

Steven L. Shein<sup>1</sup>, Richard H. Speicher<sup>1</sup>,  
José Oliva Proença Filho<sup>2</sup>, Benjamin Gaston<sup>3</sup>,  
Alexandre T. Rotta<sup>1</sup>

## Tratamento atual de crianças com asma crítica e quase fatal

*Contemporary treatment of children with critical and near-fatal asthma*

### RESUMO

A asma é a mais comum das doenças da infância. Embora a maioria das crianças com exacerbações agudas de asma não demanda cuidados críticos, algumas delas não respondem ao tratamento padrão e necessitam de cuidados mais intensos. Crianças com asma crítica ou quase fatal precisam de monitoramento estrito quanto à deterioração e podem requerer estratégias terapêuticas agressivas. Esta revisão examinou as evidências disponíveis que dão suporte a terapias para asma crítica e quase fatal, e resumiu o cuidado clínico atual para essas crianças. O tratamento típico inclui uso parenteral de corticosteroides e fármacos beta-agonistas, por via inalatória ou intravenosa. Para crianças com resposta inadequada ao tratamento padrão, pode-se lançar mão do uso inalatório de brometo de ipratrópio ou intravenoso de sulfato de magnésio, metilxantinas e misturas gasosas com hélio, além de

suporte ventilatório mecânico não invasivo. Pacientes com insuficiência respiratória progressiva se beneficiam de ventilação mecânica com uma estratégia que emprega grandes volumes correntes e baixas frequências do ventilador, para minimizar a hiperinsuflação dinâmica, o barotrauma e a hipotensão. Sedativos, analgésicos e bloqueadores neuromusculares são frequentemente necessários na fase inicial do tratamento para facilitar um estado de hipoventilação controlada e hipercapnia permissiva. Pacientes que não conseguem melhorar com a ventilação mecânica podem ser considerados para abordagens menos comuns, como inalação de anestésicos, broncoscopia e suporte extracorpóreo à vida. Esta abordagem atual resultou em taxas de mortalidade extremamente baixas, mesmo em crianças com necessidade de suporte mecânico.

**Descritores:** Asma; Respiração artificial; Criança

1. Division of Pediatric Critical Care Medicine, UH Rainbow Babies & Children's Hospital, Case Western Reserve University School of Medicine - Cleveland, OH, United States.  
2. Divisão de Terapia Intensiva Pediátrica e Neonatologia, Hospital e Maternidade Brasil - Santo André (SP), Brasil.  
3. Division of Pediatric Pulmonology, UH Rainbow Babies & Children's Hospital, Case Western Reserve University School of Medicine - Cleveland, OH, United States.

**Conflitos de interesse:** Nenhum.

Submetido em 14 de fevereiro de 2016  
Aceito em 9 de março de 2016

**Autor correspondente:**

Alexandre T. Rotta  
Rainbow Babies & Children's Hospital - Pediatrics  
11100 Euclid Ave, RBC 6010  
Cleveland Ohio 44106 Estados Unidos  
E-mail: alex.rotta@uhhospitals.org

**Editor responsável:** Jefferson Pedro Piva

DOI: 10.5935/0103-507X.20160020

### INTRODUÇÃO

A asma é a mais comum das doenças crônicas da infância e afeta cerca de 10% de todas as crianças.<sup>(1,2)</sup> As exacerbações (“ataques”) de asma frequentemente levam à hospitalização, com ocorrência anual nos Estados Unidos de cerca de 150 mil admissões pediátricas por asma.<sup>(3)</sup> Utilizam-se diversos termos para denotar ataques graves de asma, inclusive *status asthmaticus*, asma grave aguda, asma crítica e asma quase fatal. As definições variam entre as diferentes fontes, e muitas consideram *status asthmaticus* um termo ultrapassado.<sup>(4-8)</sup> Para esta revisão, “asma grave aguda” é definida como um ataque de asma que não responde a doses repetidas de beta-agonistas e necessita de admissão ao hospital;<sup>(4)</sup> “asma crítica” é definida como asma grave aguda que necessita de admissão à unidade de terapia intensiva (UTI) em razão de piora clínica ou ausência de melhora,

de intensificação do tratamento ou aumento do suporte e de monitoramento próximo contínuo;<sup>(9,10)</sup> e “asma quase fatal” é definida como asma crítica com insuficiência respiratória progressiva, fadiga e alteração do nível de consciência com necessidade de intubação endotraqueal e ventilação mecânica.<sup>(10)</sup> Esta revisão se focou no tratamento da asma crítica e da asma quase fatal, duas condições cada vez mais comuns.<sup>(3,11,12)</sup> A epidemiologia e a fisiopatologia da asma já foram amplamente revisadas em outros artigos.

## DIAGNÓSTICO

Asma crítica é um diagnóstico clínico. As crianças frequentemente se apresentam com dispneia, taquipneia e sibilos, devidos a uma grave obstrução das vias aéreas causada por edema das vias aéreas, mediado por inflamação, hipersecreção de muco, formação de rolhas de secreção e broncoespasmo. Os sintomas são frequentemente desencadeados por infecção respiratória viral ou exposição a um alérgeno. História pregressa de asma e outros fatores de risco para doença grave são sugestivos, porém nem sempre presentes (Quadro 1). De 260 crianças com asma quase fatal em 8 centros dos Estados Unidos, no estudo da *Collaborative Pediatric Critical Care Research Network* (CPCCRN), 13% não tinham histórico progresso de asma, e apenas 37% dos que eram sabidamente asmáticos necessitaram de hospitalização nos 12 meses que precederam o episódio de asma quase fatal.<sup>(10)</sup>

Em geral, não são necessários exames diagnósticos, além da história clínica e do exame físico, mas eles podem ser úteis. Uma radiografia do tórax tipicamente apresenta

pulmões hiperinsuflados e pode também identificar pneumotórax, pneumonia, anomalias anatômicas (por exemplo, anéis vasculares ou arco aórtico à direita) ou corpos estranhos. A radiografia do tórax é essencial na asma quase fatal e em geral providenciamos uma radiografia na admissão à UTI. Um exame rotineiro de análise bioquímica do sangue e hemograma não são normalmente úteis na asma crítica, embora possam ser indicados em pacientes com risco de desequilíbrio eletrolítico secundário à desidratação ou a efeitos medicamentosos. Em caso de um hemograma, a leucocitose deve ser interpretada com cautela, já que pode refletir uma resposta de desmarginação a corticosteroides endógenos ou exógenos, e não a infecção. Uma análise gasométrica arterial é raramente útil na asma crítica, já que a decisão de realizar uma intubação endotraqueal é geralmente tomada com base em achados do exame físico. Em geral, restringimos as análises gasométricas arteriais a pacientes com asma quase fatal, nos quais as utilizamos para monitorar a evolução da doença e a adequação do suporte ventilatório mecânico. Entretanto, uma gasometria sanguínea pode ser a única forma de diagnosticar hipercarbica significativa em pacientes com asma crítica portadores de alterações da função cerebral, por conta de comorbidades neurológicas ou encefalopatia estática.

## TRATAMENTO NA UNIDADE DE TERAPIA PRÉ-INTENSIVA

Em sua maioria, os pacientes com asma crítica são admitidos à UTI, em razão de resposta inadequada à terapia típica realizada no pronto-socorro: uso de corticosteroides sistêmicos, uso por um período de 1 a 3 horas de inalações frequentes de salbutamol (por exemplo, a cada 20 minutos) ou uso contínuo, e 2 a 3 doses inaladas de brometo de ipratrópio.<sup>(13)</sup> A administração intravenosa (IV) de magnésio no pronto-socorro pode reduzir as taxas de hospitalização.<sup>(14,15)</sup> Devem ser administrados fluidos por via IV para desidratação, oxigênio para hipoxemia e antibióticos, em caso de evidência de infecção bacteriana concomitante. Os critérios para admissão à UTI variam conforme os centros, mas podem incluir a necessidade de uso frequente (por exemplo, uma vez por hora) ou contínuo de salbutamol, necessidade de ventilação com pressão positiva, hipoxemia grave, ou elevada probabilidade de progressão para falência respiratória.

