

Asma: Uma Doença Eclética

Hisbello S. Campos *

Resumo

O autor aborda as bases genéticas da asma e da atopia, enfocando o papel dos fatores exógenos como causa da asma e não apenas como provocadores de sintomas asmáticos.

Apresenta os finos mecanismos celulares determinantes dos diferentes graus de processo inflamatório crônico das vias aéreas do asmático, comentando as diferenças clínicas e terapêuticas deles decorrentes.

Comenta sobre aspectos particulares da asma noturna e sobre seus determinantes, inserindo conceitos da cronobiologia e da cronoterapia no tratamento da doença. Apresenta as classificações da asma, segundo sua gravidade, propostas pela Organização Mundial da Saúde e o papel dessa classificação na determinação do esquema terapêutico.

Palavras-chave: genética da asma e da atopia; mecanismos celulares da asma; biologia molecular na asma; processo inflamatório crônico da asma; asma noturna; classificação da asma; tratamento da asma.

Abstract

The author discusses the genetic basis of asthma and of atopy, focusing on the exogenous factors as a cause of asthma and not only as triggers of asthmatic symptoms. He presents the fine cellular mechanisms involved in the different grades of the chronic inflammatory process in the asthmatic airways, commenting on the clinical and therapeutic differences that outcome from them. He comments on particular aspects of nocturnal asthma and on its causing factors, inserting concepts from chronobiology and from

chronotherapeutics in the treatment of the disease. He presents the classification of asthma according to its severity proposed by World Health Organization and its place on the decision of therapeutic regimen.

Key words: *genetics of asthma and atopy; cellular mechanisms of asthma; molecular biology in asthma; chronic inflammatory process in asthma; nocturnal asthma; asthma classification; asthma treatment.*

Introdução

A medida que o conhecimento científico avança, a asma vai se tornando mais complexa. Até algum tempo atrás, era uma síndrome caracterizada por aumento da resposta das vias aéreas a diversos estímulos e que se manifestava por redu-

* Médico do Centro de Referência Professor Hélio Fraga, FNS/MS.

ções episódicas do calibre brônquico. Por conseguinte, o tratamento era centrado na broncodilatação. Posteriormente, passou a ser considerada uma doença inflamatória crônica das vias aéreas, e seu tratamento passou a empregar, prioritariamente, anti-inflamatórios. Os conhecimentos adquiridos no campo da imunologia e da biologia molecular deixaram claro que mecanismos complexos e interligados permeavam o espaço entre a inalação do antígeno e a redução do calibre do brônquio. Linfócitos, mastócitos, eosinófilos, macrófagos, plaquetas, células epiteliais brônquicas, interleucinas, linfocinas, moléculas de adesão, mediadores, mecanismos neurais e outros, estão envolvidos neste processo inflamatório único, determinando disfunções funcionais, sintomas, formas clínicas, resposta terapêutica e morte.

Ainda resta muito por compreender, por descobrir, fazendo da asma um verdadeiro *iceberg*. Será que as denominações "asma leve", "moderada" ou "grave" não são distinções de gravidade de uma mesma doença, e sim doenças diferentes? Será que "asma noturna" pode ser uma forma clínica distinta da doença? Por que numa parcela dos asmáticos o uso de anti-inflamatórios não-esteroidais causa problemas e em outra não? Por que o exercício vigoroso e prolongado não

é capaz de desencadear sintomas em todos os asmáticos? Por que parte dos asmáticos deixa de apresentar sintomas definitivamente a partir da puberdade? Será que aquilo que rotulamos como "asma" é, na verdade, um grupo de disfunções distintas que compartilham a capacidade de inflamar e reduzir a luz do brônquio?

Neste artigo, descrevem-se os mecanismos celulares envolvidos na gênese do broncoespasmo e seus determinantes genéticos. Comentam-se alguns aspectos da asma noturna, enfocando fatores intervenientes nessa condição, bem como as bases do tratamento anti-inflamatório e os aspectos da cronoterapia. Finalmente, apresentam-se as propostas da Organização Mundial da Saúde (OMS) para a classificação e o tratamento da asma.

Bases Genéticas da Asma

Embora ainda não esteja(m) estabelecido(s) o(s) gen(es) responsáveis pela asma, há diversas evidências de que ela é uma doença na qual determinantes genéticos e ambientais interagem. Diversos estudos demonstram que filhos de pais asmáticos têm maior probabilidade de também serem asmáticos. Nessa área, as evidências são de que a hereditariedade da asma não se enquadra no padrão Mendeliano simples, possivel-

mente sendo poligênico e heterogêneo. A hiper-responsividade brônquica (HRB), característica importante da asma, parece ser determinada por traço autossômico dominante¹ resultante de mais de um gen². A HRB está fortemente associada com níveis elevados de IgE sérica, condição relacionada à região 5q31-q33^{3,4}, onde existem diversos genes possivelmente reguladores da produção de IgE e da ativação e proliferação de células envolvidas no processo inflamatório asmático⁵⁻⁷, fazendo supor que dali possa sair a regulação genética da HRB.

Da mesma forma, a atopia tem base genética. Embora nem sempre a atopia leve à asma e nem todo asmático seja atópico, as duas condições habitualmente coexistem. Estudos realizados em grandes números de famílias apontam para um gen no cromossomo 11q13 que poderia codificar a sub-unidade β do receptor IgE de alta afinidade. Ao mesmo tempo, há indícios de que genes dos cromossomos 5 e 14 estejam ligados à produção de interleucina-4 (IL-4) e a variantes das sub-unidades α e β do complexo receptor do linfócito T (CRT α/β)⁸. Variantes genéticas têm papel importante na determinação de atopia. Para respostas específicas mediadas por IgE, há evidências de que tanto complexos de histocompatibilidade (HLA) como CRT α/β podem,

de alguma forma, influenciar a sensibilização⁹; para respostas generalizadas de "hiper-IgE", os determinantes genéticos são fortes e variados e devem provir dos cromossomos 5 e 11¹⁰.

Em atópicos, exposição prolongada a alérgenos leva à sensibilização, à inflamação do brônquio e ao estado de HRB¹¹.

A associação entre sensibilização a alérgenos ambientais comuns e asma já está bem estabelecida. Com relação a determinados alérgenos, como os ácaros, essa associação é tão forte que eles são considerados *causa* de asma¹². Segundo importante estudo sobre o tema¹³, a exposição ao ácaro nos dois primeiros anos de vida parece correlacionar-se melhor com o desenvolvimento de asma que as exposições posteriores. Em algumas partes do mundo, a sensibilização pelo ácaro é considerada o principal fator de risco isolado para asma¹⁴. Outros importantes fatores intradomiciliares na determinação de sintomas asmáticos são a barata¹⁵ e o epitélio animal (gato e cachorro, principalmente)¹⁶.

Inflamação das Vias Aéreas

O processo inflamatório único observado na asma é consequência de uma complexa interação entre diversas células e mediadores. Caracteristicamente na asma, ocorre uma amplificação das respostas imu-

nes aos antígenos inalados. O maior grau de respostas (HRB), orquestradas pelo linfócito T, é produto de citocinas produzidas por linfócitos, eosinófilos, mastócitos, células epiteliais e macrófagos. Há evidências de que os mastócitos liberam citocinas precocemente nas respostas alérgicas, amplificando a ação dos linfócitos Th2 nas vias aéreas. Ao mesmo tempo, macrófagos e plaquetas podem ser fontes importantes de mediadores lipídicos responsáveis pela broncoconstrição e hipersecreção de muco⁸.

