



Fenotipos de sibilância em idade pré-escolar. Factores de risco para persistência, orientações para o diagnóstico e utilidade clínica

Isabel Sampaio¹, Carolina Constant¹, Ricardo M. Fernandes¹, Teresa Bandeira^{1,2}, José Costa Trindade^{1,3}

1 - Serviço de Pediatria, Departamento da Criança e da Família, Hospital de Santa Maria, Centro Hospitalar de Lisboa Norte
2 - Unidade de Pneumologia, Departamento da Criança e da Família, Hospital de Santa Maria, Centro Hospitalar de Lisboa Norte
3 - Clínica Universitária de Pediatria, Faculdade de Medicina da Universidade de Lisboa

Resumo

A asma e a sibilância recorrente, nas suas diferentes expressões fenotípicas, estão entre as patologias mais comuns em idade escolar, mas também entre as mais difíceis de abordar pela escassez de sintomatologia, que pode traduzir diferentes diagnósticos e sobretudo diferentes prognósticos. Nas últimas décadas assistiu-se a uma grande evolução do conhecimento, resultado em grande parte de estudos longitudinais, como o de Tucson, que permitiram a separação de diferentes fenotipos de sibilância e a melhor compreensão dos diversos factores envolvidos: genéticos, ambientais e de desenvolvimento pulmonar e das vias aéreas. Apesar da melhor caracterização fenotípica, a abordagem diagnóstica e terapêutica da sibilância em idade pré-escolar mantém-se difícil, sobretudo na aplicação individual do conhecimento. Trata-se duma entidade heterogénea, cujo prognóstico a longo prazo varia desde a recuperação total, na maior parte dos casos, até ao diagnóstico de asma ou perturbação irreversível da função pulmonar. Neste artigo revêem-se a epidemiologia da sibilância em idade pré-escolar, os fenotipos mais frequentemente utilizados e factores de risco, e enuncia-se a problemática da abordagem diagnóstica no doente individual. Neste grupo etário, a *sibilância recorrente ou persistente* associada a atopia e com evolução para asma e a *sibilância precoce, transitória* associada a infecções virais, são as formas mais frequentes de apresentação e esta é a classificação fenotípica que parece emergir com maior relevância na orientação terapêutica e prognóstica.

Palavras chave: asma, sibilância, pré-escolar

Acta Pediatr Port 2010;41(5):222-9

Wheezing phenotypes in preschool children: risk factors and relevance for clinical diagnosis

Abstract

Asthma and other wheezing disorders are very common in preschool children and its approach is difficult due to the paucity

of symptoms implying different causes and different prognosis. Over the last decades, findings from prospective cohort studies such as the Tucson Children's Respiratory Study have improved our understanding of this frequent disorder. These large cohorts helped identify different wheezing phenotypes, and led to a better understanding of the interplay between genetic, environmental and developmental factors. In spite of that, uncertainty still persists regarding diagnosis and treatment of wheezing in preschool children, especially when applying current knowledge to individual children. Long-term prognosis varies from complete recovery in most cases, to asthma or permanent lung function impairment. Here we review the epidemiology of wheezing in preschool children, the different phenotypes and risk factors, and the difficulties of its diagnostic approach. The most frequent causes of wheezing in preschool children include recurrent or persistent wheezing with atopy and progression to asthma, and transient wheezing related to viral infections. This seems to be the most useful classification of wheezing phenotypes.

Keywords: asthma, wheezing, preschool children

Acta Pediatr Port 2010;41(5):222-9

Introdução

A asma e a doença sibilante estão entre as doenças mais frequentes em Pediatria.¹ Compreender a participação relativa de factores genéticos, ambientais e do desenvolvimento pulmonar é fundamental para o estabelecimento de critérios que permitam prever e prevenir os episódios de sibilância e a perda funcional respiratória associada.¹

Diferenças anatómicas e funcionais, como o menor calibre e elasticidade das vias aéreas, fazem com que a sibilância seja um sintoma comum em idade pediátrica. Até aos 6 anos, metade das crianças tiveram pelo menos um episódio.² É frequentemente um sintoma transitório e 60% das crianças de

Recebido: 26.06.2010

Aceite: 18.11.2010

Correspondência:

Isabel Sampaio
Rua Cidade Rabat nº 52 5º Esq.
1500 Lisboa Portugal
i_sampaio@yahoo.com

idade pré-escolar que sibilam deixam de ter queixas em idade escolar.³ No entanto, o início precoce dos episódios de sibilância está associado a uma maior deterioração funcional respiratória e à persistência de sintomas na idade adulta.^{4,5}

Deste modo, trata-se duma entidade heterogênea, cujo prognóstico a longo prazo varia da recuperação total, na maior parte dos casos, à evolução para asma e perturbação da função pulmonar.⁶ Na idade pré-escolar, a definição de asma e de asma grave não são inequívocas,⁷ pelo que excluir outros diagnósticos (Quadros I e II) e reunir a informação que suporte o diagnóstico de asma é provavelmente o mais importante, mas também o mais difícil.⁸ A identificação das crianças com sibilância que vão evoluir para asma poderá possibilitar o desenvolvimento de estratégias de intervenção precoce, e alterar o curso da doença. Assim, a compreensão dos factores genéticos e ambientais envolvidos na sua patologia é essencial na prevenção de episódios recorrentes e do compromisso do crescimento das vias aéreas.^{9,10}

Resultados de estudos epidemiológicos têm demonstrado a evidência da relação entre acontecimentos *in utero* e nos primeiros anos de vida e a doença pulmonar obstrutiva crónica (DPOC).¹¹ Entre os factores com repercussão inequívoca na função respiratória, no crescimento alveolar e na reactividade brônquica, incluem-se: o peso ao nascer e outros determinantes pré e pós natais (nutrição, hipóxia, hiperóxia, amniocentese, fármacos e exposição ao fumo do tabaco).¹²⁻¹⁴ Estes factores são modulados pelas infecções respiratórias pós-natais precoces, que actuam no desenvolvimento das vias aéreas e na maturação do sistema imunitário com resultados variáveis, dependendo da janela temporal em que actuam e da gravidade da exposição.^{15,16} Os estudos longitudinais de crescimento pulmonar e das vias aéreas demonstram que os valores da função pulmonar evoluem, em cada indivíduo, respeitando canais próprios, à semelhança do que acontece com o crescimento somático, introduzindo o conceito de *tracking* ou encarreiramento da função respiratória.¹⁷

