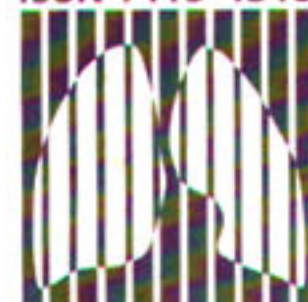


PULMÃO RJ

ISSN 1415-4315

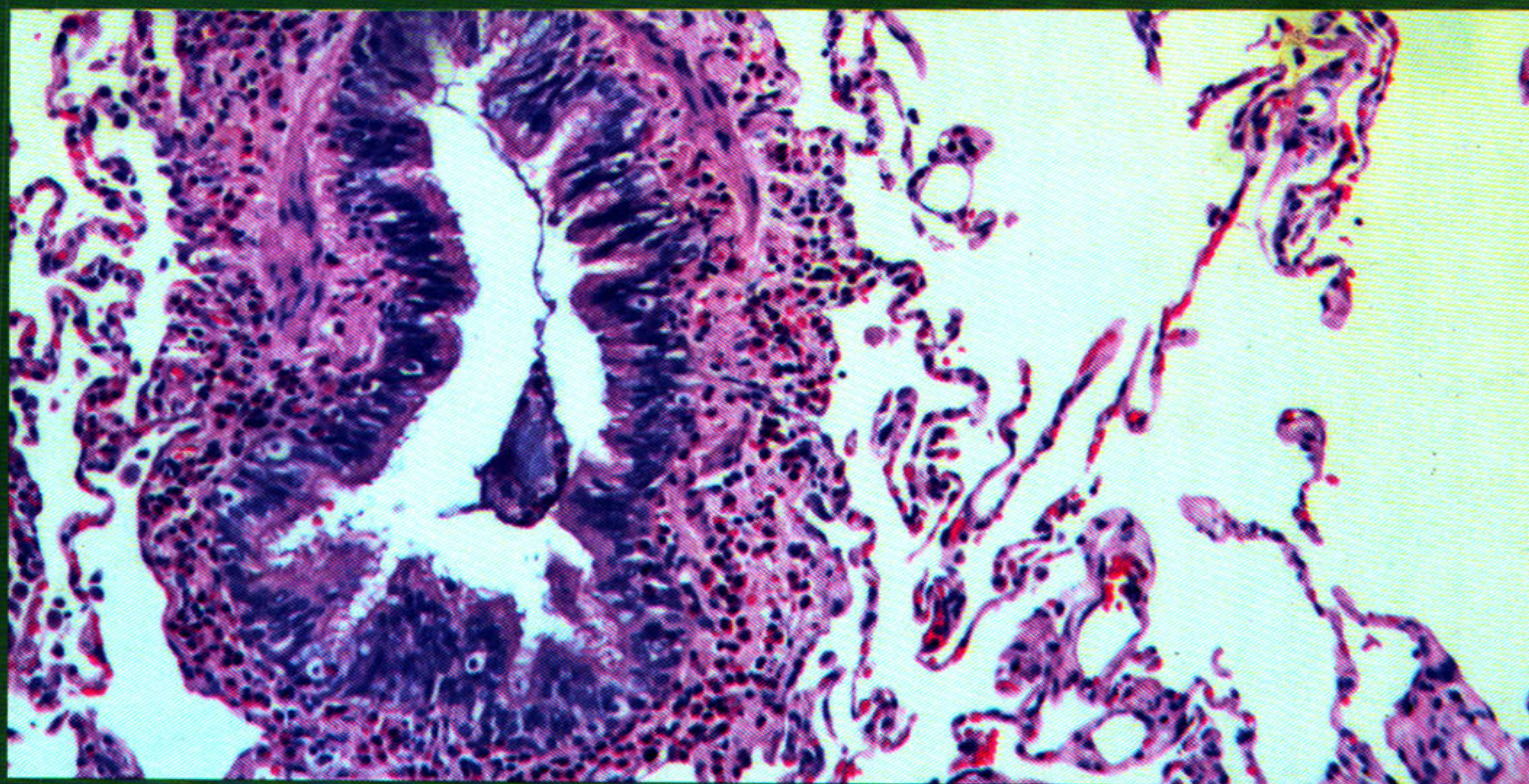


SOPTERJ

Suplemento de Asma Brônquica

Editor convidado: Pierre d'Almeida Telles Filho

Publicação Oficial da Sociedade de Pneumologia e Tisiologia do Estado do Rio de Janeiro



