortes tomográficos diminuindo a irradiação ao paciente[6,12].

O objetivo do presente estudo é revisar a literatura sobre os métodos que avaliam a inflamação das vias aéreas na asma na população pediátrica.

Escarro induzido

O escarro induzido, em pacientes asmáticos, foi utilizado pela primeira vez em 1992, quando foi adaptada a técnica utilizada para identificação do *Pneumocystis jiroveci* em pacientes infectados pelo vírus HIV[2].

Atualmente, a indução do escarro com solução salina hipertônica e seu subsequente processamento têm contribuído com informações sobre os eventos inflamatórios na asma. Estudos demonstram que os níveis de eosinófilos e da proteína catiônica eosinofílica que se relacionam com ativação dos eosinófilos estão aumentados no escarro induzido de pacientes asmáticos, lavado broncoalveolar e mucosa brônquica[13].

O recrutamento de eosinófilos do sangue periférico para as vias aéreas é controlado pela adesão de moléculas e as quimocinas.

As quimocinas são um grupo de citocinas quimiotáticas, que por sua vez são subdivididas em quatro famíias: XCL, CCL, CL e CX3CL. Membros da CCL participam da ativação de células T, secreção de RANTES, proteína quimiotática para monócitos, eotaxinas, várias delas quimiotáticas para eosinófilos, monócitos e linfócitos. Portanto, esses mediadores têm despertado interesse pela literatura acerca da inflamação alérgica[13,14].

Em estudo prospectivo foi verificada a relação entre a eotaxina-2 e asma em 21 pacientes adultos, com asma controlada em uso de corticóide inalado (CI), nove pacientes não controlados, comparando-os com 21 controles não asmáticos. Além disso, verificou-se o decréscimo nos níveis de eotaxina -2 e do número de eosinófilos no escarro e no sangue periférico naqueles pacientes que utilizaram corticóide sistêmico. Naqueles que utilizaram apenas o CI, os níveis de eotaxina -2 permaneceram elevados, possivelmente devido ao fato de que a maioria dos pacientes receberam doses baixas do CI (409± 40.1 µg de budesonida). Os autores sugerem que a analise da cultura das células do escarro é sensível para a detecção dos efeitos anti-inflamatórios das drogas e reforçam o papel da eotaxina -2 na fisiopatologia da asma[15,16].

Condensado do ar expirado

O condensado do ar expirado é um método não invasivo que avalia a inflamação nas vias aéreas de pacientes atópicos com e sem asma. A medida dos parâmetros inflamatórios das cavidades paranasais e nos brônquios pode fornecer informações sobre a padrão inflamatório e orientar quanto à necessidade de terapia anti-inflamatória, mesmo na ausência de sintomas clínicos[4,17].

O condensado do ar expirado (CAE) oral é coletado com um condensador que permite a coleta não invasiva dos componentes não gasosos do ar expirado. Os pacientes são solicitados a respirar normalmente, com frequência respiratória e volume corrente habitual, usando clipe nasal, por um período de 15 minutos. A temperatura de -10º C no interior da câmara de condensação possibilita o congelamento imediato da amostra, que é armazenada a -70º C até que a análise seja realizada[4,17].

Profita et al.[17] estudaram os valores do pH e da interleucina 5 no CAE de crianças alérgicas. Os autores verificaram que os níveis do pH no CAE foram significativamente menores nas crianças com dermatite atópica e asma quando comparados com crianças saudáveis. Além disso, relataram que os níveis do pH eram ainda menores nos pacientes com asma intermitente em relação àqueles com dermatite atópica. Ao comparar os pacientes com asma com as crianças com rinite alérgica, os autores observaram que o pH foi inferior nos asmáticos. Finalmente, a interleucina 5 foi maior nos pacientes alérgicos do que nos controles, especialmente naqueles com asma moderada.

Óxido nítrico

O óxido nítrico é um marcador da inflamação eosinofílica das vias aéreas, cuja utilidade no manejo dos pacientes com asma brônquica tem sido investigada. Ele está elevado na asma e a intensidade do seu aumento está relacionada com o nível de inflamação nas vias aéreas, quantidade de eosinófilos no escarro, grau de hiperresponsividade brônquica e piora do controle da doença[18].

A medida da fração do óxido nítrico exalado (FeNO) pode ser obtida por métodos sensíveis, práticos, seguros, fornecendo resultados instantâneos.

O campo de pesquisas da FeNO tem desenvolvido acentuadamente nos últimos 15 anos. Em 2005, a *American Thoracic Society (ATS)* e a *European Respiratory Society (ERS)* estabeleceram as diretrizes mais atuais sobre a realização da medida da FeNO. No documento, a ATS e a ERS estabeleceram as especificações dos equipamentos, a padronização da medida e os fatores que interferem na sua obtenção para auxiliar na interpretação dos resultados e aplicabilidade da FeNO[18].

A medida FeNO pode ser realizada por meio da quimiluminescência, método que constitui na contagem do número de fótons emitidos no retorno ao estado estável das moléculas de NO produzidas pela reação do NO em presença de excesso de ozônio (O_3); o sinal luminoso medido é proporcional à concentração de NO[19]. Recentemente, o método eletroquímico foi desenvolvido, o que facilitou a medida por meio de equipamentos portáteis que podem ser usados até mesmo no domicílio dos pacientes.