Quadro I – Diagnóstico diferencial de sibilância recorrente em idade pré escolar^{8,54}

Causas comuns
Asma e atopia
Sibilância recorrente transitória desencadeada por vírus
Doença de refluxo gastroesofágico
Hipertrofia do tecido linfóide/ síndrome apneia obstrutiva do sono
Outras causas
Displasia broncopulmonar
Aspiração de corpo estranho
Bronquiolite obliterante
Anomalia vascular congénita
Insuficiência cardíaca congestiva
Fibrose quística
Imunodeficiência primária
Compressão brônquica extrínseca (ex. Tuberculose mediastino-pulmonar, neoplasia)
Anomalia estrutural congénita (traqueomalácia, broncomalácia)

Dadas a prevalência da sibilância em idade pré-escolar, a evidência de risco de evolução para asma e DPOC e a enorme quantidade de informação existente, os autores consideraram útil efectuar uma revisão da literatura mais recente, que auxilie o clínico que diariamente tem de tomar decisões diagnósticas e terapêuticas no lactente, e na criança sibilante. Com este artigo pretende-se rever a epidemiologia da sibilância em idade pré-escolar, os fenotipos e os factores que influenciam a incidência e a prevalência ao longo da infância.

Pesquisaram-se as fontes MEDLINE, Cochrane Library e Guideline.gov utilizando como termos: “wheezing”, “asthma”, “preschool”, “infant”. Utilizaram-se igualmente referências conhecidas dos autores. Seleccionaram-se manualmente, por consenso, os artigos mais relevantes, dando preferência a normas de orientação clínica (*guidelines*) e revisões sistemáticas recentes. Os artigos obtidos foram avaliados criticamente de forma sumária.

Fenotipos de sibilância na idade pré-escolar e factores de risco para asma

Nos últimos 30 anos, muito do contributo para o conhecimento da sibilância na criança derivou da realização de estudos longitudinais com medição de diferentes variáveis clínicas e bio-fisiológicas. Estes estudos permitiram a separação entre diferentes fenotipos de sibilância, que se sobrepõem ao longo da primeira década de vida, mas que também emergem como marcadores de evolução e que coincidem, naturalmente, com os factores associados a asma e DPOC.^{11,18} Os factores que adquirem particular consistência, pela forma como se associam com a sintomatologia, e que são determinantes na velocidade de declínio da função respiratória, são as infecções respiratórias virais precoces, a atopia, o tabagismo, os níveis precoces de função respiratória e a hiperreactividade brônquica (HRB).^{4-6,20,21,26-28}

Em idade pediátrica conhecem-se quatro principais estudos longitudinais com início neonatal: Tucson^{4,19}, Melbourne⁵, Perth^{20,21} e Bristol¹⁸. Estes estudos definem entre três a seis fenotipos, de acordo com a evolução temporal e a persistência dos sintomas.

No estudo longitudinal de Tucson definiram-se três fenotipos de sibilância (Quadro III):^{2,3} *sibilância persistente* (que ocorre com infecções respiratórias inferiores, de início antes dos três anos e persistência aos seis anos de idade); *sibilância de início tardio* (sibilância ausente nas infecções respiratórias baixas antes dos três anos, mas presente aos seis anos); e *sibi-*

Quadro III – Fenotipos de sibilância recorrente identificados no estudo de Tucson^{2,3}

	N (%)	Episódios de sibilância aos 3 anos	Episódios de sibilância aos 6 anos
Normal	425 (51)	-	-
Sibilância transitória	164 (20)	+	-
Sibilância persistente	124 (15)	+	+
Sibilância de início tardio	113 (14)	-	+

Quadro II – Sintomas e sinais sugestivos de diagnósticos diferenciais de sibilância recorrente^{54,55}