Artigos Asma

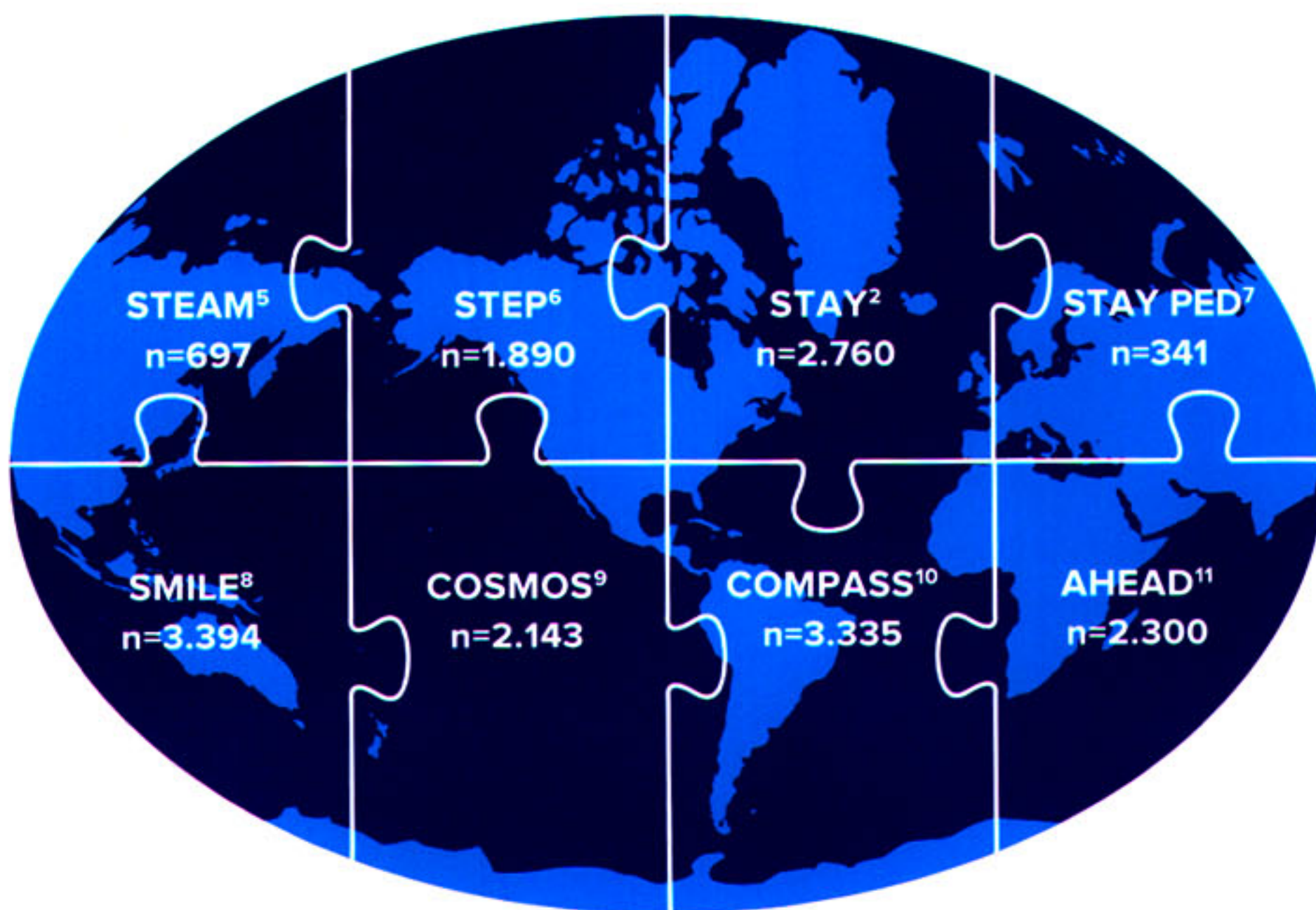
Inflamação crônica na asma brônquica.	S2
Conseqüências da inflamação na asma: remodelamento brônquico.	S8
Infeção viral e asma.	S16
Asma noturna.	S25
Asma e gravidez.	S28
Asma relacionada ao trabalho.	S34
Asma na infância.	S38
Asma induzida por exercício e asma variante com tosse.	S42
Asma por sulfitos.	S45
Asma brônquica e refluxo gastroesofágico.	S51
Tratamento da asma leve e moderada persistentes.	S57
Asma grave em adultos.	S60



Symbicort® SMART mais de 16.000 pacientes avaliados.