## UNIDADE DE TERAPIA INTENSIVA GERAL

Pacientes com asma crítica representam um grupo heterogêneo, que necessita de diferentes níveis de monitoramento e tratamento. No entanto, todos os

**Quadro 1 - Fatores de risco para asma quase fatal**

|                                                                                          |
|------------------------------------------------------------------------------------------|
| Fatores clínicos                                                                         |
| Subutilização da terapia de controle (por exemplo, corticosteroides inalados)            |
| Consumo elevado (acima de 2 frascos por mês) de inaladores dosimetrados de beta-agonista |
| Ataque prévio de asma com:                                                               |
| Admissão à unidade de terapia intensiva                                                  |
| Insuficiência respiratória e ventilação mecânica                                         |
| Convulsões ou síncope                                                                    |
| PaCO <sub>2</sub> > 45 torr                                                              |
| Fatores psicossociais                                                                    |
| Negligência ou deixar de perceber a gravidade da doença                                  |
| Associação com depressão ou outra desordem psiquiátrica                                  |
| Falta de adesão ao tratamento                                                            |
| Unidade familiar disfuncional                                                            |
| Fatores étnicos                                                                          |
| Crianças não brancas (negras, hispânicas, outras)                                        |

PaCO<sub>2</sub> - pressão parcial de gás carbônico.

pacientes com asma crítica precisam de monitoramento contínuo de frequência cardíaca, frequência respiratória, oximetria de pulso (SpO<sub>2</sub>) e pressão arterial não invasiva. Em casos de asma quase fatal, devem ser instalados cateteres arterial e venoso central. Deve ser fornecida suplementação de oxigênio quando a hipoxemia estiver presente, o que é comum, em razão de desacordo no binômio ventilação-perfusão e *shunts* intrapulmonares causados por rolhas de muco, atelectasia e hiperinsuflação. O uso de beta-agonistas pode exacerbar a hipoxemia, por abolir a vasoconstrição regional por hipóxia e aumentar o *shunt* intrapulmonar.<sup>(16,17)</sup> Em geral, o alvo é manter a saturação arterial de oxigênio acima de 92% em pacientes admitidos à UTI, embora possam ser tolerados limites mais baixos (88 - 90%), se o fornecimento sistêmico de oxigênio for adequado. A desidratação é comum por conta da diminuição da ingestão oral de fluidos e do aumento da perda hídrica insensível, porém a ressuscitação hídrica deve ser judiciosa, para evitar sobrecarga de volume e minimizar a chance de edema pulmonar clinicamente importante. Os pacientes devem permanecer em jejum e com administração IV de fluidos, até que uma melhora sustentada da condição respiratória permita o início seguro de alimentação enteral. Em pacientes com asma quase fatal, em geral é necessário um uso maior de fluidos IV para manter uma pré-carga adequada durante o início da ventilação com pressão positiva. O uso de antimicrobianos não faz parte do tratamento padrão para asma crítica. Os antibióticos devem ser administrados apenas se houver elevada suspeita de pneumonia bacteriana; para pacientes com infecção pelo vírus influenza deve ser fornecida terapia antiviral precoce.

## CORTICOSTEROIDES

Os corticosteroides desempenham um papel central no tratamento de pacientes com asma crítica e quase fatal, considerando que tais condições são predominantemente de natureza inflamatória. Os corticosteroides modulam a inflamação das vias aéreas por meio de uma série de mecanismos, inclusive supressão de uma ampla gama de citocinas (por exemplo interleucinas -1, -4, -5, -6 e -13), moléculas de adesão e enzimas indutíveis, inclusive a óxido nítrico-sintetase (NO-sintetase) e a ciclooxigenase-2.<sup>(18)</sup> Além disso, os corticosteroides aumentam a densidade, a afinidade e a funcionalidade dos receptores beta-adrenérgicos, tanto em condições normais quanto em situação de dessensibilização para catecolaminas, aumentando assim a eficácia dos agentes beta-adrenérgicos coadministrados.<sup>(19)</sup> Este mecanismo pode explicar, pelo menos em parte, a

rápida melhora clínica apresentada por alguns pacientes tratados com uma combinação de corticosteroides e agentes beta-adrenérgicos. Os corticosteroides também diminuem a produção de muco nas vias aéreas, reduzem a infiltração e a ativação de células inflamatórias, e atenuam a permeabilidade capilar.<sup>(20-23)</sup>

Em crianças com asma crítica ou quase fatal, os corticosteroides devem ser administrados por via IV. A via oral deve ser utilizada em casos selecionados, porém os corticosteroides por inalação não têm papel no tratamento de pacientes hospitalizados.<sup>(24,25)</sup> O agente mais comumente utilizado nos Estados Unidos é a metilprednisolona, em razão de sua ampla disponibilidade como preparado para uso intravenoso e mínimos efeitos mineralocorticoides. Em geral, administramos uma dose de ataque de 2mg/kg de metilprednisolona por via IV, seguida de uma dose de 0,5mg/kg/dose a cada 6 horas, por 5 a 7 dias. Cursos mais longos de tratamento necessitam de um desmame gradual do fármaco, para diminuir as chances de insuficiência adrenal sintomática ou recaída. A hidrocortisona, agente com atividade glicocorticoide e mineralocorticoide, pode ser utilizada como alternativa em doses de 2 a 4mg/kg/dose IV a cada 6 horas. Cursos curtos de corticosteroides normalmente são bem tolerados, sem efeitos adversos significantes.<sup>(22)</sup> Entretanto, foram relatadas hipertensão, hiperglicemia, desordens do humor e infecção viral grave, como varicela fatal em pacientes com asma tratados com corticosteroides.<sup>(22,26,27)</sup> A duração do tratamento com corticosteroides é ditada pela gravidade da doença e pela resposta clínica, mas a inflamação das vias aéreas persiste muito tempo após a melhora dos sintomas clínicos. A profilaxia com um bloqueador H<sub>2</sub> ou um inibidor de bomba de prótons deve ser considerada em razão da possibilidade de gastrite ou perfuração gástrica associadas a esteroides.<sup>(28)</sup>

## BETA-AGONISTAS

Os beta-agonistas, juntamente dos corticosteroides sistêmicos, são a base da farmacoterapia em pessoas com asma crítica e quase fatal. Os beta-agonistas provocam broncodilatação por meio da ativação da adenilciclase, que resulta em aumento dos níveis intracelulares de monofosfato cíclico de adenosina (cAMP). Esses agentes também podem aumentar a contratilidade diafragmática, incrementar a depuração mucociliar, e inibir os mediadores broncoespásticos dos mastócitos.<sup>(29)</sup> Os efeitos colaterais comuns dos beta-agonistas incluem hipoxemia, hipocalemia, tremor, náuseas e taquicardia. Efeitos colaterais cardíacos menos comuns, porém mais graves, incluem hipotensão diastólica, disritmias cardíacas e isquemia miocárdica.<sup>(30-33)</sup>

Os beta-agonistas são fornecidos para administração inalatória ou parenteral; não há lugar para as formulações enterais desses agentes na asma crítica ou quase fatal. O salbutamol (albuterol) é comumente utilizado como o agente inalado. Quando da admissão à UTI, a maioria dos pacientes com asma crítica ou quase fatal é tratada com nebulização contínua de salbutamol. Em um pequeno estudo clínico, crianças com asma crítica randomizadas para tratamento contínuo com salbutamol tiveram melhora clínica mais rápida e tempos de hospitalização mais curtos do que crianças tratadas com doses intermitentes de salbutamol.<sup>(34)</sup> A administração contínua de salbutamol também se associou com alocação mais eficiente do tempo dos terapeutas respiratórios<sup>(34)</sup> e foi capaz de oferecer a vantagem adicional de mais horas de sono sem interrupção para os pacientes, que geralmente já estão exaustos.<sup>(35)</sup> A dose usual de salbutamol em administração contínua varia entre 0,15 e 0,45mg/kg/hora, com dose máxima de 20mg/hora. Foram utilizadas doses mais altas de salbutamol em pacientes que não responderam ao tratamento padrão, mas não achamos esta prática particularmente útil.<sup>(36)</sup> É conveniente lembrar que os principais componentes da obstrução brônquica na asma grave são o muco e o edema da parede das vias aéreas, sendo que nenhum destes responde aos broncodilatadores. Uso contínuo de levosalbutamol, o enantiômero puro ativo do salbutamol, é mais caro (M.L. Biros, PharmD, Rainbow Babies & Children's Hospital, comunicação pessoal, 2016), porém não é mais eficaz do que o uso contínuo de salbutamol.<sup>(37)</sup> Nossa abordagem padrão é administrar 15mg/hora de salbutamol em nebulização contínua até melhora da condição respiratória e, a partir de então, utilizar salbutamol em nebulização intermitente (2,5mg/dose) com diminuição sequencial da frequência (isto é, a cada hora, a cada 2 horas, a cada 3 horas, a cada 4 horas).

Os beta-agonistas parenterais são indicados em crianças nas quais a terapia inalada não consegue atingir as vias aéreas distais, em razão de movimentação inadequada do ar ou intolerância à inalação. O salbutamol por via IV não está disponível nos Estados Unidos, porém é eficaz.<sup>(38,39)</sup> A terbutalina é o beta-agonista parenteral mais comumente utilizado nos Estados Unidos. Em razão de sua baixa afinidade ao receptor beta-1, a administração subcutânea de terbutalina tem superado amplamente o uso de adrenalina em pessoas com asma grave aguda. A terbutalina é utilizada por via subcutânea em pacientes com piora aguda da condição respiratória que não dispõem de um acesso vascular, ou cujo acesso vascular não pode ser facilmente obtido, tipicamente em ambiente fora da UTI. A dose subcutânea usual de terbutalina é de 0,01mg/kg/dose

(máximo de 0,25mg) por via subcutânea a cada 20 minutos até três doses, conforme necessário. A terbutalina é mais comumente administrada na UTI por infusão IV. A faixa posológica usual de terbutalina IV é de 0,1 a 10µg/kg/minuto como infusão contínua.<sup>(30)</sup> Em nossa experiência clínica, entretanto, na maioria dos pacientes, inicia-se com uma dose de 1µg/kg/minuto, e a dose é então titulada até obtenção do efeito, sendo raramente necessárias doses superiores a 4µg/kg/minuto. Pacientes que dão início ao tratamento com doses inferiores a 1µg/kg/minuto podem receber uma dose de ataque de 10µg/kg em 10 minutos para acelerar o início da ação. Dados retrospectivos sugerem que a terbutalina IV pode reduzir a necessidade de ventilação mecânica, porém ainda não há evidências prospectivas definitivas a respeito da eficácia em asma crítica ou quase fatal.<sup>(40)</sup> Enquanto a hipocalcemia é rara com doses típicas de beta-agonistas inalados, os níveis séricos de potássio frequentemente diminuem em 0,5 a 1,0mEq/L com a infusão IV de agentes beta-agonistas.<sup>(41-43)</sup> A hipocalcemia induzida por beta-agonistas é o resultado de uma migração do potássio para o espaço intracelular em condições de sódio corpóreo total estável, de forma que os níveis de potássio se normalizam rapidamente após a cessação da infusão de beta-agonista. Esta hipocalcemia transitória é raramente significativa do ponto de vista clínico e tipicamente não precisa receber tratamento agressivo. Rotineiramente, acrescentamos cloreto de potássio (20 a 40mEq/L) à solução para manutenção IV, e reservamos a administração em bolo de cloreto de potássio (0,5 a 1mEq/kg, com máximo de 20mEq/dose, por via oral ou IV) para pacientes clinicamente sintomáticos e mensurações séricas de potássio abaixo de 3,0mEq/L.