Dados clínicos sugestivos de Atopia	Dados clínicos sugestivos de Tuberculose mediastinopulmonar
<ul style="list-style-type: none"> • Familiar em primeiro grau com atopia • Antecedentes pessoais de dermatite atópica, rinite ou conjuntivite alérgica, alergia alimentar • Sintomas episódicos, não associados a sintomas respiratórios superiores • Xerose cutânea, palidez mucosa nasal, hipertrofia dos cornetos • Boa resposta aos broncodilatadores 	<ul style="list-style-type: none"> • Febre, perda de peso • História de contacto • Auscultação pulmonar: assimetrias do murmúrio vesicular, sibilância fixa, monofónica • Sintomas persistentes, sem resposta aos broncodilatadores
Dados clínicos sugestivos de Doença de refluxo gastroesofágico/ Patologia esofágica/ Anomalias da deglutição	Dados clínicos sugestivos de Malformação congénita (doença estrutural brônquica, compressão extrínseca por anel vascular)
<ul style="list-style-type: none"> • Agravamento dos sintomas durante ou após as refeições e em decúbito • Choro com as refeições; regurgitação frequente • Tosse, engasgamento com as refeições • Ausência de resposta a terapêutica broncodilatadora e anti-inflamatória 	<ul style="list-style-type: none"> • Sintomas presentes desde o primeiro dia de vida • Sintomas persistentes • Sibilância associada às mudanças de posição • Sibilância associada à flexão cervical, aliviada pela extensão (anel vascular)
Dados clínicos sugestivos de Hipertrofia tecido linfoide/ SAOS	Dados clínicos sugestivos de Imunodeficiência Primária
<ul style="list-style-type: none"> • Roncopatia com períodos de apneia, sudorese nocturna, sono agitado, sonolência diurna • Infecções respiratórias superiores de repetição, surdez • Obstrução nasal, dismorfias crânio-faciais, hipertrofia amigdalina 	<ul style="list-style-type: none"> • > de 8 Otites médias agudas/ 1 ano • > de 2 sinusites/ 1 ano • > de 2 pneumonias/ 1 ano • > de 2 infecções hematogéneas • Toma de antibióticos prolongada (> 2 meses / ano) • Má progressão estaturponderal • Abscessos recorrentes (pele e órgãos) • Candidíase muco-cutânea persistente (> 1 ano de idade) • Necessidade de antibioterapia ev • História familiar de imunodeficiência primária
Dados clínicos que sugerem Displasia Broncopulmonar	Dados clínicos sugestivos de Fibrose Quística
<ul style="list-style-type: none"> • Prematuridade • Síndrome de dificuldade respiratória no período neonatal com VM e necessidade de oxigénio suplementar às 36 semanas pós-concepcionais ou durante mais de 28 dias 	<ul style="list-style-type: none"> • Infecções respiratórias recorrentes • Má progressão ponderal, Esteatorreia, Ileus meconial • EO hipocratismo digital; polipose nasal
Dados clínicos sugestivos de Aspiração de Corpo estranho	Dados clínicos sugestivos de Doença cardíaca
<ul style="list-style-type: none"> • Idade 8 meses-4 anos • Início súbito dos sintomas • Sintomas persistentes, sem resposta aos broncodilatadores • Auscultação pulmonar: assimetrias do murmúrio vesicular, sibilância fixa, monofónica 	<ul style="list-style-type: none"> • Sopro cardíaco, cianose, cardiomegalia • Má progressão estatur ponderal
Dados clínicos sugestivos de Bronquiolite Obliterante	
<ul style="list-style-type: none"> • Tosse produtiva, taquipneia e sibilância persistentes • Má progressão ponderal • Antecedentes de infecção respiratória baixa grave, habitualmente com internamento 	

lância precoce transitória (sibilância associada a infecções precocemente, mas sem sibilância aos 6 anos).¹⁹

Este estudo teve como objectivo principal a identificação precoce de factores de risco para infecção respiratória baixa (IRB) e sibilância. Um grupo de 1246 recém-nascidos foi recrutado ao longo de um período de quatro anos (1980-1984) e acompanhado com vigilância clínica em situação de doença aguda, numa base comunitária não hospitalar.¹⁹ O desenho do estudo com avaliação funcional respiratória, estudos imunológicos e de alergia pré-mórbidos, e dados exaustivos no que respeita a

diagnóstico virológico e serológico das infecções, permitiu conclusões que se mantêm robustas passados 22 anos.^{4,6} Aos seis anos de idade cerca de metade das crianças tinham apresentado pelo menos um episódio de sibilância (Figura 1).

Foi estabelecida a associação entre *sibilância transitória de início precoce* e a alteração dos valores de função respiratória prévios ao primeiro episódio de sibilância, a prematuridade, a restrição de crescimento intra-uterino (RCIU), o sexo masculino e a exposição ao fumo do tabaco (pré e pós-natal).² Os episódios de sibilância são caracteristicamente precedidos por

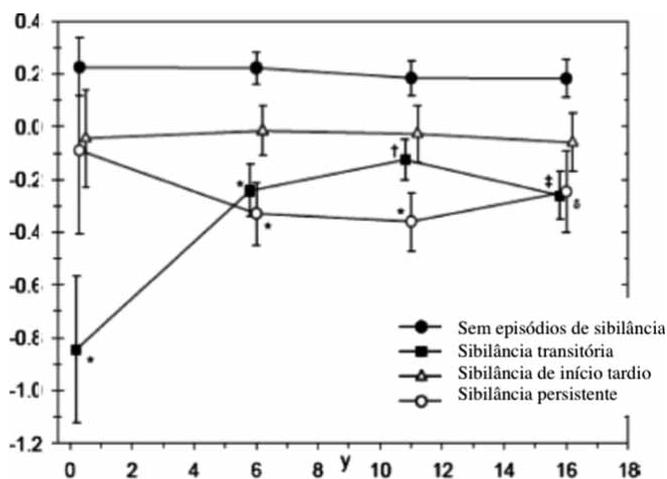


Figura 1 – Evolução longitudinal da função respiratória consoante o fenótipo no estudo de Tucson^{2,3}

pródromos infecciosos de coriza, obstrução nasal e rinorreia. Factores susceptíveis de aumentar o contacto com vírus respiratórios - frequência de infantário ou creche, convivência com irmãos mais velhos e sazonalidade – associaram-se igualmente a este fenótipo.²

Nas crianças com *sibilância persistente*, o número de crises foi superior aos ocorridos nas crianças com sibilância transitória. Apresentavam no início do estudo valores mais elevados de função respiratória (Figura 1) e demonstraram a existência de sensibilização alérgica. A exposição ao fumo do tabaco constituiu factor de risco em ambos os grupos, mas a história de asma materna, rinite não associada a vírus e eczema foram mais frequentes neste grupo.²

Na *sibilância tardia* os sintomas eram episódicos e persistiram para além da idade escolar, associando-se à presença de atopia. Não houve associação entre este fenótipo e alteração da função respiratória (Figura 1).²

Os resultados de outros estudos longitudinais com início pré-natal realçam a complexidade da caracterização fenotípica. No estudo de Bristol - *Avon Longitudinal Study of Parents and Children* (ALSPAC), o maior risco para atopia, entre os sete e os nove anos de idade, foi observado nas crianças que iniciaram sibilância após os 18 meses.¹⁸