Por ser não invasiva, reprodutível, reduzir-se com o tratamento, tem sido estudada quanto à aplicabilidade no diagnóstico da asma, no monitoramento do controle da inflamação, na verificação da adesão ao tratamento, na detecção de pacientes com alterações subclínicas, e na identificação de pacientes sob risco de exacerbação[20-23].

Malmberg et al. [24-25] mostraram que a FeNO é superior quando comparada com as provas de função pulmonar na identificação de pré escolares com provável asma. De forma complementar, Jentzsch et al.[26] verificaram que a FeNO foi superior nas crianças atópicas com asma persistente quando comparadas com aquelas não atópicas com asma persistente, a despeito da normalidade clínica e espirométrica apresentada pelos paciente. Trabalhos têm demonstrado a superioridade da fração exalada do óxido nítrico e das medidas do escarro induzido comparados à espirometria e do pico do fluxo expiratório no diagnóstico da asma[27-30].

A medida da FeNO é relativamente recente, o custo dos equipamentos necessários para sua obtenção é elevado e a literatura ainda está inconclusiva em relação às vantagens da sua utilização no manejo dos pacientes.

Tomografia Computadorizada

Estudo conduzido por Lee et al.[31] avaliou as anormalidades nas vias aéreas de grande e pequeno calibre utilizando a tomografia computadorizada de tórax de alta resolução em 40 pacientes com asma aguda, sendo 16 com episódio grave, além de 16 controles. Os participantes foram reavaliados após tratamento com corticoide inalatório administrado por mais de seis meses. Acentuação das estruturas centrolobulares foi observada em 36% dos pacientes com asma leve, 70% daqueles com asma moderada a grave e em 100% dos asmáticos que haviam apresentado episódio de asma aguda grave. Por outro lado, não foi observada diferença estatisticamente significativa entre a espessura das paredes brônquicas e no aprisionamento de ar nos pacientes com asma aguda grave comparado com os outros pacientes. Esses achados sugerem que anormalidades extensas nas vias aéreas de pequeno calibre podem estar associadas a episódio de asma aguda grave e que essas anormalidades são parcialmente reversíveis após o controle satisfatório dos sintomas.

CONSIDERAÇÕES FINAIS

Avaliar se um paciente com asma está controlado, especialmente quanto à inflamação nas vias aéreas não é fácil. A avaliação clínica e funcional são insuficientes. O advento de métodos que permitem acessar de forma não invasiva a inflamação tem proporcionado melhor compreensão da complexa fisiopatologia da doença e abre a perspectiva de otimizar a avaliação dos pacientes.

A tomografia computadorizada com cortes finos, a medida da FeNO, a avaliação dos marcadores inflamatórios no escarro induzido e no condensado do ar expirado podem facilitar a avaliação da retirada do medicamento, da adesão, bem como na detecção precoce da perda de controle da asma e exacerbações.

A possibilidade de incorporação destas medidas, não invasivas, na prática clínica poderá contribuir para o melhor controle da asma e consequente redução de sua elevada e desnecessária morbidade. Ademais, é possível que os custos advindos da aquisição dos equipamentos necessários para acessar os marcadores não invasivos de inflamação, ao longo do tempo, sejam compensados com a melhora do controle da asma. No entanto, mais estudos que avaliem esse aspecto precisam ser realizados.

REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. GINA. Global strategy for asthma management and prevention. Bethesda: NIH, 2007.
2. Pin I, Gibson PG, Kolendowicz R, Girgis-Gabardo A, Denburg JA, Hargreave FE, et al. Use of induced sputum cell counts to investigate airway inflammation in asthma. Thorax. 1992;47(1):25-9.
3. Yoo Y, Koh Y, Kang H, Yu J, Nah KM, Kim Ck. Sputum eosinophil counts and eosinophil cationic protein levels in cough-variant asthma in classic asthma, and their realtionships to airway hypersensitivity or maximal airway response to. Allergy. 2004;59:1055-62.
4. Corradi M, Zinelli C, Caffarelli C. Exhaled breath biomarkers in asthmatic children. Inflam Allergy Drug Targets. 2007;6(3):150-9.
5. Karinitov SA, Yates D, Springall DR, Buttery L, PolaK J, Robbins RA, Barnes PJ. Exaled nitric oxide is increased in asthma. Chest. 1995;107(Suppl 3):156S-7S.
6. Lee YM, Park JS, Hwang JH, Park SW, Uh ST, Kim YH, et al. Hihg –Resolution CT findings in patients with near-fatal asthma: comparison of patients with mild-to-severe asthma and normal control subjects and changes in airway abnormalities following steroid treatment. Chest. 2004;126:1840-8.
7. Ripp-Beck J, Griese M, Arenz S, Koring C, Pasqualoni B, Bufler P. Changes of exhaled nitric oxide during steroid treatment of childhood asthma. Eur Respir J. 2002;19:1015-9.
8. Dostsch J, Demirakca S, Terbrack HG, Huls G, Rascher W, Kuhl PG. Airway nitric oxide in asthmatic children and patients with cystic fibrosis. Eur Resp J. 1996;9:2537-40.