A arquitetura brônquica é modificada pela asma. A análise histológica das vias aéreas asmáticas revela infiltração de células inflamatórias normalmente não existentes naquele sítio e alteração estrutural da parede brônquica. Tanto o epitélio como o tecido adventício que circunda a via aérea e o músculo liso estão infiltrados por eosinófilos e linfócitos Th2. Estes últimos, por produzirem interleucinas 3, 4 e 5 (IL-3, 4 e 5) e fator estimulador de colônias de granulócitos-monócitos (GM-CSF), estão diretamente ligados ao processo inflamatório característico da asma. Aquelas citocinas, combinadas à apresentação e ao reconhecimento de antígenos, induzem os linfócitos B a produzirem IgE, amplificando a resposta alérgica. Os eosinófilos, por sua vez, ao serem ativados por outras citocinas, liberam diversas substâncias lesivas ao brônquio,

além de atraírem outras células inflamatórias ao local, potencializando a reação inflamatória. Ao mesmo tempo, o fenótipo das células normalmente presentes na via aérea é modificado na asma, adquirindo um caráter pró-flogístico¹⁷. A fibra muscular lisa sofre hipertrofia e hiperplasia ocupando maior fração da parede da via aérea e reduzindo sua luz¹⁸. Além de tudo, o epitélio das vias aéreas perde seu arranjo pseudoestratificado colunar, tornando-se espesso, descamando e perdendo a capacidade de produção de substâncias relaxadoras do tono da via aérea¹⁹. Finalmente, a deposição de fibras colágenas do tipo III e V sob a membrana basal e a deposição de líquido tanto no epitélio como no tecido conjuntivo peribrônquico, dando a aparência de espessamento da parede brônquica, amplifica mecanicamente as mudanças de calibre da luz brônquica devido à constrição e complementa a HRB^{20,21}. Todos os fatores expostos acima conjugam-se na redução da luz do brônquio, aumentando a resistência das vias aéreas e levando às disfunções observadas na asma.

"Cascata Imunológica"/ "cascata Inflamatória" na Asma

Atopia é a capacidade geneticamente herdada de produzir respostas exageradas, mediadas por IgE, a estímulos

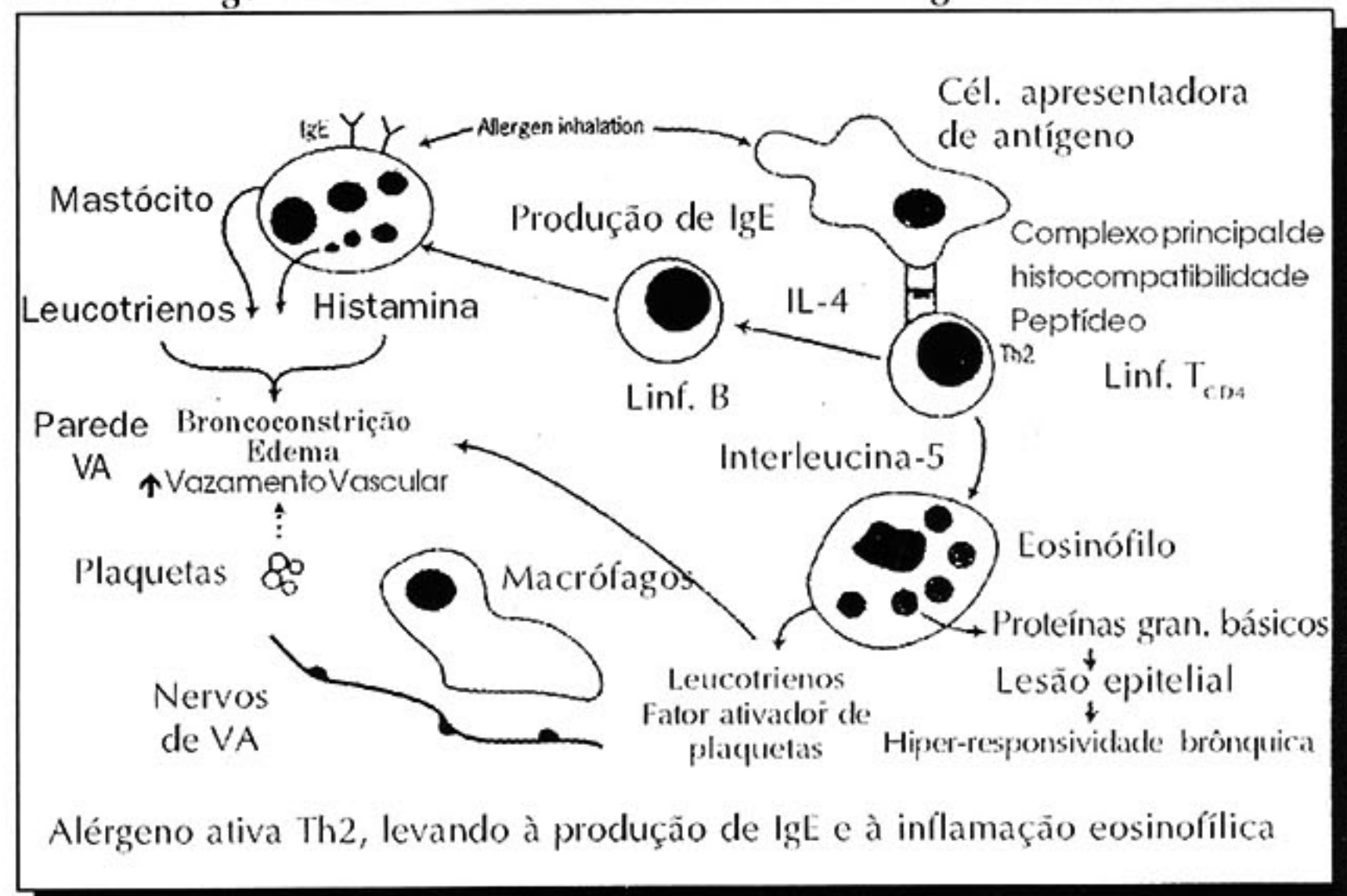
antigênicos. Asmáticos atópicos, após sensibilizados por determinados antígenos, ao serem novamente expostos a esses antígenos, apresentam redução rápida do calibre das vias aéreas, que é máxima após 20-30 minutos. Essa resposta rápida é chamada de *reação imediata* e é resultado da ação direta de mediadores e de seus metabólitos liberados pelos mastócitos sobre um músculo liso hiper-responsivo. Parte das vezes, a reação termina em pouco tempo acompanhando a queda na concentração dos mediadores de vida-curta. Em parte das vezes, posteriormente, também uma resposta asmática tardia pode ocorrer (*resposta tardia*), que é máxima 6-12 horas após a exposição antigênica, e pode persistir 24 horas ou mais. Postula-se que essa segunda fase seja resultado da ação de linfocinas específicas que foram liberadas junto ou logo após os mediadores imediatos que causaram a reação imediata. Essas citocinas promovem diversas alterações locais ativando células e, ao difundirem-se pela circulação sistêmica, atraem células efetoras do processo inflamatório, principalmente eosinófilos, além de linfócitos Th2, neutrófilos e monócitos.