No estudo de Perth,^{20,21} de dimensões muito inferiores à de Tucson ou de Bristol, foi avaliada a função respiratória com um mês de idade (débito máximo ao nível da capacidade residual funcional - VmaxFRC), que foi relacionada com a persistência de sintomas de sibilância aos quatro e aos onze anos de idade. A redução da função respiratória no primeiro mês de vida associou-se com a persistência dos sintomas de sibilância, de forma independentemente da presença de atopia ou hiperreactividade brônquica.²⁰ Adicionalmente, estudou a HRB de forma sistemática durante o primeiro ano de vida e aos quatro e onze anos.²¹ Os resultados sugerem que a HRB diagnosticada entre os seis e os doze meses é um marcador independente de evolução para asma.²¹ Os factores associados com a persistência de HRB foram estabelecidos como factores de risco para asma e incluíram doença respiratória pre-

coce, asma parental e atopia na criança.²¹ No entanto, a evidência que relaciona a HRB e a evolução para asma é inconsistente e há estudos anteriores com resultados díspares.²²⁻²⁴

O estudo de Melbourne⁵ iniciado em 1964 é o estudo populacional longitudinal comunitário mais longo que se conhece. O estudo foi desenhado com o objectivo de conhecer a prevalência e a evolução da asma e do que os autores chamaram de “bronquite sibilante”. Este estudo mostrou que, desde o recrutamento até aos 35 anos de idade, os padrões clínicos de asma e de doença sibilante manifestados na infância se mantêm inalterados, e que a presença de doença grave aos sete anos torna mais provável a persistência de sintomas na idade adulta. De igual modo, a função respiratória manteve evolução em canais fixos, e a presença de obstrução das vias aéreas na idade adulta, associou-se com a gravidade dos sintomas aos 7 anos. Este fenómeno é actualmente denominado de *tracking* ou *encarreamento*, pressupõe que após uma perda de função inicial nos primeiros anos de vida, a função respiratória evolui num mesmo canal sem capacidade de melhoria ou recuperação podendo no entanto agravar mediante insultos externos graves.¹⁷

O estudo alemão *German Multicentre Allergy Study* (MAS) incidiu a sua atenção na evolução para a asma de um grupo de crianças com risco atópico estudado longitudinalmente.²⁵ A sua distinção de sibilância em seis fenótipos é confusa e faz sobressair a heterogeneidade da sibilância em idade pré-escolar, mas não auxilia no estabelecimento de critérios que constituam marcadores inequívocos de evolução para asma.

A amostra de Dunedin, Nova Zelândia (Sears et al., 2003), consistiu no acompanhamento de 660 pessoas com idades compreendidas entre os nove e os 26 anos.¹⁷ Os dados demonstram de forma clara o “encarreamento” da função respiratória ao longo deste período, sobretudo nos rapazes. Este “encarreamento” da função respiratória ao longo do tempo, medida através do FEV₁ e da razão FEV₁/FVC, foi mais uma vez replicado pelo estudo CAMP (*The Childhood Asthma Management Program Research Group*, 2000) que, embora tendo sido desenhado para demonstração de eficácia terapêutica, tinha como um dos desfechos primários, a medição de função respiratória e da reactividade brônquica.

Os estudos mais recentes incidem muito particularmente na determinação da função respiratória, relacionando-a com factores familiares, ambientais e constitucionais, sobretudo tabagismo, infecções virais, atopia, polimorfismos genéticos e peso ao nascer^{6,10,29}. A HRB sobressai como um marcador de evolução para asma, de forma independente da atopia, embora esta tenha sido mais frequente nos doentes com diagnóstico de asma. O género feminino constitui um factor de risco para o diagnóstico tardio de asma.²⁶ Os grupos de asma apresentam valores de FEV₁/FVC inferiores aos grupos sem asma, ou com asma inactiva.^{26,27} O tabagismo activo tem um valor altamente preditivo para o diagnóstico de asma e associa-se igualmente a dispneia e sibilância.^{10,15}

No *Manchester Asthma and Allergy Study Group*, um estudo prospectivo com recrutamento pré-natal e determinações seriadas da função respiratória (resistência específica - sRaw aos três e aos cinco anos) verificou-se que as crianças com sintomas per-

sistentes aos cinco anos (sibilância persistente) tinham valores diminuídos da função respiratória aos três anos, o que pode significar que a função respiratória aos 3 anos pode ajudar a identificar o grupo de crianças em que os sintomas vão persistir e que podem beneficiar de seguimento e intervenções terapêuticas.²⁷

Delacourt e colaboradores²⁶ estudaram a relação entre a HRB e a deterioração progressiva da função respiratória numa *coorte* de 129 crianças entre os onze e os 24 meses, com mais de três episódios de sibilância e com seguimento até aos nove anos de idade.²⁶ O grau de HRB aos nove anos associou-se à clínica nesta idade, alterações da função respiratória e história de atopia nos pais. Observou-se uma associação entre HRB persistente e perda da função respiratória.²⁶ Os dois parâmetros de função respiratória utilizados para caracterizar a obstrução foram a resistência específica (sRaw) e a razão entre volume forçado expirado no primeiro segundo e a capacidade vital forçada (FEV₁/FVC), verificando-se que os valores aos nove anos eram influenciados pela expressão clínica aos cinco, mas não aos nove anos de idade.²⁶ O mesmo se verificou com o débito máximo ao nível da capacidade residual funcional (VmaxFRC) aos 16 meses de idade.²⁶ Os valores de sRaw demonstraram ser significativamente diferentes entre os grupos com sintomas e assintomáticos aos cinco anos, diferença que se mantinha com o crescimento. Deste modo, concluíram de forma sobreponível ao estudo de Tucson e com os dados do *Manchester Asthma and Allergy Study Group*, que a sibilância persistente constitui ou traduz um risco para perda funcional respiratória evidente já aos cinco anos de idade e que pode ser irreversível a partir daí. Neste estudo a persistência de sintomas aos nove anos (64%) foi superior à encontrada na *coorte* de Tucson, (20% entre os oito e os onze anos de idade), facto atribuído a diferenças entre as populações recrutadas.