## AGENTES ANTICOLINÉRGICOS

Os agentes anticolinérgicos produzem broncodilatação pela inibição do broncoespasmo mediado por receptores colinérgicos, provavelmente diminuindo a quantidade de monofosfato de guanosina cíclico.<sup>(44)</sup> É preferível utilizar o brometo de ipratrópio em vez de atropina, já que ele não cruza a barreira hematoencefálica para causar efeitos adversos anticolinérgicos, e nem inibe os batimentos ciliares e a depuração mucociliar.<sup>(44)</sup> Entretanto, foram relatados efeitos extrapulmonares, como midríase e visão turva, como resultado de absorção tópica ocular inadvertida do fármaco em nebulização.<sup>(45,46)</sup> O uso da combinação de brometo de ipratrópio (doses de 500µg) e salbutamol em nebulização no tratamento de crianças com asma que comparam ao pronto-socorro se comprovou custo-efetivo e reduziu a taxa de admissões ao hospital.<sup>(13,47)</sup> Entretanto, o brometo de ipratrópio não melhora os desfechos em



crianças com asma grave aguda tratadas em enfermarias gerais.<sup>(48,49)</sup> Considerando o elevado perfil de segurança do brometo de ipratrópio inalado e seu claro benefício quando utilizado no pronto-socorro, geralmente administramos o brometo de ipratrópio juntamente do tratamento padrão para pacientes críticos com asma, apesar da falta de dados robustos especificamente para a população pediátrica em UTI.

## SULFATO DE MAGNÉSIO

O magnésio é um antagonista fisiológico do cálcio, que inibe a captação deste e relaxa a musculatura lisa brônquica. É, em geral, administrado por via IV, já que foi demonstrado que o magnésio administrado por nebulização não encurta a duração da hospitalização.<sup>(50)</sup> A indicação de sulfato de magnésio IV em crianças com asma crítica ou quase fatal ainda não é clara, pela carência de estudos randomizados e controlados. Alguns estudos sugerem que infusões de sulfato de magnésio se associam com melhoras significantes da função pulmonar em curto prazo,<sup>(14,51,52)</sup> enquanto outro estudo não conseguiu demonstrar melhora na gravidade da doença ou redução das taxas de hospitalização.<sup>(15)</sup> A dose usual de sulfato de magnésio em crianças com asma crítica ou quase fatal é de 25 a 40mg/kg/dose em infusão IV por 20 a 30 minutos.<sup>(53)</sup> O início da resposta clínica é rápido (ocorre em minutos) e, em geral, é observada durante a infusão inicial. Os pacientes devem ser cuidadosamente monitorados quanto a efeitos adversos durante a infusão, os quais incluem hipotensão, náusea e rubor facial. Pode ocorrer toxicidade grave, como arritmias cardíacas, fraqueza muscular, arreflexia e depressão respiratória, mas raramente são preocupantes quando se utiliza o regime terapêutico correto. A infusão IV de sulfato de magnésio, sob condições controladas, parece ser segura, e um subgrupo de pacientes com asma crítica e quase fatal claramente responde a esse tratamento, que pode reduzir a necessidade de ventilação mecânica.<sup>(14,51-54)</sup> Uma revisão sistemática dos estudos clínicos randomizados e controlados publicados dá apoio ao uso de sulfato de magnésio em acréscimo a agentes beta-agonistas e fármacos esteroides sistêmicos, no tratamento de pessoas com asma aguda grave.<sup>(55)</sup> Nós normalmente reservamos o magnésio IV para crianças com progressão para insuficiência respiratória, apesar do tratamento com corticosteroides sistêmicos, beta-agonistas e brometo de ipratrópio.

## METILXANTINAS

Metilxantinas, como teofilina e aminofilina, promovem broncodilatação pela inibição da fosfodiesterase-4 e pelo

aumento dos níveis de cAMP.<sup>(56)</sup> Foram propostos outros mecanismos de ação, inclusive antagonismo do receptor de adenosina e liberação de catecolaminas endógenas.<sup>(57,58)</sup> A teofilina tem também ações anti-inflamatórias e sabe-se que ela aumenta a contratilidade diafragmática e o *drive* respiratório.<sup>(59,60)</sup> Seus efeitos colaterais são geralmente observados com concentrações séricas acima de 15-20µg/mL e incluem náuseas, vômitos, disritmia, discinesias, convulsões e morte. A faixa terapêutica é de 10 - 20µg/mL, de forma que estes fármacos têm uma janela terapêutica muito estreita. A aminofilina é preferível à teofilina na UTI em razão da administração parenteral. Tipicamente, administra-se uma dose de ataque (nós utilizamos 5,7mg/kg) em 20 minutos, que deve ser seguida imediatamente pela infusão contínua do fármaco. As taxas iniciais de infusão variam de 0,5 a 1mg/kg/hora e dependem da idade. Na presença de comprometimento da função hepática ou cardiovascular, devem ser utilizadas doses mais baixas, e pacientes obesos devem ter suas doses calculadas com base no peso corpóreo ideal, para que a probabilidade de toxicidade seja diminuída. Os níveis séricos do fármaco devem ser monitorados 30 a 60 minutos após a dose de ataque e frequentemente durante a infusão contínua, considerando que as concentrações no estado estável não são alcançadas até aproximadamente cinco meias-vidas, o que corresponde a um período de 24 a 36 horas de infusão. A aminofilina e a teofilina podem levar mais rapidamente a melhoras nos escores de angústia respiratória e testes de função pulmonar, porém não encurtam o tempo de permanência na UTI.<sup>(61,62)</sup>

Considerando a janela terapêutica muito estreita, a evidência questionável de eficácia clínica e o risco de efeitos adversos graves, o uso destes agentes tem diminuído de forma significativa. Em recente estudo multicêntrico nos Estados Unidos, as metilxantinas são utilizadas em menos de 6% das crianças com asma crítica e quase fatal admitidas a UTI pediátricas.<sup>(63)</sup> Em geral, reservamos o uso de aminofilina para pacientes selecionados, que apresentam progressão para insuficiência respiratória apesar de terapia máxima com corticosteroides sistêmicos, beta-agonistas, brometo de ipratrópio, sulfato de magnésio e outros, ao mesmo tempo em que muitos intensivistas já abandonaram completamente seu uso.

## MISTURAS DE HÉLIO E OXIGÊNIO

O hélio é um gás biologicamente inerte, menos denso do que qualquer outro gás, exceto o hidrogênio, e sua densidade é cerca de um sétimo a densidade do ar. Em razão de sua baixa densidade, uma mistura de hélio e oxigênio

(heliox) reduz o número de Reynolds e facilita o fluxo laminar de gás nas vias aéreas, diminuindo, dessa forma, o trabalho respiratório em situações associadas com elevada resistência das vias aéreas.<sup>(64)</sup> Para obter o máximo benefício da baixa densidade do gás, devem ser utilizadas misturas de hélio e oxigênio de 80:20 a 60:40, limitando o tratamento aos pacientes com baixas necessidades de oxigênio inspirado. Como o hélio é inerte, além da potencial hipoxemia, não há efeitos colaterais associados ao seu uso. Enquanto o benefício do heliox é bem estabelecido em crianças com obstrução extratorácica das vias aéreas, o papel do heliox em pacientes com asma é menos claro.<sup>(64,65)</sup> O heliox pode melhorar a deposição pulmonar de fármacos em aerossol, como o salbutamol.<sup>(66,67)</sup> Alguns dados dão suporte à associação entre tratamentos com salbutamol em aerossol utilizando heliox e um maior grau de melhora clínica, quando comparados com nebulização de aerossol com oxigênio em crianças com exacerbações moderadas a graves de asma; porém outros estudos não demonstraram melhora significativa quanto ao tempo de permanência no hospital ou na UTI.<sup>(66,68)</sup> Embora alguns centros utilizem comumente o heliox, nós raramente o administramos a nossos pacientes com asma crítica.