O reconhecimento do alérgeno inalável pelo sistema imune resulta numa cascata de reações imunes envolvendo ativação do linfócito T com consequente ativação de eosinófilos e produção de IgE. No primeiro

contato do asmático atópico com o antígeno, este é processado em pequenos fragmentos peptídicos pelas células apresentadoras de antígenos (macrófagos, células dendríticas, linfócitos B, por exemplo) e transferido para a superfície dessas células junto com moléculas do complexo principal de histocompatibilidade (MHC). Posteriormente, ao entrar em contato novamente com o antígeno, ele é reconhecido pelos CRT α/β do linfócito T_{CD4} (essa célula tem a capacidade de reconhecer peptídeos específicos ligados a moléculas da classe II do MHC). Com o novo contato, essencial para a ativação do linfócito, a célula T_{CD4} prolifera e sintetiza diversas citocinas (interleucinas). De acordo com a citocina produzida, os linfócitos T podem ser divididos em Th1 e Th2. Os primeiros produzem interferon-gama (IFN- γ) e IL-2,

que ativam macrófagos e células T, mas não produzem IL-4 ou IL-5. Os Th2 produzem IL-4 e IL-5, mas não produzem IFN- γ . Enquanto a IL-4 é necessária para a síntese de IgE, o IFN- γ a inibe; a IL-5 atua especificamente sobre os eosinófilos, atraindo-os e ativando-os. A IL-4, na presença de sinais oriundos da ligação da molécula de superfície celular CD40, promove alteração genética no linfócito B, desviando a produção de IgG e de IgM para a de IgE. A IgE, por sua vez, liga-se aos receptores de alta afinidade da superfície dos mastócitos e basófilos através das frações Fc de cadeia pesada. Quando um alérgeno alcança a membrana celular e se liga a duas ou mais moléculas de IgE, dispara uma série de eventos transmembrânicos e intracelulares que culminam na liberação de mediadores. Diversas outras células das vias aéreas (eosinófilos,

Figura 1 - Possíveis mecanismos imunológicos da asma



Reproduzido de Robinson DS, Durham SR. *Mechanisms in asthma*

linfócitos T, macrófagos, células dendríticas e epiteliais, por exemplo) têm receptores de baixa-densidade de IgE e a interação com alérgenos pode produzir mudanças funcionais nessas células (Figura 1).

As principais células efetoras envolvidas nas respostas imediata e tardia da asma são: mastócitos, basófilos e eosinófilos. As duas primeiras, após ativadas pelos alérgenos, liberam/sintetizam diversos mediadores, os quais, entre outros efeitos:

1. provocam contração da musculatura lisa peribrônquica;
2. aumentam a permeabilidade vascular levando ao edema; aumentam a secreção de muco brônquico;
3. promovem quimiotaxia para outras células inflamatórias (eosinófilos e neutrófilos, por exemplo);
4. produzem citocinas (IL-3, IL-4, IL-5, IL-10 e IL-13).

O mastócito também tem papel importante na seqüência de eventos responsáveis pela resposta tardia da asma. Através de muitas das citocinas por ele liberadas, particularmente a IL-4 e o fator de necrose tumoral α (FNT α), o eosinófilo é atraído e ativado no local da reação²². Por ter seu citoplasma repleto de grânulos protéicos - proteína básica principal (PBP), proteína catiônica eosinofílica (PCE), peroxidase eosinofílica (PE), neurotoxina derivada de eosinófilo (NDE), por exemplo, ricos em arginina, o eosinófilo é

considerado a principal célula efetora na asma. Quando ativado, além de liberar essas proteínas altamente lesivas ao brônquio, também produz mediadores lipídicos - fator ativador de plaqueta (FAP) e leucotrieno C₄, por exemplo, que provocam broncoconstrição e edema das vias aéreas e produz citocinas (IL-5), amplificando o processo alérgico.

Após desencadeado o processo imune, dá-se início a um processo de adesão celular e de diapedese, dependente da ação de seletinas, de integrinas, de IL-8 e de moléculas de adesão, que permite a passagem dessas células através da barreira endotelial²³. Após transporem a barreira, as células convergem para o local da reação inflamatória e liberam fatores pré e neo-formados (superóxidos, citocinas, proteínas catiônicas e enzimas) destinados a combater o fator desencadeador da reação inflamatória. A resposta tardia está associada ao aumento da HRB, a qual pode persistir por dias após a inalação do antígeno. Acredita-se que a exposição natural, rotineira ao alérgeno, também possa levar ao aumento da HRB e que o processo inflamatório brônquico responsável por esse fato possa predispor o atópico a ficar cada vez mais susceptível a reações induzidas por alérgenos ("Quanto mais asma, mais asma"). Essas reações levam à perpetuação da inflamação brônquica e a sintomas crôni-

cos, mesmo se a exposição for mínima. Como suporte para esse conceito, pode-se citar o fato de que a remoção de um alérgeno persistente pode levar à melhora dos sintomas e à redução da HRB.

Asma Intermitente, Leve, Moderada e Grave

A análise das células obtidas no lavado broncoalveolar e na biópsia brônquica, em conjunto com estudos anatomopatológicos de asmáticos e de não-asmáticos, permitiu distinguir os processos celulares envolvidos nos diferentes graus de severidade da doença. A partir daí, a diferenciação clínica da asma quanto a sua gravidade - intermitente, leve persistente, moderada persistente e grave persistente (Quadro 1) - pôde ser correlacionada com as alterações celulares observadas. Mais do que isso, esse conhecimento ajuda na definição do plano medicamentoso, posto que, na asma, ele é definido visando o controle de determinado(s) evento(s) celular(es) ou, em outras palavras, o grau da inflamação brônquica.

Mesmo na asma intermitente, que inclui aqueles com tosse crônica, asma sazonal e asma ocupacional²⁵, estudo anatomopatológico¹⁹ demonstrou grau menor, porém presente, de processo inflamatório, sugerindo que, mesmo nesses casos, talvez seja apropriado medicá-la com antiinflamatórios. Está de-

monstrado que a concentração de eosinófilos, linfócitos, mastócitos, diversos mediadores (histamina, triptase, PGD₂, leucotrienos, interleucinas e TNF α , entre outros) nos brônquios de portadores de formas leves da doença está elevada¹⁷. Caracteristicamente, a análise de biópsias endobrônquiais revela relação direta entre a expressão aumentada do receptor de IL-2/CD25 e a gravidade da doença²⁶. Ao mesmo tempo, diversas outras linfocinas (IL-5, IL-8 e IL-13) pare-

cem relacionar-se com as formas mais graves da doença²⁷.

Não apenas o mecanismo celular envolvido no processo inflamatório único da asma, determinante da gravidade da doença, como também mecanismos neurais estão interligados causando os principais sintomas da asma. Há indícios de que o mastócito seja a principal célula efetora da broncoconstrição enquanto que fibras nervosas parecem estar intimamente ligadas à broncoconstrição e à tosse. Diversos aspectos da função das vias aére-

as - tono da musculatura lisa, produção de secreção, fluxo sanguíneo, permeabilidade microvascular e ativação e migração de células inflamatórias são regulados pelos nervos autônomos²⁸. Há três tipos de fibras nervosas aferentes identificadas no trato respiratório inferior:

1. receptores de adaptação lenta, que agem como receptores de estiramento no músculo liso da via aérea,
2. receptores irritativos de adaptação rápida
3. fibras C não mielinizadas.