Symbicort® SMART

Symbicort **M**anutenção e **A**lívio **R**ápido no **T**ratamento.¹



2004 ← Todos os estudos SMART foram realizados com Turbuhaler® → 2007

SMART

Referência: 1. Rabe KF, Pizzichini E, Stahlberg B, Romero S, Balanzat AM, Aizen T, et al. Budesonide/formoterol in a single inhaler for maintenance and relief in mild-to-moderate asthma: a randomized, double-blind trial. *Chest*. 2006 Feb;129(2):246-56. 2. Socchitano R, Aalbers R, Ukena D, Manjra A, Fouquet L, Centanni S, et al. Efficacy and safety of budesonide/formoterol single inhaler therapy versus a higher dose of budesonide in moderate to severe asthma. *Curr Med Res Opin*. 2004 Sep;20(9):1403-18. 3. O'Byrne PM, Bisgaard H, Godard PP, Pistolesi M, Palmqvist M, Zhu Y, et al. Budesonide/formoterol combination therapy as both maintenance and reliever medication in asthma. *Am J Respir Crit Care Med*. 2005 Jan 15;171(2):129-36. 4. Bisgaard H, Le Roux P, Bjamer D, Dymek A, Vermeulen JH, Hultquist C. Budesonide/formoterol maintenance plus reliever therapy: a new strategy in pediatric asthma. *Chest*. 2006 Dec;130(6):1733-43. 5. Rabe KF, Aizen T, Magyar P, Larsson P, Jorup C, Lalloo UG. Effect of budesonide in combination with formoterol for reliever therapy in asthma exacerbations: a randomised controlled, double-blind study. *Lancet*. 2006 Aug 26;368(9537):744-53. 6. Vogelmeier C, D'Urzo A, Pauwels R, Merino JM, Jaspal M, Boulet S, et al. Budesonide/formoterol maintenance and reliever therapy: an effective asthma treatment option? *Eur Respir J*. 2005 Nov;26(5):819-28. 7. Kuna P, Peters MJ, Manjra AJ, Jorup C, Naya IP, Martinez Jimenez NE, et al. Effect of budesonide/formoterol maintenance and reliever therapy on asthma exacerbations. *Int J Clin Pract*. 2007 May;61(5):725-36. 8. Bousquet J, Boulet LP, Peters MJ, Magnussen H, Quirarte J, Martinez-Aguilar NE, et al. Budesonide/formoterol for maintenance and relief in uncontrolled asthma vs. high-dose salmeterol/fluticasone. *Respir Med*. 2007 Dec;101(12):2437-46.

AstraZeneca do Brasil Ltda.
Rodovia Raposo Tavares, km 26,9
CEP 06707-000 - Cotia/SP
ACCESS net/SAC 0800 0145578
www.astrazeneca.com.br

AstraZeneca 

Symbicort®
formoterol
budesonida

Turbuhaler®

Sumário *Content*

Prefácio *Foreword*

Pierre d'Almeida Telles Filho. _____ S1

Artigo Asma *Asthma Article*

Inflamação crônica na asma brônquica.

Chronic inflammation in bronchial asthma.

José Roberto Lapa e Silva. _____ S2

Conseqüências da inflamação na asma: remodelamento brônquico.

Is airway remodeling consequence of inflammation in asthma?

Thais Mauad. _____ S8

Infecção viral e asma.

Viral Infection and Asthma.

Pierre d'Almeida Telles Filho, José Manoel Jansen. _____ S16

Asma noturna.

Nocturnal asthma.

Agnaldo José Lopes, Pierre d'Almeida Telles Filho, José Manoel Jansen. _____ S25

Asma e gravidez.

Asthma and pregnancy.

Mario Roberto de Oliveira. _____ S28

Asma relacionada ao trabalho.

Work-related asthma.

Agnaldo José Lopes, Pierre d'Almeida Telles Filho, José Manoel Jansen. _____ S34

Asma na infância.

Childhood Asthma.

Clemax Couto Sant'Anna, Maria de Fátima B. Pombo March. _____ S38

Asma induzida por exercício e asma variante com tosse.

Exercise-induced asthma and cough-variant asthma.

Alex Amarante Costa, Arnaldo Noronha. _____ S42

Asma por sulfitos.

Sulfite sensitive asthma.

Pierre d'Almeida Telles Filho, Agnaldo José Lopes. _____ S45

Asma brônquica e refluxo gastroesofágico.

Gastroesophageal reflux and bronchial asthma.

Carlos Leonardo Carvalho Pessôa, Roberta Suarez Pessôa. _____ S51

Tratamento da asma leve e moderada persistentes.

Mild and moderate persistent asthma treatment.

Rodolfo Fred Behrsin. _____ S57

Asma grave em adultos.

Severe asthma in adults.