## CETAMINA

O cloridrato de cetamina é um agente anestésico dissociativo com propriedades broncodilatadoras, por meio do bloqueio dos receptores de *N*-metil-D-aspartato na musculatura lisa das vias aéreas.<sup>(69)</sup> As doses usuais de cetamina não afetam de forma significativa a tendência respiratória à hipóxia ou à hiper carbia. Os reflexos faríngeos e laríngeos são mantidos e, embora o reflexo de tosse seja de alguma forma deprimido, normalmente não ocorre obstrução das vias aéreas. Relatos de caso descrevem que a cetamina pode protelar a intubação endotraqueal em pacientes selecionados, porém a infusão de cetamina não demonstrou benefício clínico em um estudo randomizado no pronto-socorro.<sup>(70)</sup> Em nossa experiência, a administração de cetamina a crianças não intubadas com asma crítica frequentemente precede a necessidade de intubar e raramente se associa com melhora clínica significativa ou observável. Por esta razão, as tentativas de administrar cetamina a crianças não intubadas com asma grave devem sempre ocorrer em condições de estrito monitoramento e com profissionais capazes de rapidamente estabelecer uma via aérea para iniciar o suporte com ventilação mecânica. O efeito broncodilatador da cetamina a torna um agente atrativo em pacientes com asma, que necessitam de sedação e anestesia para intubação ou ventilação mecânica.<sup>(71,72)</sup>

A cetamina é geralmente administrada como bolo IV de 1 - 2mg/kg, seguido por uma infusão contínua de 1 a 2mg/kg/hora. Os efeitos adversos incluem sialorreia, que pode ser atenuada pela administração de glicopirrolato ou atropina, e alucinações durante a emergência, que podem ser atenuadas pelo uso de benzodiazepínicos.<sup>(73)</sup>

## VENTILAÇÃO MECÂNICA

### Indicações

Apenas uma minoria dos pacientes com asma crítica (10% a 12%) demanda intubação endotraqueal e ventilação mecânica.<sup>(63)</sup> As indicações para intubação não são precisamente definidas, e a decisão de proceder à intubação é amplamente baseada no julgamento clínico. As indicações absolutas são óbvias e incluem parada cardíaca ou respiratória. Instituímos a ventilação mecânica em pacientes com asma crítica que, apesar de esforços terapêuticos máximos, têm persistência de hipoxemia, dispneia não sustentável, agitação grave ou obnubilação. Alguns pacientes podem se beneficiar de tentativas de atenuar a fadiga da musculatura respiratória, com uma tentativa de ventilação mecânica não invasiva.<sup>(74,75)</sup> No entanto, o uso de pressão positiva das vias aéreas em duplo nível (BiPAP) requer cooperação do paciente e uma máscara bem selada, o que pode se comprovar difícil, se não impossível, obter em uma criança ansiosa e agitada com iminente falência respiratória. A sedação com cetamina em baixa dose ou dexmedetomidina pode facilitar a tolerância ao BiPAP, porém pode também acelerar a falência respiratória.

## INTUBAÇÃO, ANALGESIA, SEDAÇÃO E RELAXAMENTO MUSCULAR

A intubação de pacientes com asma quase fatal é complicada pela concomitância de acidose e hipoxemia, diminuição do retorno venoso pela pressão positiva nas vias aéreas e efeitos hemodinâmicos das medicações utilizadas para facilitar a intubação. O risco de parada cardíaca durante a intubação pode ser mitigado pela pré-oxigenação, rápida administração IV de fluidos, seleção judiciosa dos fármacos, instalação pronta de um tubo endotraqueal com balão, e evitar a hiperventilação. Em nossa prática, utilizamos cetamina para proporcionar anestesia e um antagonista neuromuscular rápido e não despolarizante (isto é, rocurônio). Utilizamos em geral um bendodiazepínico (ou seja, midazolam) como adjunto para proporcionar sedação adicional e mitigar reações de emergência (alucinações), porém a administração pode ser retardada até que haja estabilidade hemodinâmica após intubação bem-sucedida.

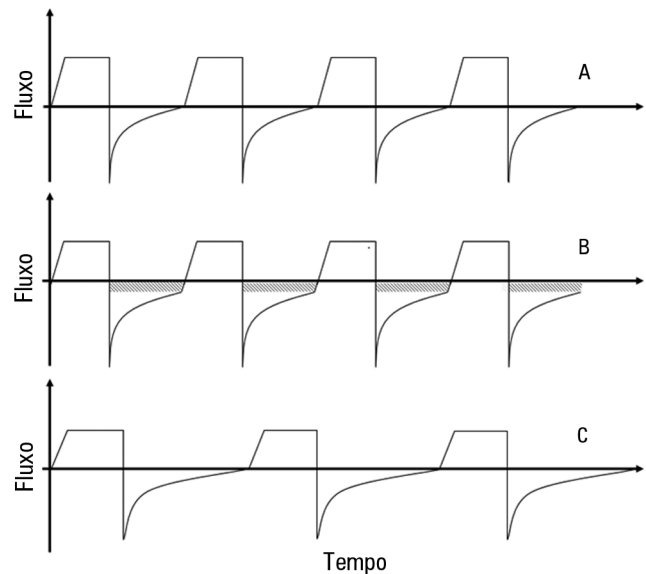
É preciso cautela com outros agentes sedativos, particularmente o propofol, em pacientes que podem não tolerar os potenciais efeitos colaterais hemodinâmicos negativos. Após intubado, o paciente deve ser ventilado manualmente, com frequência apropriadamente lenta para permitir a expiração completa e evitar hiperinsuflação, hipóxia e instabilidade hemodinâmica antes da conexão ao ventilador mecânico. Caso se desenvolvam hipoxemia refratária e hipotensão, deve ser considerada a possibilidade de pneumotórax hipertensivo.

Após a intubação, são necessárias analgesia e sedação contínuas para evitar taquipneia, conflito respiratório, e dessincronia com o ventilador, particularmente em condições de hipercapnia permissiva. Em geral, mantemos cetamina como infusão (1 a 2mg/kg/hora IV). Seu uso com infusões contínuas de midazolam (0,1 a 0,2mg/kg/hora IV) pode proporcionar sedação profunda, ao mesmo tempo em que diminui a chance de reações de alucinação. Para analgesia adicional, preferimos o uso de fentanila ao de morfina, em razão da capacidade que esta última tem de promover liberação de histamina. Mantemos o bloqueio neuromuscular até obter troca gasosa satisfatória e atingir a estabilidade clínica, o que, em geral, leva de 1 a 2 dias. Pacientes que apresentam hipercapnia significativa durante a ventilação mecânica podem necessitar de continuação do bloqueio neuromuscular para abolir os movimentos respiratórios espontâneos, que podem piorar a hiperinsuflação dinâmica. Entretanto, o uso de bloqueadores neuromusculares deve ser interrompido logo que possível, para reduzir o risco de fraqueza muscular prolongada causada pela interação desses agentes com corticosteroides.<sup>(76,77)</sup> Preferimos o uso de cisatracúrio, pois este não contém a porção semelhante a corticosteroide encontrada no vecurônio e no rocurônio, considerada a explicação para a associação entre miopatia e tratamento concomitante com corticosteroides e antagonistas neuromusculares baseados em aminoesteroides.<sup>(76,77)</sup>

## REGULAGENS DO VENTILADOR

O objetivo da ventilação mecânica em pacientes com asma quase fatal não é normalizar os gases arteriais, mas reverter a hipoxemia (se presente), aliviar a fadiga da musculatura respiratória, e manter um nível de ventilação alveolar compatível com pH aceitável, ao mesmo tempo em que evita provocar iatrogenicamente hiperinsuflação e pressão intratorácica que reduza o débito cardíaco. Uma estratégia que envolve hipercapnia permissiva e volumes correntes robustos (8 - 12mL/kg) tem se associado com taxas de mortalidade muito baixas em adultos e crianças com asma quase fatal.<sup>(78,79)</sup> Ter como alvo um nível nor-

mal de pressão parcial de gás carbônico ( $\text{PaCO}_2$ ) seria um mau conselho, já que demandaria frequências respiratórias elevadas e elevados volumes-minuto, que levariam à hiperinsuflação e ao aumento do risco de pneumotórax, pneumomediastino e óbito.<sup>(78-80)</sup> Deve haver atenção cuidadosa, já que o início de uma nova respiração, antes da cessação do fluxo expiratório da respiração prévia, também levará a aumento da hiperinsuflação (Figura 1).

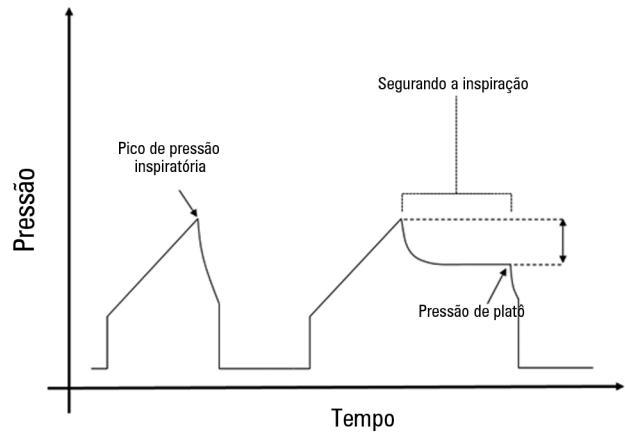


**Figura 1** - Representação esquemática do fluxo de gás nas vias aéreas, em função do tempo, durante ventilação com controle do volume. A) Traçado normal sem evidência de aumento da resistência das vias aéreas. B) O fluxo expiratório não retorna a zero antes do início da respiração seguinte, resultando em aprisionamento do ar e auto-PEEP. C) Após regulagem ideal do ventilador (frequência respiratória mais baixa e tempo de expiração mais longo), o fluxo expiratório retorna ao basal antes de iniciar a próxima respiração.