As duas últimas localizam-se superficialmente e podem ser ativadas pela irritação/inflamação das vias aéreas²⁹. Ao mesmo tempo, os nervos aferentes podem estar envolvidos na ativação de reflexos colinérgicos e na liberação de mediadores peptídicos pró-inflamatórios, que contribuem para os sintomas da asma. Os receptores irritativos de adaptação rápida estão presentes no epitélio da laringe, da traquéia e dos brônquios maiores e são considerados o principal complexo sensorial responsável pela tosse³⁰. Permeando os diversos mecanismos envolvidos na produção dos sintomas asmáticos está a inflamação crônica das vias aéreas. Sintomas agudos, de duração menor, estão relacionados à ativação de células inflamatórias e/ou reflexos neurais, enquanto exacerbações prolongadas são consequentes ao aumento do processo inflamatório brônquico (Quadro 2)

Quadro 1 - Classificação da asma quanto à gravidade²⁴

Classificação	Aspecto clínico antes do tratamento
Intermitente	Sintomas intermitentes (< 1 vez por semana). Exacerbações breves (de poucas horas a poucos dias). Sintomas asmáticos noturnos < 2 vezes por mês. Assintomático e com função pulmonar normal entre as crises. Pico de fluxo (PF) ou VEF ₁ : • > ou = 80% do predito. • Variabilidade < 20%.
Leve persistente	Sintomas > 1 vez por semana mas < 1 vez por dia. Exacerbações podem afetar as atividades ou o sono. Sintomas asmáticos noturnos > 2 vezes por mês. Pico de fluxo (PF) ou VEF ₁ : • > ou = 80% do predito. • Variabilidade 20-30%.
Moderada persistente	Sintomas diários. Exacerbações afetando as atividades e o sono. Sintomas asmáticos noturnos > 1 vez por semana. Uso diário de β 2 de ação rápida. Pico de fluxo (PF) ou VEF ₁ : • < 60-80% do predito. • Variabilidade > 30%.
Grave persistente	Sintomas diários. Exacerbações frequentes. Sintomas asmáticos noturnos frequentes. Atividade física limitada pelos sintomas asmáticos. Pico de fluxo (PF) ou VEF ₁ : • < ou = 60% do predito. • Variabilidade > 30%.

Reproduzido de *Global strategy for asthma management and prevention. NHLBI/WHO Workshop Report.*

Quadro 2 - Mecanismos dos sintomas asmáticos

Sintoma	Mecanismo
Tosse	Estimulação dos receptores da tosse
Sibilo	Limitação ao fluxo aéreo
Opressão torácica	Limitação ao fluxo aéreo
Dispnéia	Estimulação dos nervos sensoriais
	Limitação ao fluxo aéreo
	Estimulação dos nervos sensoriais

Reproduzido de Pauwels, R.A. - *Nedocromil sodium: from chloride channels to asthmatic cough*. 1995.

Em resumo, há indícios de que há dois extremos na asma. Na ponta mais branda da doença, a inflamação parece ser derivada do mastócito, enquanto do outro lado, as formas mais graves da inflamação brônquica parecem estar ligadas ao linfócito T (Figura 2).

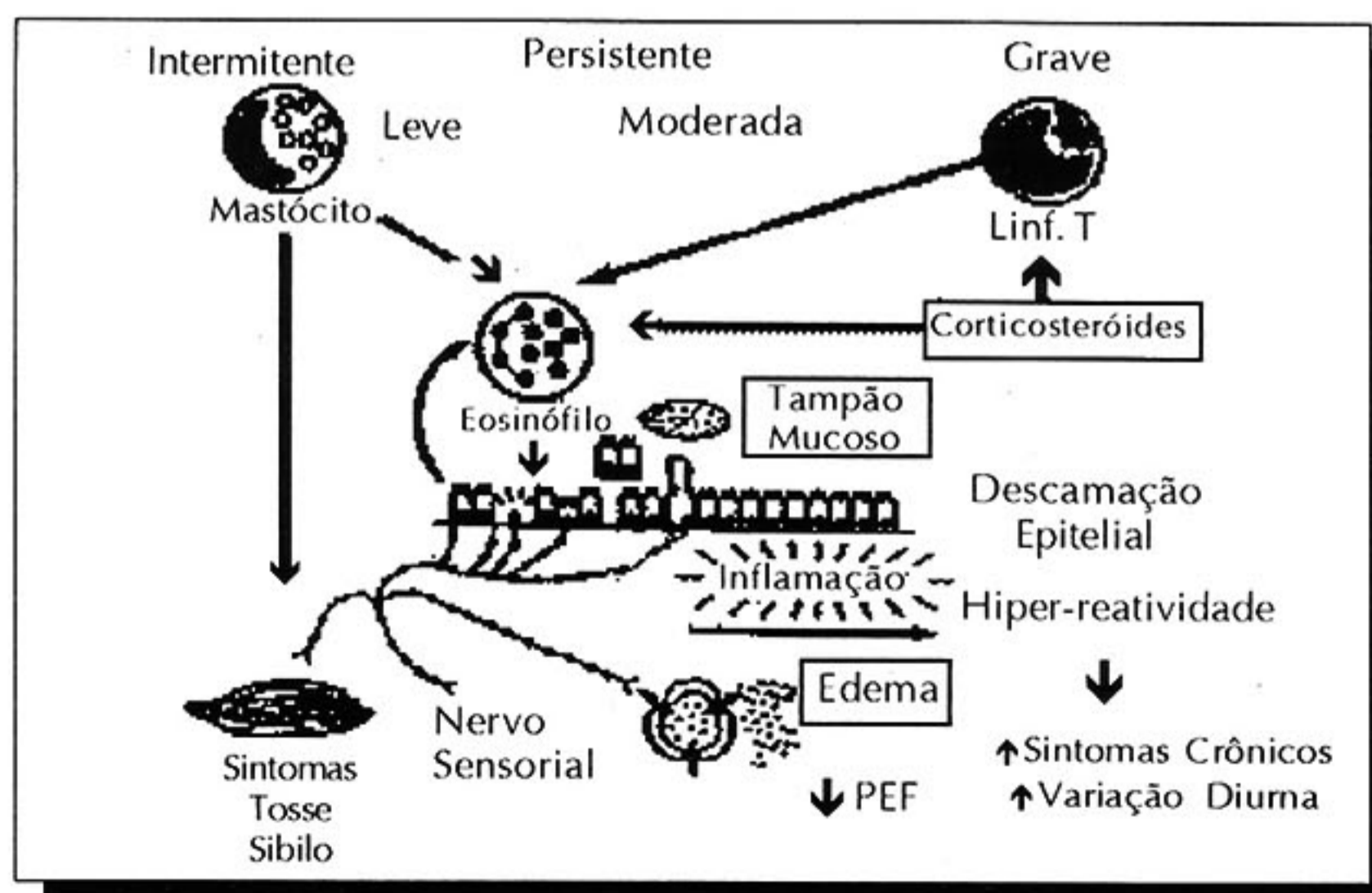
Asma noturna

Caracteristicamente, o asmático passa pior à noite. Há cerca de 300 anos, Floyer, descrevendo sua própria asma, disse: "Observei que a crise sempre acontece depois que adormoço, à noite, quando os nervos são preenchidos por espíritos dos ventos e o calor da cama rarefaz os espíritos e os humores"³¹. Num estudo em que foram avaliados quase 8.000 asmáticos³², observou-se que 39% deles tinham sintomas todas as noites; 64% pelo menos 3 vezes por semana e 74% ao menos 1 vez por semana. O agravamento da asma durante à noite é determinado, principalmente, pelo marcado ritmo

circadiano da doença. O conceito de ritmo circadiano nos remete a uma área da Medicina que vem crescendo de importância, a cronobiologia (estudo dos ritmos biológicos e seus mecanismos), que refuta o conceito de que a homeostasia é constante durante as 24 horas do dia, ou durante a atividade diária e o sono. Inserido no contexto da cronobiologia estão os conceitos de cronoterapia (adequar o horário da medica-

ção ao biorritmo, na saúde e na doença), cronotoxicidade (relação entre horário da medicação e seus efeitos indesejáveis/tóxicos) e de acrofase (horário do pico de incidência de um processo fisiológico ou de uma doença). A asma é uma doença na qual os conceitos da cronobiologia são evidentes. O ritmo circadiano da função pulmonar, tanto em "normais" como em asmáticos é um dos fatores que explica a maior frequência/intensidade de sintomas à noite. Para todos, a melhor função pulmonar ocorre por volta das 16h enquanto às 4h ela está em seus piores níveis³³. A diferença entre "normais" e asmáticos é que, entre os primeiros, a variação entre os valores funcionais (VEF₁ ou PF) é da ordem de 8% e, entre os asmáticos, além da variação ser maior, ela parte de valores inferiores³⁴. Quando asmáticos