Pierre d'Almeida Telles Filho. _____ S60

Instrução para autores *Instructions for the authors* _____ S73

A **Pulmão RJ** tem por missão fazer prospecção, promover e divulgar trabalhos científicos e educativos para médicos, pesquisadores, professores, estudantes e demais partes interessadas, visando contribuir para a pesquisa e o desenvolvimento das melhores práticas médicas relacionadas ao tórax, com ênfase na pneumologia, no Brasil e no Mundo, por meio da distribuição trimestral de uma revista criativa e inovadora que reúne a opinião e a experiência dos mais competentes profissionais e entidades correlatas.

DIRETORIA DA SOPTERJ

Presidente :

Dr. José Manoel Jansen

Vice-presidente:

Dr. Cyro Teixeira da Silva Junior - ctsilvajunior@predialnet.com.br

Capital e Baixada Fluminense:

Dr. Mario Roberto de Oliveira - mrusso@br.inter.net

Niterói e Região dos Lagos:

Dr. Carlos Leonardo Pessoa - pessoacl@hotmail.com

Região Serrana:

Dra. Gláucia Maria Zanetti - glauciazanetti@gmail.com

Região Norte:

Dr. Ricardo Madeira de Azevedo Coelho - ric.madeira@zipmail.com.br

Região Sul:

Dr. Gilmar Alves Zonzin - g.zonzin@bol.com.br

Secretário Geral:

Dr. Arnaldo Noronha - ajotenefilho@uol.com.br

Secretário Adjunto:

Dr. Rafael de Castro Martins - rafaelcastromartins@gmail.com

Secretário de Assuntos Científicos:

Dr. Luiz Paulo Loivos - lploivos@unisys.com.br

Secretário de Divulgação:

Dr. Agnaldo José Lopes - phel.lop@uol.com.br

Secretário de Finanças:

Dr. Décio Horta da Silva Junior - deciohorta@hotmail.com

Conselho Fiscal:

Dr. Bernardo Henrique Ferraz Maranhão - b.c.maranhao@uol.com.br

Dr. Fernando César David Silva - ferdavidtorax@globo.com

Dr. Domenico Capone - domenico.capone@terra.com.br

Presidente do Conselho Deliberativo:

Dr. Antonio Monteiro da Silva Chibante - chibante@domain.com.br

Departamento de Cirurgia Torácica:

Dr. Fernando César David - ferdavidtorax@globo.com

Departamento de Endoscopia:

Dra. Agnes Kosa Teixeira - agnes.kosa@uol.com.br

Departamento de Pneumologia Pediátrica:

Dr. Clemax Couto Sant'Anna - clemax01@yahoo.com.br

Departamento de Edição (Revista Pulmão RJ):

Dr. Agnaldo José Lopes - pulmaorj@gmail.com

Comissão de Asma brônquica:

Dr. Pierre D'Almeida Telles Filho - patf4444@openlink.com.br

Comissão de Câncer de Pulmão:

Dr. Mauro Musa Zamboni - mauro.zamboni@gmail.com

Comissão de Doença Intersticial Pulmonar:

Dr. Eduardo Pamplona Bethlem - epbethlem@uol.com.br

Comissão de Doenças da Pleura:

Dra. Denise Duprat Neves - deduprat@gmail.com

Comissão Doenças Ocupacionais:

Dr. Alberto José de Araújo - alberto.nett@gmail.com

Comissão de DPOC:

Dr. Rodolfo Fred Behrsin - rbpneumo@yahoo.com.br

Comissão de Educação Médica Continuada:

Dr. Cristóvão Clemente Rodrigues - clemente.cr@ig.com.br

Comissão de Fisiopatologia Pulmonar:

Dra. Rita de Cássia Miranda Motta - ritammotta@bol.com.br

Comissão de Honorários Médicos:

Dr. Marcelo Magalhães Pegado - mpegado@terra.com.br

Comissão de Imagem:

Dr. Domenico Capone - domenico.capone@terra.com.br

Comissão de Infecção:

Dr. Rogério de Mattos Bartholo - rogerio.bartholo@terra.com.br

Comissão de Patologias Respir. Relacionadas ao Sono:

Dra. Anamelia Costa Faria - costafaria@gmail.com

Comissão de Residência Médica:

Dr. Marcos Eduardo Machado Paschoal - mepaschoal@hucff.ufrj.br

Comissão de Tabagismo:

Dr. Ricardo Henrique Sampaio Meirelles - ricardohsmeirelles@yahoo.com.br

Comissão de Terap. Int. e Vent. Mecânica:

Dr. Daniel Ferreira Alves Cutrim - dancutrim@yahoo.com.br

Comissão de Tuberculose:

Dr. Jorge Alexandre S. Milagres - alexandre@cigarro.med.br

Comissão de Hipertensão Pulmonar:

Dr. Daniel Waetge - waetge@hucff.ufrj.br

SOPTERJ

Rua da Lapa, 120 - Grupos 301/302

Centro Rio de Janeiro 20021-180

Fax: (21) 3852-3677

E-mail: sopterj@rjnet.com.br

Site: www.sopterj.com.br

Comunicação científica: Patrícia Rosas CRB/7
3978 e Rafael de Micco Junior CRB/8171/204

Diagramação e arte:

Mariana Castro Dias - mari.designer@gmail.com

Revisão de texto:

Martha Castro Dias

Publicação oficial da Sociedade de Pneumologia e Tisiologia do Rio de Janeiro. Todos os direitos reservados. Indexada no banco de dados do LILACS (BIREME). **Contato:** pulmaorj@gmail.com. **Circulação:** Trimestral. **Distribuição:** assinantes e, gratuitamente, aos sócios da SOPTERJ, às sociedades regionais de pneumologia, a bibliotecas de faculdades e hospitais universitários do Brasil. **Capa:** Imagem do artigo Conseqüências da inflamação na asma: remodelamento brônquico.

EXPEDIENTE

Editor Chefe

Agnaldo José Lopes - MD, PhD UERJ-RJ

Editores Adjuntos

Denise Duprat Neves - MD, PhD Unirio
Cyro Teixeira da Silva Junior - MD, PhD UFF
Bernardo Henrique Ferraz Maranhão - MD Unirio
Jorge Luiz da Rocha - MD HESM
Luis Paulo Loivos - MD, MS UFRJ
Marcus Barreto Conde - MD, PhD UFRJ
Pierre d'Almeida Telles Filho - MD HERJ
Rafael de Castro Martins - MD, PUC/RIO

Conselho Editorial

Adalberto Sperb Rubin - MD, PhD
Universidade Federal do Rio Grande do Sul - RS

Alexandre Pinto Cardoso - MD, PhD
Universidade Federal do Rio de Janeiro - RJ

Antonio Monteiro da Silva Chibante - MD, PhD
Universidade Federal do Estado do Rio de Janeiro - RJ

Antonio Ruffino Neto - MD, PhD
Universidade São Paulo e Faculdade de Medicina de Riberão Preto - SP

Antonio Segorbe Luis - MD
Presidente da Sociedade Portuguesa de Pneumologia - PT

Ashley Woodcock - MD
University of Manchester and South Manchester University Hospital - UK

Carlos Alberto de Barros Franco - MD
Pontifícia Universidade Católica do Rio de Janeiro - RJ

Clemax Sant'Anna - MD, PhD
Instituto de Puericultura e Pediatria Martagão Gesteira da Universidade Federal do Rio de Janeiro - RJ

Clóvis Botelho - MD, PhD
Universidade Federal do Mato Grosso - MT

Domenico Capone - MD, PhD
Universidade do Estado do Rio de Janeiro - RJ

Edson Marchiori - MD, PhD
Univ. Federal do Rio de Janeiro e Univ. Federal Fluminense - RJ

Eduardo Pamplona Bethem - MD, PhD
Universidade Federal do Estado do Rio de Janeiro - RJ

Elizabeth Giestal de Araujo - MD, PhD
Universidade Federal Fluminense - RJ

Emílio Pizzichini - MD, PhD
Universidade Federal de Santa Catarina e Global Initiative for Asthma - SC

Fernando Augusto Fiúza de Melo - MD, PhD
Instituto Clemente Ferreira e Secret.de Saúde do Estado de São Paulo - SP

Giovanni Antonio Marsico - MD, PhD
Hospital Geral do Andaraí (MS) e Instituto de Doenças do Tórax (UFRJ)

Helio Ribeiro de Siqueira - MD, MS
Universidade do Estado do Rio de Janeiro - RJ

Hermano Albuquerque de Castro - MD, PhD
Escola Nacional de Saúde Pública da FIOCRUZ - RJ

Hisbello da Silva Campos - MD, PhD
Centro de Referência Prof. Hélio Fraga - Ministério da Saúde - RJ

Hugo Goulart de Oliveira - MD, PhD
Universidade Federal do Rio Grande do Sul - RS