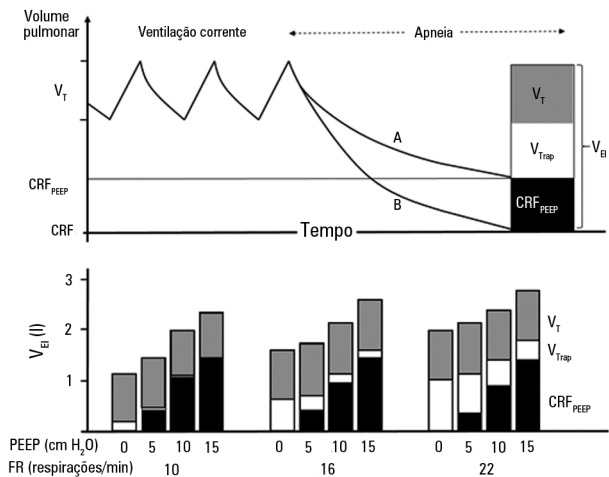
Os modos de ventilação mecânica mais comuns em crianças com asma quase fatal são as formas sincronizadas de pressão controlada, volume controlado, e volume controlado com pressão regulada (PRVC - *pressure-regulated volume-control*) e suporte de pressão com pressão positiva expiratória final (PEEP).<sup>(10)</sup> Não existe evidência definitiva que sugira que um modo de ventilação seja superior aos demais. Em geral, evitamos o modo pressão controlada em razão da grande variabilidade de volumes correntes influenciados pela alta variabilidade da resistência das vias aéreas ao fluxo de gás. O modo volume controlado regula os volumes correntes e permite comparações precisas dos picos de pressão inspiratória e pressão de platô, mas pode levar a picos de pressão inspiratória excessivos e conflito respiratório. O PRVC assegura semelhantemente volumes

correntes, mas proporciona um fluxo em desaceleração (visto por muitos como vantajoso na obstrução das vias aéreas distais) e picos mais baixos de pressão inspiratória. O suporte de pressão com PEEP pode melhorar acentuadamente a ventilação, por permitir ao paciente controlar o tempo e a frequência inspiratória, e permitir ao paciente assistir ativamente a expiração.<sup>(81)</sup> Alguns profissionais utilizam suporte da pressão com PEEP precocemente após a intubação, mas este é mais comumente utilizado em pacientes que se aproximam da extubação.<sup>(10)</sup>

Nossa preferência é utilizar inicialmente o modo de ventilação com volume controlado obrigatório sincronizado (VC-SIMV - *volume control synchronized intermittent mandatory ventilation mode*) ou o modo com volume controlado com pressão regulada (PRVC - *pressure regulated volume control mode*), com volumes correntes de 8 a 12mL/kg, o que pode ser reduzido conforme necessário para gerar picos de pressão inspiratória de 45cmH<sub>2</sub>O ou menos, e pressões de platô de 30cmH<sub>2</sub>O ou menos. Nos casos em que ocorre obstrução muito grave das vias aéreas, podem ser gerados picos de pressão inspiratória acima de 50 ou 60cmH<sub>2</sub>O, sendo imperativo, nestes casos, que a pressão de platô seja frequentemente monitorada e mantida em um nível seguro de 30cmH<sub>2</sub>O ou menos. A pressão de platô (Figura 2) é medida durante uma parada inspiratória ao final da inspiração, após equilíbrio da pressão e na ausência de fluxo de gás - assim não é afetada pelo grau de obstrução das vias aéreas (diferentemente do pico de pressão inspiratória). Embora picos muito altos de pressão inspiratória (medidos dinamicamente durante a inspiração) possam indicar obstrução grave ao fluxo de ar nos pacientes mais doentes com VC-SIMV, os alvéolos não são diretamente expostos a essas pressões, mas às pressões de platô estaticamente medidas. Assim, a manutenção das pressões de platô abaixo ou igual a 30cmH<sub>2</sub>O deve diminuir o risco de pneumotórax e outras lesões pulmonares associadas ao ventilador. A frequência respiratória é inicialmente estabelecida entre 6 e 12 respirações por minuto, e o tempo inspiratório é estabelecido entre 1 e 1,5 segundo, permitindo tempos expiratórios entre 4 e 9 segundos. Pacientes mais novos necessitam de frequências um pouco maiores, porém a proporção do tempo inspiratório para o tempo expiratório (proporção I:E) deve ser sempre estabelecida em nível baixo. A PEEP é estabelecida em zero para pacientes em uso de bloqueio neuromuscular, já que a aplicação de qualquer PEEP a tais pacientes se associa com volumes pulmonares mais altos (Figura 3), aumento das pressões nas vias aéreas e intratorácica, e comprometimento circulatório.<sup>(82)</sup>



**Figura 2** - Representação esquemática do formato da onda da pressão nas vias aéreas em função do tempo durante ventilação com controle do volume. A diferença pico-platô (flecha com duas pontas) é obtida após segurar a inspiração, ao comparar o pico de pressão com a pressão de platô medida.



**Figura 3** - Painel superior: representação esquemática da avaliação do volume pulmonar inspiratório final acima da capacidade residual funcional, tanto com (A) como sem (B) pressão positiva expiratória final, em um período de apneia durante o estado de equilíbrio da ventilação. Painel inferior: efeito da pressão positiva expiratória final (0, 5, 10 e 15cmH<sub>2</sub>O) nos volumes pulmonares em cada nível de volume-minuto (frequência respiratória de 10, 16 e 20 respirações/minuto). Observar que a aplicação de pressão positiva expiratória final leva ao aumento progressivo do volume pulmonar, devido ao aumento da capacidade residual funcional e do volume de gás aprisionado acima da capacidade residual funcional, particularmente em frequências respiratórias mais elevadas. CRF - capacidade residual funcional; CRF<sub>PEEP</sub> - capacidade residual funcional resultante de PEEP; PEEP - pressão positiva expiratória final; V<sub>Ei</sub> - volume pulmonar inspiratório final acima da CRF; V<sub>T</sub> - volume corrente; V<sub>Trap</sub> - volume de gás aprisionado acima da capacidade residual funcional; FR - frequência respiratória. Fonte: Tuxen DV. Detrimental effects of positive end-expiratory pressure during controlled mechanical ventilation of patients with severe airflow obstruction. *Am Rev Respir Dis.* 1989;140(1):5-9.<sup>(82)</sup>

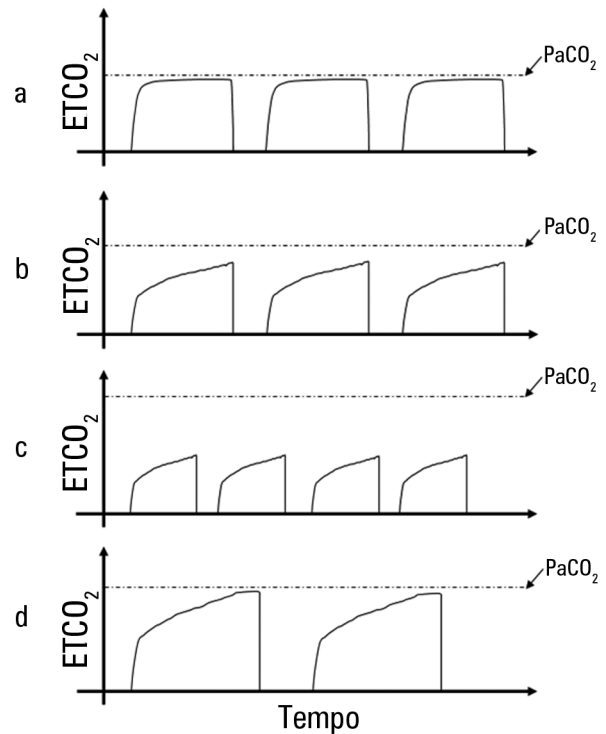


Não estabelecemos um alvo específico de pH ou  $\text{PaCO}_2$ ; antes tentamos estabelecer a melhor ventilação por meio de auscultação frequente e análise das ondas do ventilador. A diferença entre o pico de pressão inspiratória e a pressão de platô relaciona-se diretamente com a resistência das vias aéreas, e pode ser monitorada para avaliar a resposta ao tratamento. Esta diferença entre pico e platô pode ser inadequadamente baixa se for empregado o PRVC, em razão do padrão de desaceleração do fluxo e picos de pressão inspiratória mais baixos nesse modo do ventilador. Uma curva ascendente na capnografia (em inglês: *ramping*) indica obstrução significativa das vias aéreas e pode semelhantemente ser utilizada para medir a gravidade da doença (Figura 4). Quando este *ramping* está presente e o gás carbônico ao final do volume corrente não atinge o estado de equilíbrio, o encurtamento do tempo expiratório (isto é, o aumento da frequência respiratória) piorará a ventilação, mas diminuirá o gás carbônico ao final do volume corrente, por truncar a expiração mais cedo na respiração, levando à falsa impressão de que ocorreu melhora da ventilação. É necessário realizar avaliações frequentes da gasometria arterial, para avaliar de forma precisa a ventilação nas fases agudas. É importante não aumentar de forma reflexa a frequência do ventilador, quando se apresenta hiper carbica excessiva, já que isso encurta o tempo para expiração e pode aumentar ainda mais a  $\text{PaCO}_2$ .