Saglani e colaboradores²⁸ demonstraram que as características histológicas encontradas nas biopsias brônquicas de adultos e crianças asmáticas com mais idade (espessamento da membrana basal e infiltrados eosinofílicos) desenvolvem-se na idade pré-escolar, em crianças com sibilância confirmada e documentada entre o ano e os três anos de idade. Infelizmente, apesar de uma boa caracterização clínica que evidenciou a associação entre as alterações histopatológicas e a sibilância, com e sem infecções, mas não com a sibilância apenas associada a infecções respiratórias, os autores não efectuaram estudos da função respiratória, o que impediu a relação histológica e fisiopatológica.²⁸

Destes estudos se depreende que a sibilância em idade pré-escolar resulta de uma complexa interacção entre factores ambientais e genéticos que se inicia ainda em período fetal e se manifesta nos primeiros anos de idade.²⁹ Os factores de predição, quer da etiologia, quer dos resultados, variam de acordo com o desenho do estudo, clínico, epidemiológico ou com a utilização de instrumentos de medida mais precisos. De qualquer forma existe um reconhecimento melhor da síndrome sibilância que permite uma melhor informação às famílias e janelas de oportunidade para prevenir ou tratar. Embora nenhuma destas amostras populacionais tenha sido acompanhada até à velhice, os valores de função respiratória e a hiperreactividade brônquica constituem marcadores consistentes de risco de evolução para DPOC.^{1,11,29}

A sistematização e caracterização dos fenótipos descritos conduziu a um melhor conhecimento acerca dos mecanismos da doença. No entanto, todos estes se baseiam essencialmente no tempo de persistência e idade de aparecimento da sibilância. Estes critérios temporais apresentam limitações importantes. A classificação fenotípica assim descrita só pode ser estabelecida retrospectivamente, o que limita a sua aplicabilidade clínica no doente individual. Os fenótipos não são exaustivos e muitos doentes individuais podem não se integrar nas categorias descritas ou mesmo alternar entre um fenotipo para outro.³⁰⁻³²

Numa tentativa de estabelecer uma classificação clínica com maior utilidade prática, Brand e colaboradores (*ERS Task Force*) sugerem a divisão em dois fenótipos, de acordo com o factor desencadeante de sibilância: a *sibilância episódica (viral)*, em que a ocorrência de sibilância é ocasional, frequentemente em associação com a evidência clínica de infecção respiratória viral, e está ausente entre os episódios; e a *sibilância desencadeada por múltiplos estímulos (multi-trigger)* com algumas exacerbações e com sintomatologia entre os episódios.³¹⁻³³ Apesar da utilidade clínica acrescida, quando reavaliados na sua aplicabilidade prática, estes padrões provaram ter pouca consistência ao longo de um período de um ano, o que reforça a impressão de que a decisão de explorar ou medicar a criança sibilante em idade pré-escolar depende de uma elevada sensibilidade clínica, ainda sem suporte suficiente de evidência.^{30,33}

Persiste, assim, o desafio de prever quais as crianças com episódios repetidos de sibilância em idade pré-escolar que vão manter sintomas em idade escolar, e quais as que apresentam factores de risco para declínio precoce da função respiratória na idade adulta.^{31,33}

O papel dos genes

Estudos recentes sugerem a responsabilidade de diferentes genes em associação com diferentes formas de doença sibilante no grupo pré-escolar.³⁴⁻³⁶

A componente hereditária da asma é conhecida, e muitos marcadores genéticos foram já individualmente associados à prevalência, gravidade e resposta ao tratamento.¹⁵ Destacam-se os genes relacionados com o receptor beta 2, com a maturação do sistema imunitário e com o metabolismo dos leucotrienos.¹¹

Em relação aos genes associados à regulação da resposta imune, têm sido descritas várias associações nas diferentes formas de doença sibilante.³⁶ A asma e a atopia relacionam-se com genes envolvidos na resposta Th2 (interleucina 3 e interleucina 4) e localizados no cromossoma cinco.³⁶ A sibilância induzida por vírus está sobretudo associada a polimorfismos localizados no gene da interleucina 8 (IL-8, C4q13-q21), uma citocina associada à resposta inflamatória induzida por vírus e implicada na patogénese da bronquiolite aguda.³⁶ Estudos recentes encontraram também associação entre polimorfismos no gene do TNF (*Tumor necrosis factor*) e da interleucina 13 (IL-13) com a susceptibilidade para a sibilância em lactentes expostos ao fumo do tabaco.^{34,35} A metaloproteínase 9 (MMP-9) é uma proteína envolvida na inflamação das vias aéreas e no processo de *remodeling*. A homozigotia para algumas variantes da

MMP-9 aumenta o risco de doença sibilante em crianças sem atopia.³⁷ Efectivamente quer a genética, quer a epigenética têm vindo a ser reconhecidas como áreas fundamentais na possibilidade futura de identificação geno-fenotípica que permitirá um diagnóstico mais preciso na sibilância do pré-escolar.³⁸

O papel dos vírus

Investigações recentes realizadas com técnicas moleculares, como PCR (*polymerase chain reaction*) demonstraram que 85-90% dos episódios de sibilância em lactentes e crianças são desencadeados por vírus respiratórios.³⁹ Os picos de internamentos por sibilância no pré-escolar coincidem com os picos de maior circulação viral na comunidade. Consegue-se prever que novas doenças respiratórias virais continuarão a aparecer, que vírus previamente não reconhecidos serão identificados usando novas técnicas, e que vírus já conhecidos continuarão a mutar-se.⁴⁰ O fenótipo de sibilância transitória (ou induzida por vírus) acima definido parece ser o mais comum em crianças em idade pré-escolar.^{19,41}

Os agentes etiológicos de infecção respiratória são os *rinovírus* (RV), vírus sincicial respiratório (VSR), *influenza*, *parainfluenza*, *adenovirus* e os mais recentemente identificados *coronavírus*, *metapneumovirus* humano e *bocavirus* humano, sendo os mais frequentes, o VSR e o RV.^{25,39-42} Quanto mais vírus se conhecem, maior a responsabilidade que lhes é atribuída. Distinguir a responsabilidade própria dos agentes que determinam o sintoma, da contribuição dos factores predisponentes de risco constitucionais (geometria das vias aéreas, factores imunológicos) próprios deste grupo etário, representa o grande desafio actual.