José Dirceu Ribeiro - MD, PhD
Universidade Estadual de Campinas - SP

José Manoel Jansen - MD, PhD
Universidade do Estado do Rio de Janeiro - RJ

José Roberto Jardim - MD, PhD
Universidade Federal de São Paulo - SP

José Roberto Lapa e Silva - MD, PhD
Universidade Federal do Rio de Janeiro - RJ

Julio Abreu Oliveira - MD, PhD
Universidade Federal de Juiz de Fora - MG

Leila John Marques Steidle - MD, PhD
Universidade Federal de Santa Catarina - SC

Lúcia Helena Messias Sales - MD, PhD
Universidade Federal do Pará - PA

Marcelo Chalhoub Coelho Lima - MD, PhD
Escola Bahiana de Medicina e Saúde Pública - BA

Margareth Pretti Dalcolmo - MD, PhD
Centro de Referência Prof. Hélio Fraga - Ministério da Saúde - RJ

Martyn Partridge - MD, FRCP
Imperial College London and NHLI Division - UK

Mauro Musa Zamboni - MD, MS
Instituto Nacional do Câncer - RJ

Miguel Abidon Aidé - MD, PhD
Universidade Federal Fluminense - RJ

Miguel Aiub Hijjar - MD
Centro de Referência Prof. Hélio Fraga - Ministério da Saúde - RJ

Nelson Rosário Filho - MD, PhD
Universidade Federal do Paraná - PR

Paulo Augusto Camargos - MD, PhD
Universidade Federal de Minas Gerais - MG

Peter John Barnes - MD, PhD
National Heart and Lung Institute and at Imperial College - UK

Renato Sotto-Maior - MD
Hospital de Santa Maria - PT

Robert J. Meyer, MD, FACP, FCCP
United States Food and Drug Administration - USA

Ricardo Marques Dias - MD, PhD
Universidade Federal do Estado do Rio de Janeiro - RJ

Rodolfo Acatauassú Nunes - MD, PhD
Universidade do Estado do Rio de Janeiro

Rogério Rufino - MD, PhD
Univ. do Estado do Rio de Janeiro e National Heart and Lung Institute - UK

Rui Haddad - MD, PhD
Universidade Federal do Rio de Janeiro - RJ

Saulo Maia Davila Melo - MD
Universidade Federal de Sergipe - SE

Sergio Menna Barreto - MD, PhD
Universidade Federal do Rio Grande do Sul - RS

Sidney Stuart Braman, MD
Brown Medical School, Rhode Island Hospital, US

Stephen Townley Holgate - MD, FRCPath
Southampton General Hospital - UK

Suzanne Hurd - PhD
Global Initiative for Asthma (GINA) and for Chronic Obstructive Lung Disease (GOLD) - USA

Thais Mauad - MD, PhD
Universidade de São Paulo - SP

Vera Luiza Capellozzi - MD, PhD
Universidade de São Paulo - SP

Prefácio**Prefácio**

Pierre d'Almeida Telles Filho
Editor Convidado

A asma brônquica é uma doença crônica inflamatória cuja prevalência vem aumentando nas últimas décadas em dimensão global, apesar da expansão dos conhecimentos adquiridos sobre a sua patogênese.

Para o melhor entendimento da doença contribuíram vários segmentos das ciências fundamentais ligadas à medicina, tais como a biologia celular e molecular, citologia, genética, bioquímica, fisiologia, farmacologia e a imunologia, base fundamental da alergia. A introdução de novas tecnologias revolucionou conceitos, alguns mudaram, novos surgiram, alterando e acelerando os rumos das investigações, ampliando largamente a base de conhecimentos sobre a doença.

Não obstante as informações sobre muitos aspectos da asma tenham aumentado nas últimas duas décadas, as causas fundamentais da doença ainda não são amplamente conhecidas. O melhor entendimento sobre a inflamação é um dos focos principais para o manejo da doença, sendo, no momento, o alvo primário para o tratamento.

Embora já se possa controlar a doença, minimizando os sintomas, com a redução da limitação ao fluxo aéreo, e prevenindo as exacerbações da doença, não se dispõe, na atualidade, de nenhum tratamento que permita evitar a progressão da asma.

Neste suplemento são apresentados artigos de revisão sobre importantes temas relacionados à doença, com maior ênfase para o processo inflamatório, suas

conseqüências, métodos de avaliação e manejo. Outro texto aborda as infecções virais, que têm sido implicadas como importante fator, tanto no desenvolvimento da asma como na indução de suas exacerbações. Os mecanismos, diagnóstico e manejo da asma severa são apresentados no artigo sobre asma grave em adultos, a responsável pelos maiores custos do tratamento da doença.

Outros dois tópicos relevantes relacionam-se à gravidez e à infância, pois a asma é considerada a doença preexistente mais encontrada na gravidez e a doença crônica mais freqüente nas crianças, em todo o mundo. O impacto da doença pode ser avaliado pelos dias de aula perdidos, representando em média 23% das faltas escolares.