Com a melhora clínica, deve ser cessado o bloqueio neuromuscular e a sensibilidade para desencadear respirações espontâneas deve ser estabelecida de forma ideal. Uma vez que o paciente não mais necessite de bloqueio neuromuscular, aplica-se um nível baixo de PEEP (inferior ao auto-PEEP medido e, em geral, não acima de  $8\text{cmH}_2\text{O}$ ), para facilitar a sincronização com o ventilador. Nessas condições, a PEEP pode melhorar a mecânica pulmonar ao mover o ponto de pressão de equilíbrio mais distalmente nas vias aéreas, permitindo a descompressão dos alvéolos a montante, e pode também facilitando o desencadeamento do ventilador e sua sincronização.<sup>(83,84)</sup> Frequentemente, os pacientes são liberados da ventilação mecânica enquanto ainda persistem sintomas importantes, desde que a troca gasosa esteja estável e aceitável com utilização de suporte de pressão e PEEP, e o pico de broncoespasmo foi ultrapassado.

## CASOS REFRACTÁRIOS

Quando a oxigenação e a ventilação ainda são inadequadas apesar da ventilação mecânica, as opções terapêuticas incluem broncoscopia, anestesia inalatória e suporte extracorpóreo à vida (ECLS).<sup>(10,85-88)</sup> A broncoscopia, que



**Figura 4** - Representação esquemática de traçados de capnografia sob diversas condições clínicas. As linhas intertrilhadas assinalam o valor de referência para a pressão parcial de gás carbônico. Em condições normais (a), os platôs traçados para o gás carbônico ao fim do volume corrente durante a expiração se aproximam da pressão parcial de gás carbônico. Na asma quase fatal (b), a grave obstrução do fluxo nas vias aéreas se manifesta pela inclinação da curva da fase expiratória e pela ausência de um platô, sugerindo expiração incompleta antes da próxima respiração. Observar a distância maior entre volume corrente e pressão parcial de gás carbônico. A tentativa de tratar do nível mais alto de pressão parcial de gás carbônico por aumento da frequência respiratória (c) leva a uma pressão parcial de gás carbônico ainda mais alta e a uma distância ainda maior entre pressão parcial de gás carbônico e volume corrente, juntamente com hiperinsuflação e efeitos colaterais pertinentes. A diminuição da frequência respiratória (d) leva a um tempo expiratório maior e a uma expiração mais completa, com uma medida de volume corrente que reflete de forma mais próxima a pressão parcial de gás carbônico.  $\text{ETCO}_2$  - dióxido de carbono expiratório final;  $\text{PaCO}_2$  - pressão parcial de gás carbônico.

foi empregada durante a ventilação mecânica em 7% dos pacientes da coorte da CPCCRN, pode remover rolhas de muco significativas encontradas em alguns pacientes com asma quase fatal,<sup>(10,89-91)</sup> porém pode ter pouco efeito em pacientes em que há predomínio do edema da mucosa e até mesmo agravar a broncoconstrição. Agentes inalatórios como isoflurano e sevoflurano são potenciais broncodilatadores utilizados em crianças com asma quase fatal.<sup>(92,93)</sup> Seu uso é limitado por questões técnicas e de segurança. A maioria dos ventiladores utilizados na UTI não tem um sistema de purificação para disposição adequada dos anestésicos inalados, e os equipamentos de anestesia comumente utilizados na sala de operação

podem não ser suficientemente sofisticados para ventilar crianças com asma quase fatal. Os efeitos adversos incluem hipotensão, arritmias e desordens do movimento.<sup>(92,93)</sup> Foi relatado uso de anestesia inalatória em 3% dos casos no estudo da CPCCRN, enquanto em apenas 1% foi utilizado ECLS.<sup>(10)</sup> Até 2015, havia 256 casos relatados de uso de ECLS para asma quase fatal (adultos e crianças).<sup>(94)</sup> É interessante notar que a taxa de sobrevivência nesses casos foi de cerca de 83%, o que é digno de nota ao se considerar que a maioria destes pacientes estava extraordinariamente enferma e não tinha apresentado resposta a tratamentos muito agressivos.<sup>(94)</sup>

## PROGNÓSTICO

O prognóstico de pacientes com asma crítica ou quase fatal que recebem tratamento clínico adequado é excelente. Uma melhor compreensão da fisiopatologia da obstrução das vias aéreas e da hiperinsuflação dinâmica,

em conjunto com melhores estratégias de ventilação mecânica e tratamento farmacológico agressivo, reduziu a taxa de mortalidade na UTI nestes pacientes para quase zero.<sup>(10,95-97)</sup> Presentemente, a maior parte dos óbitos por asma ocorre em pacientes que sofreram uma parada cardíaca pré-hospitalar e está relacionada a consequências neurológicas catastróficas do atendimento inicial.<sup>(10-12,63)</sup>

O plano de tratamento após a alta para pacientes admitidos ao hospital com asma crítica ou quase fatal deve ser cuidadosamente revisto antes da alta, para assegurar um tratamento ambulatorial adequado, além de educação e acompanhamento na tentativa de reduzir o risco de uma recorrência passível de prevenção. Estes pacientes devem ser seguidos por um especialista em asma, além de um pediatra.

## Contribuições dos autores

Todos autores contribuíram igualmente para o conceito, desenvolvimento, redação e revisão do manuscrito.

## ABSTRACT

Asthma is the most common chronic illness in childhood. Although the vast majority of children with acute asthma exacerbations do not require critical care, some fail to respond to standard treatment and require escalation of support. Children with critical or near-fatal asthma require close monitoring for deterioration and may require aggressive treatment strategies. This review examines the available evidence supporting therapies for critical and near-fatal asthma and summarizes the contemporary clinical care of these children. Typical treatment includes parenteral corticosteroids and inhaled or intravenous beta-agonist drugs. For children with an inadequate response to standard therapy, inhaled ipratropium bromide, intravenous magnesium sulfate, methylxanthines, helium-oxygen mixtures,

and non-invasive mechanical support can be used. Patients with progressive respiratory failure benefit from mechanical ventilation with a strategy that employs large tidal volumes and low ventilator rates to minimize dynamic hyperinflation, barotrauma, and hypotension. Sedatives, analgesics and a neuromuscular blocker are often necessary in the early phase of treatment to facilitate a state of controlled hypoventilation and permissive hypercapnia. Patients who fail to improve with mechanical ventilation may be considered for less common approaches, such as inhaled anesthetics, bronchoscopy, and extracorporeal life support. This contemporary approach has resulted in extremely low mortality rates, even in children requiring mechanical support.

**Keywords:** Asthma; Respiration, artificial; Child

## REFERÊNCIAS

- Akinbami LJ, Moorman JE, Bailey C, Zahran HS, King M, Johnson CA, et al. Trends in asthma prevalence, health care use, and mortality in the United States, 2001-2010. NCHS Data Brief. 2012;(94):1-8.
- Asher MI, Montefort S, Björkstén B, Lai CK, Strachan DP, Weiland SK, Williams H; ISAAC Phase Three Study Group. Worldwide time trends in the prevalence of symptoms of asthma, allergic rhinoconjunctivitis, and eczema in childhood: ISAAC Phases One and Three repeat multicountry cross-sectional surveys. Lancet. 2006;368(9537):733-43. Erratum in Lancet. 2007;370(9593):1128.
- Hasegawa K, Tsugawa Y, Brown DF, Camargo CA Jr. Childhood asthma hospitalizations in the United States, 2000-2009. J Pediatr. 2013;163(4):1127-33.e3.
- Shah R, Saltoun CA. Chapter 14: Acute severe asthma (status asthmaticus). Allergy Asthma Proc. 2012;33 Suppl 1:S47-50.
- Kenyon N, Zeki AA, Albertson TE, Louie S. Definition of critical asthma syndromes. Clin Rev Allergy Immunol. 2015;48(1):1-6.
- Afzal M, Tharratt RS. Mechanical ventilation in severe asthma. Clin Rev Allergy Immunol. 2001;20(3):385-97. Review.
- Mountain RD, Sahn SA. Clinical features and outcome in patients with acute asthma presenting with hypercapnia. Am Rev Respir Dis. 1988;138(3):535-9.
- Robertson CF, Rubinfeld AR, Bowes G. Pediatric asthma deaths in Victoria: the mild are at risk. Pediatr Pulmonol. 1992;13(2):95-100.
- Schivo M, Phan C, Louie S, Harper RW. Critical asthma syndrome in the ICU. Clin Rev Allergy Immunol. 2015;48(1):31-44. Review.