Figura 2 - Mecanismos celulares envolvidos na gravidade da asma

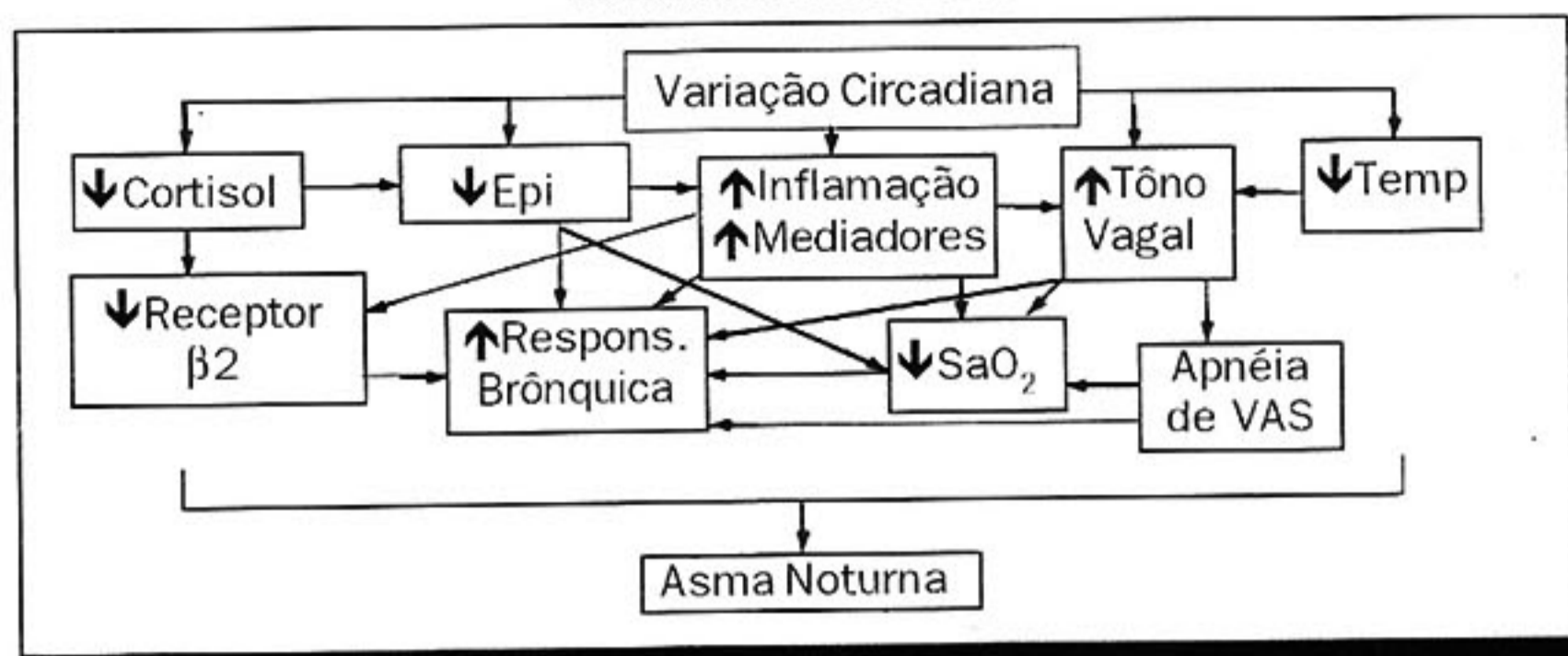


Reproduzido de: Barnes PJ, Holgate ST, Laitinen LA, Pauwels R.. *Clinical and Experimental Allergy* 1995; 25: 771-87.

que regularmente pioram à noite são comparados com asmáticos sem esse agravante, observa-se que os primeiros têm maior grau de HRB no período entre 16 e 4h³⁴.

Diversos fatores interagem, contribuindo para o agravamento da função pulmonar à noite (Figura 2). As concentrações séricas de diversos neurohormônios, como o cortisol e a epinefrina, variam de forma circadiana em todos. Não que as variações *per se* possam ser consideradas como fatores determinantes pela queda exagerada do calibre brônquico durante a noite, em asmáticos, mas (1) os níveis baixos de cortisol durante a noite reduzem os efeitos anti-inflamatórios da substância e (2) a menor concentração de epinefrina nas primeiras horas da manhã diminui sua ação relaxadora da musculatura lisa e seu efeito inibitório sobre a liberação de histamina e outros mediadores pelos mastócitos sensibilizados³⁵. Além de evidências de que o tônus vagal está aumentado à noite, contribuindo para o ritmo circadiano brônquico, os níveis plasmáticos do monofosfato ciclístico de adenosina (AMPc) estão em seu ponto mais baixo às 4h da manhã, em oposição com a histamina, que atinge níveis máximos no mesmo horário³⁵. Também no período noturno, as concentrações de linfócitos T³⁶ e de eosinófilos³⁷ são maiores, fazendo crer que as con-

Figura 3 - Interações conhecidas entre vários fatores levando à piora da asma durante a noite



Fonte: Martin R. Nocturnal asthma: mechanisms and treatment. Mount Kisco Futura Publishing Co, 1993.

centrações de mediadores nos brônquios também sejam maiores nesse período. Todos os fatores expostos acima, interagindo entre si e com a queda da temperatura do brônquio durante a noite, com a menor saturação da hemoglobina e com a menor atividade dos receptores beta 2 nesse período, contribuem para a maior reatividade do brônquio no período noturno, levando ao agravamento da asma naquele período.

Consequências Sobre o Tratamento

Todos os fatos e conceitos expostos anteriormente têm que ser considerados na definição terapêutica do asmático. A compreensão de que (1) o processo inflamatório definido por uma complexa interação celular é a base de todas as disfunções e sintomas observados na doença; (2) de que diferentes "graus" de inflamação das vias aéreas são dependen-

tes de mecanismos celulares distintos, com conseqüente diversidade clínica e terapêutica; (3) de que o conhecimento adquirido através da cronobiologia obrigatoriamente conduz à cronoterapia; (4) de que os mecanismos de ação dos principais fármacos usados na asma afetam pontos diferentes do processo inflamatório, constituem a base do planejamento medicamentoso. Mais do que isso, deve ser claro para todos que tratam asmáticos que remédios são apenas um dos componentes do tratamento. Acompanhamento seriado e objetivo da função pulmonar, evitando a subjetividade dos sintomas na interpretação da evolução clínica; prevenção de fatores desencadeantes de sintomas, incluído aí o controle ambiental (prevenção de ácaros, animais domésticos, poluição tabágica etc) e, por último mas não menos importante, o processo de esclarecimento ao asmático sobre sua doença, sobre os mecanismos envolvidos em seus sin-

tomas, sobre o papel dos medicamentos e sobre a importância de sua participação ativa na condução da terapia têm peso equivalente no sucesso do tratamento. Em parte significativa dos asmáticos, o simples controle ambiental bem feito, que não é tão simples assim, pode tornar desnecessário o uso de medicação contínua. A subjetividade dos sintomas não permite usá-los como parâmetros fidedignos da evolução do tratamento. Assim, medidas objetivas da função pulmonar são essenciais na condução ou na alteração da terapia. A medida do pico de fluxo expiratório (PF) é simples, objetiva e de baixo custo, e traz informações suficientes para a condução do tratamento e para a definição de condutas em parte das situações especiais. Manter o paciente seguindo as recomendações terapêuticas a longo prazo, por vezes na ausência de sintomas por longos prazos, só é possível se a relação médico-paciente é adequada e o asmático compreende a necessidade de usar a medicação preventiva mesmo que aparentemente desnecessária. A compreensão por parte dos médicos de que a aderência do paciente ao tratamento medicamentoso guarda relação direta com o grau de conhecimento que ele tem sobre sua doença e sobre os objetivos da medicação fez com que o binômio educação/esclarecimento do paciente e do profissional de

saúde assumisse papel destacado no tratamento da asma. Grande parte dos países e organizações que constataram que a asma deve ser considerada sério problema de Saúde Pública, pelos enormes prejuízos humanos, sociais e financeiros que acarreta, passaram a desenvolver *guidelines* para seu tratamento. Em todos, o capítulo educação do paciente e do médico é o eixo principal.