Outras atualizações, mais sucintas, apresentam os mecanismos básicos de certos fenótipos da asma, como a asma por exercício, asma e doença do refluxo gastresofágico, asma relacionada ao trabalho, asma noturna, asma variante com tosse e a pouco freqüente asma desencadeada por sulfitos.

Gostaríamos de agradecer a cada um dos autores pela participação e qualidade dos textos apresentados. Ao Editor Chefe da Revista Pulmão RJ, Professor Agnaldo José Lopes e sua equipe pelo suporte que nos foi dado para execução deste primeiro suplemento. Ao Professor José Manoel Jansen, presidente da SOPTERJ, idealizador e grande incentivador deste projeto.

Inflamação crônica na asma brônquica.

Chronic inflammation in bronchial asthma.

José Roberto Lapa e Silva¹.

RESUMO

Apesar de se conhecer, há mais de um século, que a asma se acompanha de um processo inflamatório complexo nas vias aéreas e parênquima pulmonar adjacente, apenas no final dos anos 80 do século passado, com a realização de broncofibroscopia em portadores de asma estável, verificou-se que a inflamação acomete todas as formas clínicas da doença. A partir daí, houve um enorme interesse em se conhecer os mecanismos envolvidos na inflamação das vias aéreas, o que levou a uma importante mudança de paradigma no tratamento da doença, antes focado no alívio sintomático do espasmo da musculatura lisa do brônquio e agora centrado no tratamento anti-inflamatório com corticosteróides inalados, em associação com agonistas β -adrenérgicos de ação prolongada. A utilização de métodos de imunohistoquímica e de biologia molecular permitiu avanços na compreensão da patogênese do processo inflamatório na asma. Vários tipos celulares participam da inflamação, destacando-se os linfócitos-T CD4+ do subtipo Th2, os eosinófilos, os mastócitos, os plasmócitos e os neutrófilos. Substâncias liberadas por estas células foram descritas como envolvidas no processo inflamatório, destacando-se as citocinas IL-4 e IL-5, as proteínas catiônicas dos eosinófilos, a histamina e as lipoxinas, em particular os leucotrienos e a imunoglobulina E. Em muitos pacientes, o processo inflamatório crônico resulta em alterações estruturais da via aérea, destacando-se o aumento da membrana basal do epitélio por alterações da matriz extra-celular, a angiogênese, a hiperplasia e hipertrofia da musculatura lisa, entre outros. A identificação dos fatores envolvidos na inflamação permitirá o desenvolvimento de fármacos mais potentes contra a asma.

Descritores: asma, inflamação brônquica, remodelamento, linfócito T, eosinófilo, mastócito.

ABSTRACT

Although it is known for more than one century that asthma is associated with a complex inflammatory process in the airways and adjacent parenchyma, it was only in the last years of the Eighties that the use of endoscopy in stable asthmatics allowed the finding that inflammation is a common feature to all clinical forms of the disease. A great interest followed this seminal discovery and many studies contributed to the understanding of the mechanisms involved in the airways inflammation. This resulted on a change of paradigm in asthma treatment that was based before on symptomatic alleviation of the bronchospasm and it is now focused on the anti-inflammatory treatment with inhaled corticosteroids in association with long-acting β 2-agonists. The use of immunohistochemistry and molecular biology allowed the understanding of the mechanisms involved on the chronic inflammation in asthma. Several cell types participate in the process, such as CD4+ T cells of the Th2 subtype, eosinophils, mast cells, plasma cells, and neutrophils. Many substances released by these cells are involved in the inflammatory process, such as IL-4 e IL-5, eosinophil cationic proteins, histamine, and lipoxins, particularly leukotrienes, and immunoglobulin E. In many patients, chronic inflammation results in permanent structural changes in the airways, such as increase in the basement membrane of the epithelium due to extracellular matrix alterations, mucosal angiogenesis, bronchial smooth muscle hiperplasia and hipertrofy, among others. The identification of factors involved in the inflammation could allow in the future the development of new potent drugs to control asthma.

Keywords: asthma, bronchial inflammation, remodeling, T lymphocytes, eosinophiso, mast cells.

1. Professor Titular de Pneumologia da Faculdade de Medicina da UFRJ.

Endereço para correspondência: Laboratório Multidisciplinar de Pesquisa, subsolo, Hospital Universitário Clementino Fraga Filho/Universidade Federal do Rio de Janeiro. Avenida Prof. Rodolpho Paulo Rocco, 255, Ilha do Fundão, Rio de Janeiro, RJ, CEP 21941-913. Telefone: (21) 2562-2669. E-mail: jrlapa.ntg@terra.com.br

INTRODUÇÃO

Esta revisão pretende abordar os aspectos históricos do desenvolvimento dos conceitos da inflamação das vias aéreas na asma, assim como discutir aspectos conceituais mais recentes.