10. Newth CJ, Meert KL, Clark AE, Moler FW, Zuppa AF, Berg RA, Pollack MM, Sward KA, Berger JT, Wessel DL, Harrison RE, Reardon J, Carcillo JA, Shanley TP, Holubkov R, Dean JM, Doctor A, Nicholson CE; Eunice Kennedy Shriver National Institute of Child Health and Human Development Collaborative Pediatric Critical Care Research Network. Fatal and near-fatal asthma in children: the critical care perspective. *J Pediatr*. 2012;161(2):214-21.e3.
11. Hartman ME, Linde-Zwirble WT, Angus DC, Watson RS. Trends in admissions for pediatric status asthmaticus in New Jersey over a 15-year period. *Pediatrics*. 2010;126(4):e904-11.
12. de Miguel-Díez J, Jiménez-García R, Hernández-Barrera V, López de Andrés A, Villa-Asensi JR, Plaza V, et al. National trends in hospital admissions for asthma exacerbations among pediatric and young adult population in Spain (2002-2010). *Respir Med*. 2014;108(7):983-91.
13. Qureshi F, Zaritsky A, Lakkis H. Efficacy of nebulized ipratropium in severely asthmatic children. *Ann Emerg Med*. 1997;29(2):205-11.
14. Ciarallo L, Sauer AH, Shannon MW. Intravenous magnesium therapy for moderate to severe pediatric asthma: results of a randomized, placebo-controlled trial. *J Pediatr*. 1996;129(6):809-14.
15. Scarfone RJ, Loisel JM, Joffe MD, Mull CC, Stiller S, Thompson K, et al. A randomized trial of magnesium in the emergency department treatment of children with asthma. *Ann Emerg Med*. 2000;36(6):572-8.
16. Connett G, Lenney W. Prolonged hypoxaemia after nebulised salbutamol. *Thorax*. 1993;48(5):574-5.
17. Tal A, Pasterkamp H, Leahy F. Arterial oxygen desaturation following salbutamol inhalation in acute asthma. *Chest*. 1984;86(6):868-9.
18. Barnes PJ, Adcock I. Anti-inflammatory actions of steroids: molecular mechanisms. *Trends Pharmacol Sci*. 1993;14(12):436-41.
19. Davies AO, Lefkowitz RJ. Regulation of beta-adrenergic receptors by steroid hormones. *Annu Rev Physiol*. 1984;46:119-30.
20. Dworski R, Fitzgerald GA, Oates JA, Sheller JR. Effect of oral prednisone on airway inflammatory mediators in atopic asthma. *Am J Respir Crit Care Med*. 1994;149(4 Pt 1):953-9.
21. Peters-Golden M, Thebert P. Inhibition by methylprednisolone of zymosan-induced leukotriene synthesis in alveolar macrophages. *Am Rev Respir Dis*. 1987;135(5):1020-6.
22. Dunlap NE, Fulmer JD. Corticosteroid therapy in asthma. *Clin Chest Med*. 1984;5(4):669-83. Review.
23. Fuller RW, Kelsey CR, Cole PJ, Dollery CT, MacDermot J. Dexamethasone inhibits the production of thromboxane B2 and leukotriene B4 by human alveolar and peritoneal macrophages in culture. *Clin Sci (Lond)*. 1984;67(6):653-6.
24. Kercksmar CM. Current trends in management of pediatric asthma. *Respir Care*. 2003;48(3):194-205; discussion 205-8. Review.
25. Schuh S, Reisman J, Alshehri M, Dupuis A, Corey M, Arseneault R, et al. A comparison of inhaled fluticasone and oral prednisone for children with severe acute asthma. *N Engl J Med*. 2000;343(10):689-94.
26. Welch MJ. Inhaled steroids and severe viral infections. *J Asthma*. 1994;31(1):43-50.
27. Koh YI, Choi IS, Shin IS, Hong SN, Kim YK, Sim MK. Steroid-induced delirium in a patient with asthma: report of one case. *Korean J Intern Med*. 2002;17(2):150-2.
28. Dayton MT, Kleckner SC, Brown DK. Peptic ulcer perforation associated with steroid use. *Arch Surg*. 1987;122(3):376-80.
29. Udem BJ, Lichtenstein LM. Drugs used in the treatment of asthma. In: Hardman JG, Limbird LE, Gilman AG, editors. *Goodman & Gilman's the pharmacological basis of therapeutics*. 10th ed. New York: McGraw-Hill; 2001.
30. Stephanopoulos DE, Monge R, Schell KH, Wyckoff P, Peterson BM. Continuous intravenous terbutaline for pediatric status asthmaticus. *Crit Care Med*. 1998;26(10):1744-8.
31. Katz RW, Kelly HW, Crowley MR, Grad R, McWilliams BC, Murphy SJ. Safety of continuous nebulized albuterol for bronchospasm in infants and children. *Pediatrics*. 1993;92(5):666-9.
32. Matson JR, Loughlin GM, Strunk RC. Myocardial ischemia complicating the use of isoproterenol in asthmatic children. *J Pediatr*. 1978;92(5):776-8.
33. Maguire JF, Geha RS, Umetsu DT. Myocardial specific creatine phosphokinase isoenzyme elevation in children with asthma treated with intravenous isoproterenol. *J Allergy Clin Immunol*. 1986;78(4 Pt 1):631-6.
34. Papo MC, Frank J, Thompson AE. A prospective, randomized study of continuous versus intermittent nebulized albuterol for severe status asthmaticus in children. *Crit Care Med*. 1993;21(10):1479-86.
35. Ackerman AD. Continuous nebulization of inhaled beta-agonists for status asthmaticus in children: a cost-effective therapeutic advance? *Crit Care Med*. 1993;21(10):1422-4.
36. Werner HA. Status asthmaticus in children: a review. *Chest*. 2001;119(6):1913-29.
37. Andrews T, McGintee E, Mittal MK, Tyler L, Chew A, Zhang X, et al. High-dose continuous nebulized levalbuterol for pediatric status asthmaticus: a randomized trial. *J Pediatr*. 2009;155(2):205-10.e1.
38. Browne GJ, Penna AS, Phung X, Soo M. Randomised trial of intravenous salbutamol in early management of acute severe asthma in children. *Lancet*. 1997;349(9048):301-5.
39. Bohn D, Kalloghlian A, Jenkins J, Edmonds J, Barker G. Intravenous salbutamol in the treatment of status asthmaticus in children. *Crit Care Med*. 1984;12(10):892-6.
40. Doymaz S, Schneider J, Sagy M. Early administration of terbutaline in severe pediatric asthma may reduce incidence of acute respiratory failure. *Ann Allergy Asthma Immunol*. 2014;112(3):207-10.
41. Wong CS, Pavord ID, Williams J, Britton JR, Tattersfield AE. Bronchodilator, cardiovascular, and hypokalaemic effects of fenoterol, salbutamol, and terbutaline in asthma. *Lancet*. 1990;336(8728):1396-9.
42. Moravec MA, Hurlbert BJ. Hypokalemia associated with terbutaline administration in obstetrical patients. *Anesth Analg*. 1980;59(12):917-20.
43. Leitch AG, Clancy LJ, Costello JF, Flenley DC. Effect of intravenous infusion of salbutamol on ventilatory response to carbon dioxide and hypoxia and on heart rate and plasma potassium in normal men. *Br Med J*. 1976;1(6006):365-7.
44. Gross NJ. Ipratropium bromide. *N Engl J Med*. 1988;319(8):486-94. Review.
45. Woelfle J, Zielen S, Lentze MJ. Unilateral fixed dilated pupil in an infant after inhalation of nebulized ipratropium bromide. *J Pediatr*. 2000;136(3):423-4.
46. Kizer KM, Bess DT, Bedford NK. Blurred vision from ipratropium bromide inhalation. *Am J Health Syst Pharm*. 1999;56(9):914.
47. Qureshi F, Pestian J, Davis P, Zaritsky A. Effect of nebulized ipratropium on the hospitalization rates of children with asthma. *N Engl J Med*. 1998;339(15):1030-5.
48. Craven D, Kercksmar CM, Myers TR, O'Riordan MA, Golonka G, Moore S. Ipratropium bromide plus nebulized albuterol for the treatment of hospitalized children with acute asthma. *J Pediatr*. 2001;138(1):51-8.
49. Goggins N, Macarthur C, Parkin PC. Randomized trial of the addition of ipratropium bromide to albuterol and corticosteroid therapy in children hospitalized because of an acute asthma exacerbation. *Arch Pediatr Adolesc Med*. 2001;155(12):1329-34.
50. Alansari K, Ahmed W, Davidson BL, Alamri M, Zakaria I, Alrifai M. Nebulized magnesium for moderate and severe pediatric asthma: A randomized trial. *Pediatr Pulmonol*. 2015;50(12):1191-9.
51. Devi PR, Kumar L, Singhi SC, Prasad R, Singh M. Intravenous magnesium sulfate in acute severe asthma not responding to conventional therapy. *Indian Pediatr*. 1997;34(5):389-97.
52. Gürkan F, Haspolat K, Bosnak M, Dikici B, Derman O, Ece A. Intravenous magnesium sulphate in the management of moderate to severe acute asthmatic children nonresponding to conventional therapy. *Eur J Emerg Med*. 1999;6(3):201-5.
53. Ciarallo L, Brousseau D, Reinert S. Higher-dose intravenous magnesium therapy for children with moderate to severe acute asthma. *Arch Pediatr Adolesc Med*. 2000;154(10):979-83.
54. Torres S, Sticco N, Bosch JJ, Iolster T, Siaba A, Rocca Rivarola M, et al. Effectiveness of magnesium sulfate as initial treatment of acute severe asthma in children, conducted in a tertiary-level university hospital: a randomized, controlled trial. *Arch Argent Pediatr*. 2012;110(4):291-6.