9. Massaro AF, Gaston B, Kita D, Fanta C, Stamler JS, Drazen JM. Expired nitric oxide levels during treatment of acute asthma. Am J Respir Crit Care Med. 1995;152(2):800-3.
10. Karanitov SA, Yates D, Robbins RA, Logan-Sinclair R, Shinebourne EA, Barnes PJ. Incresead nitric oxide in exhaled air of asthmatic patients. Lancet. 1994;343:133-5.
11. Persson MG, Zetterstrom O, Agrenius V, Ihre E, Gustafsson LE. Single breath nitric oxide measurements in asthmatic patients and smokers. Lancet. 1994;343:146-7.
12. Brenner DJ, Hall EJ. Computed Tomography – An Increasing Source of radiation exposure. N Engl J Med. 2007;357:227-84.
13. Zlotnik A, Yoshie O. Chemokines: a new classification system and their role in immunity. Immunity. 2000;12:121-7.
14. Teran LM. CCL chemokines and asthma. Immunol Today. 2000;21:235-42.
15. Rojas–Ramos E, Avalos AF, Perz-Fernandes L, Cuevas–Schacht F, Valencia–Maqueda E, Teran LM. Role of the chemockines RANTES, monocyte chemotatic proteins-3 and -4, and eotaxins-1 and -2 in chidhood asthma. Eur Respir J. 2003;22:310-6.
16. Cloutier MM. Neutrophils or eosinophils in young children with recurrent wheezing. Which comes first? [editorial]. Chest. 2002;122:761-7.
17. Profita M, La Grutta S, Carpagnano E, Riccobono L, Di Giorgi R, Bonanno A, et al. Noninvasive methods for the detection of upper and lower airway inflamation in atopic children. J Allergy Clin Immunol. 2006;118(5):1068-74.
18. ATS/ERS Recommendations for Standardized Procedures for the Online and Offline Measurement of Exhaled Lower Respiratory Nitric Oxide and Nasal Nitric Oxide, 2005. Am J Respir Crit Care Med. 2005;171:912-30.
19. Baraldi E, de Jongste JC, and ERS/ATS Task Force. Measurement of exhaled nitric oxide in children. Eur Respir J. 2002;20:223-37.
20. Piacentini GL, Bodini A, Costella S, Vicentini L, Mazzi P, Speradio S, et al. Exhaled nitric oxide and eosinophil markers of inflammation in asthmatic children. Eur Respir J. 1999;13:1386-90.
21. Beck- Ripp J, Griese M, Arenz S, Korig C, Pasqualoni B, Buffer P. Changes of exhaled nitric oxide during steroid treatment of childhood asthma. Eur Respir J. 2002;19:1015-9.
22. Buchvald F, Eiberg H, Bisgaard H. Heterogeneity of FeNO response to inhaled steroid in asthmatic children. Clin Exp Allergy. 2003;33:1735-40.
23. Pijnenburg MW, Bakker EM, Lever S, Hop WC, de Jongste JC. High fractional concentration of nitric oxide in exhaled air despite steroid treatment in asthmatic children. Clin Exp Allergy. 2005;35:920-5.
24. De Jongste JC. Surrogate markers of airway inflammation: inflammometry in paediatric respiratory medicine. Paediat Respir Review. 2000;1(4):354-60.
25. Malmberg LP, Pelkonen AS, Haahtela T, Turpeinen M. Exhaled nitric oxide rather than lung function distinguishes preschool children with probable asthma. Thorax 2003;58:494-9.
26. Jentzsch NS**,** Le Bourgeois M, de Blic J, Scheinmann P, Waernessyckle S, Camargos PA . Óxido nítrico em criança com asma persistente. J Pediatr (Rio J) 2006;82:193-6.
27. Kharitonov SA, Gonio F, Meah S, Barnes PJ. Reproducibility of exhaled nitric oxide in healthy and asthmatic adults and children. Eur Respir J. 2003;21:433-8.
28. Smith AD, Cowan JO, Brassett KP, Herbison GP, Taylor DR. Use of Exhaled Nitric Oxide Measurements to Guide Treatment in Chronic Asthma. N Engl J Med. 2005;352:2163-73.
29. Zacharasiewicz A, Wilson N, Lex C, Erin EM, Li AM, Hansel T, et al. Clinical Use of Noninvasive Measurements of Airway Inflammation in Steroid Reduction in Children. Am J Respir Crit Care Med. 2005;171(10):1077-82.
30. Pijnenburg MW, Hofhuis W, Hop WC, De Jongste JC. Exhaled nitric oxide predicts asthma relapse in children with clinical asthma remission. Thorax. 2005;60:215-8.
31. Lee YM, Park JS, Hwang JH, Park SW, Uh ST, Kim YH, et al. High-resolution CT findings in patients with near-fatal asthma: comparison of patients with mild-to-severe asthma and normal control subjects and changes in airway abnormalities following steroid treatment. Chest. 2004;126(6):1840-8.