Sempre que alguém procura um médico, está em busca da cura de sua(s) doença(s). O conceito verdadeiro e universal de que a asma não pode ser curada é um importante obstáculo na relação médico-paciente e dificulta a aceitação da manutenção de esquemas terapêuticos a longo prazo. Deve ser exposto claramente ao asmático que, apesar de sua doença não poder ser extinta, ela pode ser controlada. Entende-se por controle ideal da asma quando (1) seus sintomas estão prevenidos tanto de dia quanto de noite; (2) as crises fortes são evitadas; (3) há necessidade mínima, ou até mesmo não é necessário o uso de medicação de alívio rápido; (4) é possível a rotina da vida normal, incluindo atividades físicas; (5) a função pulmonar é normal ou próxima ao normal. Para que o controle seja alcançado, é preciso (1) selecionar a medicação apropriada; (2) identificar e evitar os fatores que pioram a asma; (3) prevenir/abortar as crises; (4) educar o paciente a participar da con-

dução de seu tratamento; (5) monitorar e modificar o esquema quando necessário, visando controle efetivo a longo prazo.

Selecionar a medicação apropriada remete à necessidade de dividir a medicação anti-asmática em 2 grupos: a de *alívio rápido* (broncodilatadores de ação rápida) e a *preventiva a longo prazo* (antiinflamatórios). Essa divisão permite tanto ao médico quanto ao asmático escolher o remédio mais apropriado à condição presente e ao objetivo do tratamento. Ao mesmo tempo, deve estar claro que, por ser uma doença brônquica, a via ideal de administração da medicação é a inalatória. Por essa via, altas concentrações da droga são colocadas diretamente nos brônquios com potentes efeitos terapêuticos e poucos efeitos sistêmicos. O bom senso indica que a classificação da gravidade da asma deve seguir como guia para a definição terapêutica. Dessa forma, a quantidade de remédios aumenta ou diminui junto com a gravidade da doença. Idealmente, inicia-se o tratamento medicamentoso no ponto mais apropriado à condição atual do paciente (Vide *tratamento medicamentoso*), objetivando-se controlar a doença o mais rápido possível; então, reduzir a medicação ao mínimo necessário para manter o controle.

A compreensão do caráter eminentemente inflamatório da doença mudou o eixo do trata-

mento para a terapia antiinflamatória, fazendo dos corticosteróides e dos antiinflamatórios brônquicos não-esteroidais os principais medicamentos no controle da asma, ficando os beta 2-agonistas de ação rápida indicados apenas no alívio dos sintomas agudos. Os diversos estudos sobre o tema indicam os corticosteróides como o mais efetivo grupo medicamentoso; são os mais potentes e fisiológicos antiinflamatórios. Entretanto, as características crônicas da doença fazem com que o tempo de tratamento seja, habitualmente, longo, e corticoterapia a longo prazo não está isenta de efeitos indesejáveis. Se nos reportarmos à figura 2, podemos ver que no lado mais brando da doença (asma intermitente/leve), o papel do linfócito T não parece ser relevante, ficando o mastócito responsabilizado pela sensibilização/ativação do eosinófilo. Segundo estudos, naquele lado do espectro da asma, o passo inicial na libera-

ção de mediadores pelos mastócitos parece ser a abertura dos canais de cloro, que levam à hiperpolarização da membrana e conseqüente abertura dos canais de cálcio com subseqüente liberação de mediadores. Um dos pontos de ação do Nedocromil sódico[®] parece ser justamente sobre os canais de cloro, mantendo-os fechados. Seus outros efeitos seriam sobre os mecanismos neurogênicos, inibindo a ativação dos nervos sensoriais; sobre o eosinófilo, bloqueando sua ativação; antagonizando o processo de remoção do epitélio brônquico²⁵. Por essas razões, está justificado tentar usar o Nedocromil[®] no tratamento das formas mais brandas da asma, visando o controle da inflamação brônquica.

Idealmente, o horário de administração da medicação deve levar em conta os conceitos da cronoterapia. No caso dos corticosteróides (CS), já está demonstrado que a ocorrência/intensidade dos seus efeitos in-

desejáveis está diretamente relacionada à dose e ao horário da sua administração. A secreção do CS endógeno tem seu próprio ritmo circadiano, tendo seu pico máximo ao acordar, no momento do início das atividades diárias e seu ponto mínimo próximo à meia-noite³⁵. O uso dos CS por prazos longos pode levar a certo grau de supressão da adrenal e isso deve ser objeto de cuidados na definição do esquema terapêutico. Ao mesmo tempo, o conhecimento sobre os ritmos circadianos da asma remete à particular necessidade de proteger o asmático à noite. Considerando os fatores acima, estudos vêm sendo feitos no sentido de definir o melhor horário de administração dos CS. Sobre esse ponto, estudo feito por Beam³⁸, aponta para as 15:00h o horário ideal para a administração de prednisona oral. Os beta-agonistas de liberação lenta, que mantêm seu efeito broncodilatador por períodos médios de 12 horas, estão parti-

Quadro 3 - Objetivos do tratamento da asma segundo a OMS³⁹.

Objetivo do tratamento é controlar a asma:	
•	Sintomas crônicos mínimos (idealmente nenhum), incluindo sintomas noturnos.
•	Crises mínimas (infrequentes).
•	Idas ao Pronto-Socorro desnecessárias.
•	Necessidade mínima de β_2 de alívio rápido SOS.
•	Sem limitação das atividades, incluindo exercício.
•	Variabilidade do pico de fluxo (PF) < 20%.
•	PF normal (ou próximo ao normal).
•	Efeitos adversos mínimos (ou ausentes) da medicação.

Quadro 4 - Classificação da asma segundo sua gravidade. Proposta da OMS para adultos.³⁹

	Classifique a gravidade (Aspectos clínicos antes do tratamento)		
	Sintomas	Sintomas Noturnos	PF
Passos 4 Persistente grave	Contínuos: Atividade física limitada	Frequentes	< ou = 60% predito Variabilidade >30%
Passos 3 Persistente moderada	Diários: Uso de β2 Diário Crises afetam atividade	> 1 vez por semana	>60% - <80% predito Variabilidade >30%
Passos 2 Persistente leve	> ou = 1 vez por semana, mas < 1 vez por dia	> 2 vezes por mês	> ou = 80% predito Variabilidade 20-30%
Passos 1 Intermitente	< 1 vez por semana. Assintomático e PF normal entre as crises	< ou = 2 vezes por mês	> ou = 80% predito Variabilidade < 20%

A presença de qualquer das características de gravidade é suficiente para colocar o paciente naquela categoria.

cularmente indicados para os pacientes com agudização noturna.