55. Cheuk DK, Chau TC, Lee SL. A meta-analysis on intravenous magnesium sulphate for treating acute asthma. *Arch Dis Child*. 2005;90(1):74-7.
56. Nicholson CD, Shahid M. Inhibitors of cyclic nucleotide phosphodiesterase isoenzymes--their potential utility in the therapy of asthma. *Pulm Pharmacol*. 1994;7(1):1-17.
57. Feoktistov I, Biaggioni I. Adenosine A2b receptors evoke interleukin-8 secretion in human mast cells. An enprofylline-sensitive mechanism with implications for asthma. *J Clin Invest*. 1995;96(4):1979-86.
58. Higbee MD, Kumar M, Galant SP. Stimulation of endogenous catecholamine release by theophylline: a proposed additional mechanism of action for theophylline effects. *J Allergy Clin Immunol*. 1982;70(5):377-82.
59. Kidney J, Dominguez M, Taylor PM, Rose M, Chung KF, Barnes PJ. Immunomodulation by theophylline in asthma. Demonstration by withdrawal of therapy. *Am J Respir Crit Care Med*. 1995;151(6):1907-14.
60. Aubier M, De Troyer A, Sampson M, Macklem PT, Roussos C. Aminophylline improves diaphragmatic contractility. *N Engl J Med*. 1981;305(5):249-52.
61. Ream RS, Loftis LL, Albers GM, Becker BA, Lynch RE, Mink RB. Efficacy of IV theophylline in children with severe status asthmaticus. *Chest*. 2001;119(5):1480-8.
62. Yung M, South M. Randomised controlled trial of aminophylline for severe acute asthma. *Arch Dis Child*. 1998;79(5):405-10.
63. Bratton SL, Newth CJ, Zuppa AF, Moler FW, Meert KL, Berg RA, Berger J, Wessel D, Pollack M, Harrison R, Carcillo JA, Shanley TP, Liu T, Holubkov R, Dean JM, Nicholson CE; Eunice Kennedy Shriver National Institute of Child Health and Human Development Collaborative Pediatric Critical Care Research Network. Critical care for pediatric asthma: wide care variability and challenges for study. *Pediatr Crit Care Med*. 2012;13(4):407-14.
64. Gupta VK, Cheifetz IM. Heliox administration in the pediatric intensive care unit: an evidence-based review. *Pediatr Crit Care Med*. 2005;6(2):204-11.
65. Weber JE, Chudnofsky CR, Younger JG, Larkin GL, Boczar M, Wilkerson MD, et al. A randomized comparison of helium-oxygen mixture (Heliox) and racemic epinephrine for the treatment of moderate to severe croup. *Pediatrics*. 2001;107(6):E96.
66. Kim IK, Phrampus E, Venkataraman S, Pitetti R, Saville A, Corcoran T, et al. Helium/oxygen-driven albuterol nebulization in the treatment of children with moderate to severe asthma exacerbations: a randomized, controlled trial. *Pediatrics*. 2005;116(5):1127-33.
67. Hess DR, Acosta FL, Ritz RH, Kacmarek RM, Camargo CA Jr. The effect of heliox on nebulizer function using a beta-agonist bronchodilator. *Chest*. 1999;115(1):184-9.
68. Bigham MT, Jacobs BR, Monaco MA, Brilli RJ, Wells D, Conway EM, et al. Helium/oxygen-driven albuterol nebulization in the management of children with status asthmaticus: a randomized, placebo-controlled trial. *Pediatr Crit Care Med*. 2010;11(3):356-61.
69. Sato T, Hirota K, Matsuki A, Zsigmond EK, Rabito SF. The role of the N-methyl-D-aspartic acid receptor in the relaxant effect of ketamine on tracheal smooth muscle. *Anesth Analg*. 1998;87(6):1383-8.
70. Allen JY, Macias CG. The efficacy of ketamine in pediatric emergency department patients who present with acute severe asthma. *Ann Emerg Med*. 2005;46(1):43-50.
71. L'Hommiedieu CS, Arens JJ. The use of ketamine for the emergency intubation of patients with status asthmaticus. *Ann Emerg Med*. 1987;16(5):568-71.
72. Nehama J, Pass R, Bechtler-Karsch A, Steinberg C, Notterman DA. Continuous ketamine infusion for the treatment of refractory asthma in a mechanically ventilated infant: case report and review of the pediatric literature. *Pediatr Emerg Care*. 1996;12(4):294-7.
73. Evers AS, Crowder M. General anesthetics. In: Hardman JG, Limbird LE, Gilman AG, editors. *Goodman & Gilman's the pharmacological basis of therapeutics*. 10th ed. New York: McGraw-Hill; 2001.
74. Akingbola OA, Simakajornboon N, Hadley Jr EF, Hopkins RL. Noninvasive positive-pressure ventilation in pediatric status asthmaticus. *Pediatr Crit Care Med*. 2002;3(2):181-4.
75. Mayordomo-Colunga J, Medina A, Rey C, Díaz JJ, Concha A, Los Arcos M, et al. Predictive factors of non invasive ventilation failure in critically ill children: a prospective epidemiological study. *Intensive Care Med*. 2009;35(3):527-36.
76. David WS, Roehr CL, Leatherman JW. EMG findings in acute myopathy with status asthmaticus, steroids and paralytics. Clinical and electrophysiologic correlation. *Electromyogr Clin Neurophysiol*. 1998;38(6):371-6.
77. Polsonetti BW, Joy SD, Laos LF. Steroid-induced myopathy in the ICU. *Ann Pharmacother*. 2002;36(11):1741-4.
78. Cox RG, Barker GA, Bohn DJ. Efficacy, results, and complications of mechanical ventilation in children with status asthmaticus. *Pediatr Pulmonol*. 1991;11(2):120-6.
79. Darioli R, Perret C. Mechanical controlled hypoventilation in status asthmaticus. *Am Rev Respir Dis*. 1984;129(3):385-7.
80. Picado C, Montserrat JM, Roca J, Rodríguez-Roisín R, Estopá R, Xaubet A, et al. Mechanical ventilation in severe exacerbation of asthma. Study of 26 cases with six deaths. *Eur J Respir Dis*. 1983;64(2):102-7.
81. Wetzel RC. Pressure-support ventilation in children with severe asthma. *Crit Care Med*. 1996;24(9):1603-5.
82. Tuxen DV. Detrimental effects of positive end-expiratory pressure during controlled mechanical ventilation of patients with severe airflow obstruction. *Am Rev Respir Dis*. 1989;140(1):5-9.
83. Marini JJ. Should PEEP be used in airflow obstruction? *Am Rev Respir Dis*. 1989;140(1):1-3.
84. Stewart TE, Slutsky AS. Occult, occult auto-PEEP in status asthmaticus. *Crit Care Med*. 1996;24(3):379-80.
85. Rooke GA, Choi JH, Bishop MJ. The effect of isoflurane, halothane, sevoflurane, and thiopental/nitrous oxide on respiratory system resistance after tracheal intubation. *Anesthesiology*. 1997;86(6):1294-9.
86. Beach FX, Williams NE. Bronchial lavage in status asthmaticus. A long term review after treatment. *Anaesthesia*. 1970;25(3):378-81.
87. Leiba A, Bar-Yosef S, Bar-Dayana Y, Weiss Y, Segal E, Paret G, et al. Early administration of extracorporeal life support for near fatal asthma. *Isr Med Assoc J*. 2003;5(8):600-2. Erratum in *Isr Med Assoc J*. 2003;5(9):684.
88. Mikkelsen ME, Woo YJ, Sager JS, Fuchs BD, Christie JD. Outcomes using extracorporeal life support for adult respiratory failure due to status asthmaticus. *ASAIO J*. 2009;55(1):47-52.
89. Hays SR, Fahy JV. The role of mucus in fatal asthma. *Am J Med*. 2003;115(1):68-9.
90. Kuyper LM, Paré PD, Hogg JC, Lambert RK, Ionescu D, Woods R, et al. Characterization of airway plugging in fatal asthma. *Am J Med*. 2003;115(1):6-11.
91. Rogers DF. Airway mucus hypersecretion in asthma: an undervalued pathology? *Curr Opin Pharmacol*. 2004;4(3):241-50. Review.
92. Schutte D, Zwitserloot AM, Houmes R, de Hoog M, Draaisma JM, Lemson J. Sevoflurane therapy for life-threatening asthma in children. *Br J Anaesth*. 2013;111(6):967-70.
93. Turner DA, Heitz D, Cooper MK, Smith PB, Arnold JH, Bateman ST. Isoflurane for life-threatening bronchospasm: a 15-year single-center experience. *Respir Care*. 2012;57(11):1857-64.
94. Extracorporeal Life Support Organization Registry International Summary, April 2015. Available in <https://www.elso.org/Registry/Statistics/InternationalSummary.aspx>
95. Bellomo R, McLaughlin P, Tai E, Parkin G. Asthma requiring mechanical ventilation. A low morbidity approach. *Chest*. 1994;105(3):891-6.
96. Kearney SE, Graham DR, Atherton ST. Acute severe asthma treated by mechanical ventilation: a comparison of the changing characteristics over a 17 yr period. *Respir Med*. 1998;92(5):716-21.
97. Rampa S, Allareddy V, Asad R, Nalliah RP, Allareddy V, Rotta AT. Outcomes of invasive mechanical ventilation in children and adolescents hospitalized due to status asthmaticus in United States: a population based study. *J Asthma*. 2015;52(4):423-30.