A denominação de novos vírus respiratórios obedece à recente disponibilidade de técnicas de identificação e não por estarmos perante vírus emergentes, como é o caso da Gripe aviária ou do SARS (*Severe Acute Respiratory Syndrome*).⁴⁰ Está descrito que a bronquiolite é induzida sobretudo pelo VSR nos lactentes, embora estudos efectuados em internamento tendam a evidenciar que um terço são VSR, um terço provocados por outros vírus ou por co-infecção dupla, e em um terço a causa fica por determinar.³⁹ A sibilância recorrente é induzida principalmente pelo RV em crianças após os dois-três anos de idade.^{39,43,44} O papel do RV nos lactentes ainda não é claro,⁴⁵ bem como o papel dos novos vírus descritos na sibilância aguda (coronavírus, metapneumovírus humano e bocavirus humano).^{39,46,47} A circulação concomitante de vírus respiratórios durante surtos epidémicos compromete a avaliação da contribuição relativa de cada vírus nas infecções respiratórias baixas, em estudos populacionais.⁴⁸ Episódios repetidos tendem a ocorrer sazonalmente e em crianças com maior predisposição e contacto com vírus respiratórios (frequência de infantário ou creche e/ou contacto com irmãos mais velhos, como previamente referido). Os factores implicados na frequência e gravidade dos episódios de sibilância desencadeados por infecções respiratórias virais são só parcialmente compreendidos, havendo evidência que a gravidade inicial (que por sua vez se pode relacionar com função pulmonar reduzida pré-existente) e os factores de risco atrás enunciados poderão ser importantes.⁴⁹

Desconhece-se se o agente etiológico do episódio inicial tem um papel preponderante na determinação do prognóstico a longo prazo porque os vírus tanto podem ser indutores de alterações imuno-inflamatórias persistentes, como podem apenas ser reveladores de um terreno estrutural susceptível. Quer o RV quer o VSR, têm sido implicados no risco aumentado de persistência da sibilância ao longo do tempo.^{39,44,45} Durante muitos anos o VSR foi considerado como o principal agente determinante de alterações de resposta imunológica e evolução para asma. Os dados são contraditórios: a maioria dos estudos mostrou que este risco desaparece aos onze anos, e não se associa a um risco aumentado de atopia, mas alguns concluem o contrário.^{39,49} As diferenças nas populações estudadas e relatadas nestes estudos (comunidade versus hospitalares) poderão contribuir para estes diferentes resultados. Para o RV, esses dados a longo prazo não existem, mas o seu papel na influência de evolução para asma tem sido sugerido.^{16,49-51}

Em resumo, VSR e RV são os vírus com maior responsabilidade descrita em associação com sibilância no lactente e em idade pré-escolar, com evidência que favorece a associação entre VSR e sibilância precoce e transitória, ao contrário do rinovírus que se associa a sibilância em crianças mais velhas, que tende a persistir mas com potencial para resposta à terapêutica.^{44,49-51}

A frequência das agudizações de sibilância induzidas por vírus tende a diminuir ao longo do tempo, desaparecendo aos seis anos de idade, mas outras evoluções são possíveis, como persistência de sibilância em idade escolar, variação para sibilância multi-factorial ou asma, ou desaparecimento numa idade mais tardia.^{16,52}

O papel da atopia

A relação entre a atopia e factores de susceptibilidade individuais ou ambientais de risco têm motivado uma multiplicidade de estudos, nem sempre com desenhos sobreponíveis ou conclusões consensuais. A evidência de sensibilização para aeroalergénios entre a idade de um e quatro anos aumenta a probabilidade de asma aos seis anos em duas a três vezes.⁵² A sensibilização à clara de ovo ao ano de idade é um marcador preditivo de alergia a aeroalergénios aos três anos (especificidade 90% e sensibilidade de 30%).⁵²

Numa tentativa de prever quais destas crianças em idade pré-escolar continuam apresentar sibilância para além dos seis anos, diversos marcadores relacionados com o diagnóstico de atopia têm sido explorados (história familiar, presença de eczema, eosinofilia, níveis séricos de IgE total e de IgE específicas). Estes dados foram combinados com outras características num índice preditivo de asma, que demonstrou ter uma utilidade clínica limitada pela sua baixa sensibilidade e valor preditivo positivo (VPP) [sensibilidade 50% e especificidade 81% para asma activa aos oito anos, VPP 29%, valor preditivo negativo (VPN) 91%].⁵³

Num estudo populacional prospectivo que seguiu 1456 crianças no Reino Unido desde o nascimento até aos dez anos de idade, a combinação de história familiar de asma, sensibili-

zação atópica aos quatro anos de idade e ausência de sintomas respiratórios altos recorrentes no primeiro ano de vida conferiram maior risco de persistência de sibilância em crianças sibilantes precoces.⁴¹

O padrão de evolução temporal e antigénios envolvidos na resposta IgE mediada parece definir diferentes padrões de vulnerabilidade atópica que determinam diferentes graus de susceptibilidade para a presença e gravidade de asma.⁵⁴ Num estudo prospectivo recente, com determinações seriadas de IgE séricas e testes de sensibilidade cutânea a aeroalergenos e alergenios alimentares (nas idades de um, três e cinco anos) o padrão de sensibilização múltiplo e precoce associou-se ao aumento da frequência de asma, internamentos por sibilância ou asma e a valores inferiores de função respiratória.⁵⁴

Conclusões

Nas últimas décadas, diversos estudos permitiram uma abordagem mais homogênea e sistematizada da sibilância em idade pré-escolar. A sugestão actual aponta no sentido de uniformizar a classificação de sibilância e avaliar ao fim de algum tempo a sua aplicabilidade clínica. Prefere-se, pela simplicidade que conduz a uma melhor orientação terapêutica, a classificação baseada no factor desencadeante proposta pela *Task Force da ERS em sibilância induzida por vírus e induzida por estímulos múltiplos* acima descrita.³¹ É fundamental em qualquer destas circunstâncias assegurar que não existem co-morbilidades ou sintomatologia que sugira a possibilidade de diagnóstico alternativo (Quadros I e II).