A resposta terapêutica irá nortear as possíveis mudanças no esquema medicamentoso com o correr do tempo. Esses passos sempre devem ser baseados na condição clínica e funcional do paciente. Se não foi possível controlar adequadamente a doença, deve ser dado um passo acima. Usualmente, as melhoras devem ocorrer em 1 mês. Entretanto, antes de aumentar a medicação, deve-se conferir se ela vem sendo realmente usada como indicado e se os fatores "gatilho" vêm sendo evitados. Se o controle é mantido por pelo menos 3 meses, é possível dar um passo abaixo e deve-se seguir reduzindo a medicação gradualmente na dependência da evolução clínica/funcional. Quan-

do a asma estiver sob controle, deve-se rever o tratamento a cada 3-6 meses.

Seguindo essa linha, a Organização Mundial da Saúde, definindo os objetivos do tratamento a longo prazo (Quadro 3)³⁹, propõe esquema de classificação da gravidade da asma (Quadro 4) e conseqüente esquema medicamentoso (Quadro 5)³⁹.

Considerações Finais

A asma é uma doença resultante da interação entre genes e meio ambiente. Os mecanismos celulares envolvidos na determinação dos sintomas e disfunções asmáticas são complexos e interligados, conforme visto nesse trabalho. As apresentações clínicas da doença são variadas e mutáveis no tempo, num mesmo indivíduo, e

não há evidências de que o tratamento, mesmo correto, possa interferir na sua história natural.

Tratar asma é mais do que dar remédios, é mais do que aliviar os sintomas agudos da doença. Tratar a asma corretamente é ter em mente os diversos mecanismos envolvidos na doença e ponderá-los quando estabelecer a conduta terapêutica. Tratar a asma corretamente é compreender as limitações dos medicamentos e a importância do controle ambiental, a importância de prevenir contatos com os fatores reconhecidamente desencadeadores de sintomas. Tratar a asma corretamente é motivar o paciente a seguir as recomendações e a participar ativamente da condução de seu tratamento.

O tratamento farmacológico da asma evoluiu muito na últi-

Quadro 5- Tratamento medicamentoso segundo a gravidade da asma. Proposta da OMS para adultos³⁴.

	Tratamento (Tratamento preferível em negrito)	
	Preventivo a longo prazo	Alívio rápido
Passo 4. Persistente grave	Medicação diária: • Corticosteróide inalável , 800-2.000 mcg ou mais, e: • broncodilatador de ação longa: tanto $\beta 2$ inalável, teofilina de liberação lenta e/ou $\beta 2$ de ação lenta oral e • corticosteróide oral por longo prazo	• Broncodilatador de ação rápida: $\beta 2$ inalável quando necessário.
Passo 3. Persistente moderada	Medicação diária: • Corticosteróide inalável , 800-2.000 mcg • broncodilatador de ação longa, especialmente para sintomas noturnos; tanto $\beta 2$ inalável, teofilina de liberação lenta e/ou $\beta 2$ de ação lenta oral	• Broncodilatador de ação rápida: $\beta 2$ inalável quando necessário mas não excedendo 3-4 vezes por dia.
Passo 2. Persistente leve	Medicação diária: • Tanto corticosteróide inalável , 200-500mcg, cromoglicato , nedocromil ou teofilina de liberação lenta • Se necessário, aumentar dose de corticosteróide inalável até 800 mcg ou adicionar $\beta 2$ de ação lenta (especialmente para sintomas noturnos); • tanto $\beta 2$ inalável de ação lenta, teofilina de liberação lenta ou $\beta 2$ de ação lenta oral	• Broncodilatador de ação rápida: $\beta 2$ inalável quando necessário mas não excedendo 3-4 vezes por dia.
Passo 1. Intermitente	• Desnecessária	• Broncodilatador de ação rápida: $\beta 2$ inalável quando necessário mas não excedendo 1 vez por dia. • A intensidade do tratamento dependerá da gravidade da crise $\beta 2$ inalável ou cromoglicato antes do exercício ou da exposição a alérgenos.

O tratamento deve ser adequado não apenas à gravidade, como também à faixa etária do paciente. Para crianças menores e bebês, as propostas da OMS³⁴ podem ser vistas nos quadros 6 e 7.

Quadro 6 - Classificação da gravidade da asma. Proposta da OMS para crianças e bebês³⁹.

	Classifique a gravidade (Aspectos clínicos antes do tratamento)	
	Sintomas	Sintomas Noturnos
Passo 4. Persistente grave	Contínuos: Atividade física limitada	Frequentes
Passo 3. Persistente moderada	Diários: Uso de $\beta 2$ Diário Crises afetam atividade	> 1 vez por semana
Passo 2. Persistente leve	> ou = 1 vez por semana, mas < 1 vez por dia	> 2 vezes por mês
Passo 1. Intermitente	<1 vez por semana Assintomático e PF normal entre as crises	< ou = 2 vezes por mês

A presença de qualquer das características de gravidade é suficiente para colocar o paciente naquela categoria.

Quadro 7- Tratamento medicamentoso segundo a gravidade da asma. Proposta da OMS para crianças e bebês¹⁹.

	Tratamento para crianças e bebês (Tratamento preferível em negrito)	
	Preventivo a longo prazo	Alívio rápido
Passo 4. Persistente grave	Medicação diária: • Corticosteróide inalável , 1 mg / dia ou: • Se necessário, adicionar corticosteróide oral na menor dose possível e em dias alternados, em dose única matinal.	Broncodilatador de ação rápida: • β2 inalável ou brometo de ipratrópio ou β2 oral desde que não exceda 3-4 vezes no mesmo dia
Passo 3. Persistente moderada ^a	Medicação diária: • Corticosteróide inalável , 400-800 mcg	Broncodilatador de ação rápida: • β2 inalável ou brometo de ipratrópio ou β2 oral desde que não exceda 3-4 vezes no mesmo dia.
Passo 2. Persistente leve	Medicação diária: • Tanto corticosteróide inalável , 200-400 mcg como cromoglicato	Broncodilatador de ação rápida: • β2 inalável ou brometo de ipratrópio ou β2 oral desde que não exceda 3-4 vezes no mesmo dia.
Passo 1. Intermitente	• Desnecessária	Broncodilatador de ação rápida: • β2 inalável ou brometo de ipratrópio quando necessário mas não excedendo 3 vezes por semana. A intensidade do tratamento dependerá da gravidade da crise

ma década, mas, paradoxalmente, não foi acompanhado por redução da morbidade ou da mortalidade por asma. De nada adianta dispor de medicação efetiva se ela não chega aos brônquios do paciente na dose ou na frequência adequadas. O custo da medicação aliado à não-capacitação e à não-conscientização universal do profissional de saúde sobre seu papel assistencial e educativo causa severos prejuízos humanos, sociais e econômicos.

Agradecimento: Agradeço à Maria Beatriz Campos pela correção gramatical deste texto.

REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. LONGO, G.; STRINATI, R.; POLI, F.; FUMI, F. - Genetic factors in nonspecific bronchial hyperreactivity: an epidemiologic study. *Am J Dis Child* 1987; 141: 331-4.
2. TOWNSLEY, R.G.; BEWTRA, A.; WILSON, A.F. et al. - Segregation analysis of bronchial response to methacholine inhalation challenge in families with and without asthma. *J Allergy Clin Immunol* 1986; 77: 101-7.
3. MARSH, D.G.; NEELY, J.D.; BREAZEALE, D.R. et al. - Linkage analysis of IL4 and other chromosome 5q31. 1. Markers and total serum immunoglobulin E concentrations. *Science* 1994; 264: 1152-6.
4. MEYERS, D.A.; POSTMA, D.S.; PANHUYSEN, C.I.M. et al. - Evidence for a locus regulating total serum IgE levels mapping to chromosome 5. *Genomics* 1994; 23: 464-70.
5. ROBINSON, D.S.; YING, S.; BENTLEY, A. et al. - Relationships among numbers of bronchoalveolar lavage cells expressing messenger ribonucleic acid for cytokines, asthma symptoms, and airway methacholine responsiveness in atopic asthma. *J. Allergy. Clin. Immunol.*, 1993; 92: 397-403.
6. VAN LEEUWEN, B.H.; MARTINSON, M.E.; WEBB, G.C.; YOUNG, I.G. - Molecular organization of the cytokine gene cluster, involving the human IL-3, IL-4, IL-5 and GM-CSF genes, on chromosome 5. *Blood*, 1989; 73: 1142-8.
7. POSTMA, D.S.; BLEECKER, E.R.; AMELUNG, P.J. et al. - Genetic susceptibility to asthma - bronchial hyperresponsiveness coinherited with a major gene for atopy. *N. Engl. J. Med.*, 1995; 333: 894-900.
8. ROBINSON, D.S.; DURHAM, S.R. - Mechanisms in asthma. *Medicine*, 1995; 23:265-9.

9. HANSON, B.; MCGUE, M. et al. - Atopic disease and immunoglobulin E in twins reared apart and together. *Am. J. Hum. Genet.*, 1991; 48: 873-9.
10. METZGER, H. - The high affinity receptor for IgE on mast cells. *Clin. Exper. Allergy*, 1991; 21: 269-79.
11. PLATTS-MILLS, T.A.E.; MITCHELL, E.B.; TOVEY, E.R. et al. - Airborne allergen exposure, allergen
12. SPORICK, R.B.; CHAPMAN, M.D.; PLATTS-MILLS, T.A.E. - House dust mite exposure as a cause of asthma (editorial). *Clin. Exp. Allergy*, 1992; 22: 897.
13. SPORICK, R.; HOLGATE, S.T.; PLATTS-MILLS, T.A.E. et al. - Exposure to house dust mite allergen (Der p 1) and the development of asthma in childhood: a prospective study. *N. Engl. J. Med.*, 1990; 323: 502.
14. PLATTS-MILLS, T.A.E.; DE WECK, A.L. (Chairman) - Dust mite allergens and asthma: A world wide problem. *J. Allergy Clin. Immunol.*, 1989; 83:
15. CALL, R.S.; SMITH, T.F.; MORRIS, E. et al. - Risk factors for asthma in inner city children. *J. Pediatr.*, 1992; 121: 862.
16. SPORICK, R.; HEYMANN, P.W.; PLATTS-MILLS, T.A.E. - Indoor allergens and asthma. In: TINKLEMAN, E.; NASPITZ, C. (eds): *Childhood asthma*, New York, Dekker, 1992.
17. DRAZEN, J.M. - Role of inflammation in respiratory structure and function.
18. KUWANO, K.; BOSKEN, C.H.; PARE, P.D.; BAI, T.R.; WIGGS, B.R.; HOGG, J.C. - Small airways dimensions in Asthma and in chronic Obstructive pulmonary disease. *Am. Rev. Respir. Dis.*, 1993; 148: 1220-5.
19. HOGG, J.C. - Pathology of asthma. *J. Allergy Clin. Immunol.*, 1993; 92: 1-5.
20. LAMBERT, R.K.; WIGGS, B.R.; KUWANO, K.; HOGG, J.C.; PARE, P.D. - Functional significance of increased airway smooth muscle in asthma and COPD. *J. Appl. Physiol.*, 1993; 74: 2771-81.
21. YAGER, D.; SHORE, S.; DRAZEN, J.M. - Airway luminal liquid. Sources and role as an amplifier of bronchoconstriction. *Am. Rev. Respir. Dis.*, 1991; 143: S52-4.
22. GALLI, S.J. - New insights into "the riddle of mast cells" microenvironmental regulation of mast cell development and phenotypic heterogeneity. *Lab. Invest.*, 1990; 62: 5-33.
23. HORWITZ, R.J.; BUSSE, W.W. - Inflammation and asthma. *Clinics Chest Med.*, 1995; 16(4): 583-602.
24. NATIONAL INSTITUTES OF HEALTH, NATIONAL HEART, LUNG AND BLOOD INSTITUTE - Global strategy for asthma management and prevention. NHLBI/WHO workshop report. NIH Publication, 95-3659, 1995.
25. BARNES, P.J.; HOLGATE, S.T.; LAITINEN, L.A.; PAUWELS, R. - Asthma mechanisms, determinants of severity and treatment: the role of nedocromil sodium. *Clinical and Experimental Allergy*, 1995; 25: 771-87.
26. VRUGT, B.; WILSON, J. et cols. - Increased expression of interleukin-2 receptor in peripheral blood and bronchial biopsies from severe asthmatics. *Eur. Respir. J.*, 1994; 7: 2395.
27. VRUGT, B.; AALBERS, R.; SHUTE, J. et cols. - Interleukin-8 and its auto antibodies in severe asthma. *Am. J. Respir. Crit. Care Med.*, 1994; 149: A963.
28. BARNES, P.J. - Neural control of the airways in health and disease. *Am. Rev. Respir. Dis.*, 1986; 134: 1289-314.
29. COLERIDGE, H.M.; COLERIDGE, J.C.G. - Afferent nerves in the airways. In: BARNES, P.J. (ed): *Autonomic control of the respiratory system*. London, Harwood, 1994.
30. COLERIDGE, H.M.; COLERIDGE, J.C.G. - Reflexes evoked from the tracheobronchial tree and lungs. In: CHERNIACK, N.S.; WIDDICOMBE, J.G. (eds): *Handbook of Physiology*. 3. The Respiratory System, vol II. Control of breathing. Bethesda: American Physiological Society, 1986: 395-429.
31. FLOYER, J. - A treatise of asthma. In: WITKIN, R.; INNCS, W. (eds): London, 7-8, 1698.
32. TURNER -WARWICK, M. - Epidemiology of nocturnal asthma. *Am. J. Med.*, 1988; 85 (Suppl 1B): 6-8.
33. MARTIN, R. - Nocturnal asthma: an overview. In: MARTIN, R. (ed): *Nocturnal asthma: mechanisms and treatment*. Mount Kisco Futura Publishing Co, 1993, 71-115.
34. MARTIN, R.; CICUTTO, L.; BALLARD, R. - Factors related to the nocturnal worsening of asthma. *Am. Rev. Respir. Dis.*, 1990; 141: 33-8.
35. PINCUS, D.J.; BEAM, W.R.; MARTIN, R.J. - Chronobiology and chronotherapy of asthma. *Clin. Chest. Med.*, 1995; 16 (4): 699-713.
36. CORRIGAN, C.; KAY, A. - Activated T-lymphocytes in acute and severe asthma: a primary target for both new and conventional asthma therapy. *Immunology Allergy*, 1990; 12: 209-15.
37. DAHL, R. - Diurnal variation in the number of circulatory eosinophil leukocytes in normal controls and asthmatics. *Acta Allergologica*, 1977; 32: 301-3.
38. BEAM, W.; WEINER, D.; MARTIN, R. - Timing of prednisone and alterations of airway inflammation in nocturnal asthma. *Am. Rev. Respir. Dis.*, 1992; 146: 1524-30.
39. WORLD HEALTH ORGANIZATION, GLOBAL INITIATIVE FOR ASTHMA, NATIONAL INSTITUTES OF HEALTH, NATIONAL HEART, LUNG AND BLOOD INSTITUTE - Pocket guide for asthma management and prevention. NIH Publication, 96-3659B