As alterações características da asma: HRB, redução da função pulmonar e *rearranjo (remodeling)* das vias aéreas, parecem iniciar-se nos primeiros anos de vida resultado da interacção entre múltiplos factores. As infecções respiratórias virais, a exposição ao fumo do tabaco, a sensibilização a aeroalergénios actuam em indivíduos geneticamente susceptíveis. A diminuição da função respiratória presente nos primeiros anos de vida mantém-se na vida adulta e constitui um factor de risco para DPOC mais tarde. Isto implica que as estratégias de prevenção primária e secundária que pretendam actuar neste tipo de patologia respiratória tenham de se iniciar cedo na vida.

A abordagem terapêutica da sibilância recorrente em idade pré-escolar que permanece um desafio com escassa evidência no que respeita à orientação clínica individual será tema da segunda parte desta revisão.

Referências

- Martinez FD. The origins of asthma and chronic obstructive pulmonary disease in early life. *Proc Am Thorac Soc* 2009;6:272-7.
- Martinez FD, Wright AL, Taussig LM, Holberg CJ, Halonen M, Morgan WJ. Asthma and wheezing in the first six years of life. The Group Health Medical Associates. *N Engl J Med* 1995;332:133-8.
- Morgan WJ, Stern DA, Sherrill DL, Guerra S, Holberg CJ, Guilbert TW et al. Outcome of asthma and wheezing in the first 6 years of life: follow-up through adolescence. *Am J Respir Crit Care Med* 2005;172:1253-8.
- Stern DA, Morgan WJ, Wright AL, Guerra S, Martinez FD. Poor airway function in early infancy and lung function by age 22 years: a non-selective longitudinal cohort study. *Lancet* 2007;370:758-64.
- Phelan PD, Robertson CF, Olinsky A. The Melbourne Asthma Study: 1964-1999. *J Allergy Clin Immunol* 2002;109:189-94.
- Stern DA, Morgan WJ, Halonen M, Wright AL, Martinez FD. Wheezing and bronchial hyper-responsiveness in early childhood as predictors of newly diagnosed asthma in early adulthood: a longitudinal birth-cohort study. *Lancet* 2008;372:1058-64.
- Saglani S, Lenney W. Difficult asthma in the pre-school child. *Paediatr Respir Rev* 2004;5:199-206.
- Becker A, Lemièrre C, Bérubé D, Boulet LP, Ducharme FM, FitzGerald M et al. Diagnosis of asthma. *CMAJ* 2005;173:S15-9.
- Carlsen KH. What distinguishes the asthmatic amongst the infant wheezers? *Pediatr Allergy Immunol* 1997;8:40-5.
- Martinez FD. Present and future treatment of asthma in infants and young children. *J Allergy Clin Immunol* 1999;104:169-174.
- Bush A. COPD: a pediatric disease. *COPD* 2008;5:53-67.
- Dezateux C, Stocks J. Lung development and early origins of childhood respiratory illness. *Br Med Bull* 1997;53:40-57.
- Shaheen S, Barker DJ. Early lung growth and chronic airflow obstruction. *Thorax* 1994;49:533-6.
- Stocks J, Hislop A. Structure and function of the respiratory system: developmental aspects and their relevance to aerosol therapy. In: Bisgaard H, O'Callaghan C, Smaldone GC, eds. *Drug Delivery to the Lung*. New York: Marcel Dekker Inc; 2002.
- Martinez FD. Genes, environments, development and asthma: a reappraisal. *Eur Respir J* 2007;29:179-84.
- Martinez FD. Heterogeneity of the association between lower respiratory illness in infancy and subsequent asthma. *Proc Am Thorac Soc* 2005;2:157-61.
- Sears M, Greene J, Willan A, Wiecek E, Taylor D, Flannery E, et al. A longitudinal, population-based, cohort study of childhood asthma followed to adulthood. *N Engl J Med* 2003;349(15):1414-22.
- Henderson J, Granell R, Heron J, Sherriff A, Simpson A, Woodcock A, et al. Associations of wheezing phenotypes in the first 6 years of life with atopy, lung function and airway responsiveness in mid-childhood. *Thorax* 2008;63(11):974-80.
- Taussig LM, Wright AL, Holberg CJ, Halonen M, Morgan WJ, Martinez FD. Tucson Children's Respiratory Study: 1980 to present. *J Allergy Clin Immunol* 2003;111:661-75.
- Turner S, Palmer L, Rye P, Gibson N, Judge P, Cox M, et al. The relationship between infant airway function, childhood airway responsiveness, and asthma. *Am J Respir Crit Care Med* 2004;169(8):921-7.
- Palmer L, Rye P, Gibson N, Burton P, Landau L, LeSoef P. Airway responsiveness in early infancy predicts asthma, lung function and respiratory symptoms by school age. *Am J Respir Care Med* 2001;163:37-42.
- Clarke J, Reese A, Silverman M. Bronchial responsiveness and lung function in infants with lower respiratory tract illness over the first six months of life. *Arch Dis Child* 1992;67:1454-8.
- Stick M, Arnott J, Turner D, Young S, Landau L, LeSoef P. Bronchial responsiveness and lung function in recurrently wheezy infants. *Am Rev Respir Dis* 1991;144:1012-5.
- Warner J, Jones C, Williams T, Warner J. Maternal programming in asthma and allergy. *Clin Exp Allergy* 1998;28(sup5):35-8.
- Matricardi PM, Illi S, Grüber C, Keil T, Nickel R, Wahn U et al. Wheezing in childhood: incidence, longitudinal patterns and factors predicting persistence. *Eur Respir J* 2008;32:585-92.

26. Delacourt C, Benoist MR, Bourgeois ML, Waernessyckle S, Rufin P, Brouard JJ *et al.* Relationship between bronchial hyperresponsiveness and impaired lung function after infantile asthma. *PLoS One* 2007;2:e1180.
27. Lowe L, Simpson A, Woodcock A, Morris J, Murray C, Custovic A. Wheeze phenotypes and lung function in preschool children. *Am J Respir Crit Care Med* 2005;171:231-7.
28. Saglani S, Payne DN, Zhu J, Wang Z, Nicholson A, 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.
29. Landau LI. Wheezing phenotypes. *Thorax* 2008;63:942-3.
30. Schultz A, Devadason SG, Savenije OE, Sly PD, Le Souef PN, Brand PL. The transient value of classifying preschool wheeze into episodic viral wheeze and multiple trigger wheeze. *Acta Paediatr* 2010;99:56-60.
31. Brand P. New guidelines on recurrent wheeze in preschool children: implications for primary care. *Primary Care Respiratory Journal* 2008;17(4): 243-5.
32. National Heart, Lung, and Blood Institute; National Asthma Education and Prevention Program. Expert Panel Report 3: Guidelines for the Diagnosis and Management of Asthma. [Internet] 2007 [citado a 11 de Fevereiro de 2010]. Disponível em <http://www.nhlbi.nih.gov/guidelines/asthma/asthgdln.htm>
33. Gern JE. Viral respiratory infection and the link to asthma. *Pediatr Infect Dis J* 2008;27:S97-103.
34. Panasevich S, Lindgren C, Kere J, Wickman M, Pershagen G, Nyberg F *et al.* Interaction between early maternal smoking and variants in TNF and GSTP1 in childhood wheezing. *Clin Exp Allergy*. 2010;40(3):458-67.
35. Sadeghnejad A, Karmaus W, Arshad SH, Kurukulaaratchy R, Huebner M, Ewart S. IL13 gene polymorphisms modify the effect of exposure to tobacco smoke on persistent wheeze and asthma in childhood, a longitudinal study. *Respir Res* 2008;10:9-2.
36. Pinto L, Stein R, Ribeiro D. Genetic associations with asthma and vírus-induced wheezing: a systematic review. *J Bras Pneumol* 2009;35(12):1220-6.
37. Pinto LA, Depner M, Klopp N, Illig T, Vogelberg C, von Mutius E *et al.* MMP-9 gene variants increase the risk for non-atopic asthma in children. *Respir Res* 2010; 24:11-23.
38. Saglani S, Bush A. The early-life origins of asthma. *Curr Opin Allergy Clin Immunol*. 2007(1):83-90.
39. Carroll KN, Hartert TV. The impact of respiratory viral infection on wheezing illnesses and asthma exacerbations. *Immunol Allergy Clin North Am* 2008;28:539-61.
40. Meissner HC, Rennels MB. Unpredictable patterns of viral respiratory disease in children. *Pediatrics* 2004;113:1814-6.
41. Kurukulaaratchy R, Fenn M, Matthews S, Hasan AS. The prevalence, characteristics of and early life risk factors for eczema in 10-year-old children. *Pediatr Allergy Immunol* 2003;14:178-83.
42. Gern JE. Viral respiratory infection and the link to asthma. *Pediatr Infect Dis J* 2008;27:S97-103.
43. Jartti T, Lehtinen P, Vuorinen T *et al.* Respiratory picornaviruses and respiratory syncytial virus as causative agents of acute expiratory wheezing in children. *Emerg Infect Dis* 2004;10:1095-101.
44. Jartti T, Lehtinen P, Vuorinen T, Ruuskanen O. Bronchiolitis: Age, Previous Wheezing Episodes Linked to Viral Etiology and Atopic Characteristics. *Pediatr Infect Dis J* 2009;28(4):311-7.
45. Lemanske RF, Jr., Jackson DJ, Gangnon RE, Evans MD, Li Z, Shult PA *et al.* Rhinovirus illnesses during infancy predict subsequent childhood wheezing. *J Allergy Clin Immunol* 2005;116:571-7.
46. Kahn JS. Newly identified respiratory viruses. *Pediatr Infect Dis J* 2007;26:745-6.
47. Van den Hoogen BG, de Jong JC, Groen J, Kuiken T, de Groot R, Fouchier RA *et al.* A newly discovered human pneumovirus isolated from young children with respiratory tract disease. *Nat Med* 2001;7:719-24.
48. Van Woensel JB, van Aalderen WM, Kimpfen JL. Viral lower respiratory tract infection in infants and young children. *BMJ* 2003;327: 36-40.
49. Sigurs N, Gustafsson PM, Bjarnason R *et al.* Severe respiratory syncytial virus bronchiolitis in infancy and asthma and allergy at age 13. *Am J Respir Crit Care Med* 2005;171:137-41.
50. Singh AM, Moore P, Gern J, Lemanske R, Hartert T. Bronchiolitis to asthma, a review and call for studies of gene-virus interactions in asthma causation. *Am J Respir Crit Care Med* 2007;175:108-19.
51. Carroll KN, Hartert TV. The impact of respiratory viral infection on wheezing illnesses and asthma exacerbations. *Immunol Allergy Clin North Am* 2008; 28(3): 539-61.
52. Brand PL, Baraldi E, Bisgaard H, Boner AL, Castro-Rodriguez JA, Custovic A *et al.* Definition, assessment and treatment of wheezing disorders in preschool children: an evidence-based approach. *Eur Respir J* 2008;32:1096-110.
53. Castro-Rodriguez JA, Holberg CJ, Wright AL, Martinez FD. A clinical index to define risk of asthma in young children with recurrent wheezing. *Am J Respir Crit Care Med* 2000;162:1403-6.
54. Simpson A, Tan V, Winn J, Svensén M, Bishop CM, Heckerman DE *et al.* Beyond atopy – multiple patterns of sensitization in relation to asthma in a birth cohort study. *Am J Respir Crit Car Med* 2010; 182:122-6.
55. Bush A. Diagnosis of asthma in children under five. *Prim Care Respir J* 2007; 16:7-15.
56. Weiss LN. The diagnosis of wheezing in children. *Am Fam Physician* 2008; 77:1109-14.