Alterações inflamatórias na mucosa brônquica na asma estável

O evento clínico principal da crise asmática é o broncospasmo, que leva aos principais sintomas experimentados pelo portador da doença. Com isso, o espasmo da musculatura lisa das vias aéreas sempre mereceu a primazia nas discussões sobre a patogênese da asma. Desde o século XIX, já havia relatos sugerindo um padrão inflamatório muito típico da asma em pacientes que faleceram pela doença e foram submetidos a necropsia. As coisas começaram a mudar a partir da década de 1970, quando foram realizados estudos endoscópicos *in vivo* em asmáticos. Os trabalhos chamaram a atenção para a similaridade das alterações patológicas da mucosa brônquica, em pacientes com asma leve e com asma fatal. No entanto, diante do dogma da época, que atribuía a patogenia da asma às alterações da musculatura lisa do brônquio e aos receptores β -adrenérgicos, tais trabalhos passaram despercebidos. Cutz e cols. compararam as alterações ultraestruturais da mucosa brônquica de crianças que morreram em crise asmática com biópsias obtidas, endoscopicamente, de pacientes com asma estável e se surpreenderam com a semelhança dos achados.¹ A única diferença estava no número de eosinófilos infiltrando a mucosa e no grau de denudação focal do epitélio brônquico, muito maior na criança que faleceu em meio à crise asmática, portanto uma diferença que se relacionava mais à gravidade da doença que à natureza das alterações. Verificaram, também, a presença de secreção mucosa nas crianças com asma estável e sugeriram que o aumento da secreção mucosa pode contribuir para a obstrução brônquica nas pequenas vias aéreas de pacientes com asma estável.¹ Laitinen e cols. empregaram broncoscopia rígida para estudar as alterações do epitélio brônquico em asmáticos de diferentes gradações clínicas e correlacionaram estes achados com hiper-responsividade à histamina.² Verificaram destruição epitelial consistente em todos os níveis da árvore brônquica e tais alterações correlacionavam-se com os níveis de hiper-responsividade, apesar de serem encontrados em todas as gradações clínicas.² Uma vez superado o dogma, inicialmente pelos pesquisadores ingleses, de que a broncofibroscopia era formalmente contra-indicada em asmáticos, vários trabalhos controlados foram executados, que permitiram a mudança de paradigma da patogênese da doença, colocando a inflamação brônquica no centro das atenções dos pesquisadores e clínicos. Beasley e cols. verificaram a presença de eosinófilos e mastócitos ativados na mucosa brônquica de pacientes com asma

leve, chamando a atenção para o fato que tais eventos inflamatórios ocorriam em pacientes com asma muito leve e em asmáticos fora de crises por muitos meses.³ Jeffery e cols. correlacionaram as alterações ultraestruturais observadas em biópsias brônquicas obtidas em pacientes com asma leve e estável à presença de hiper-responsividade brônquica (HRB).⁴ Verificaram exfoliação epitelial e metaplasia escamosa, que se correlacionavam bem com o grau de HRB e notaram espessamento da lâmina reticular da membrana basal e infiltração da mucosa por linfócitos irregulares que denotavam ativação celular.⁴ Este mesmo grupo estendeu as observações acima, com o uso de técnicas imunohistoquímicas que permitiram a identificação dos tipos celulares envolvidos na inflamação e seu estado de ativação. As alterações histopatológicas encontradas na biópsia brônquica de pacientes com asma leve foram semelhantes às descritas anteriormente, com aumento da espessura da membrana basal, presença de numerosos leucócitos na mucosa, com ênfase no número de linfócitos T CD4+ que expressavam CD25, o receptor de interleucina-2, caracterizando a ativação destes linfócitos (anos mais tarde verificou-se que os linfócitos T CD4+CD25^{high}FoxP3+ constituem os chamados Tregs e apresentam importantes funções regulatórias na resposta imune, inclusive da asma, como será discutido mais adiante). Encontraram, ainda, aumento do número de eosinófilos expressando EG2, típico do eosinófilo ativado e secretor que se correlacionava positivamente com o grau de HRB.⁵ As alterações inflamatórias da mucosa brônquica aparecem mesmo em pacientes com asma recentemente diagnosticada. Laitinen e cols. estudaram 14 pacientes com asma de início, em média, sete meses antes da primeira consulta e ainda livres de tratamento, constatando aumento do número de mastócitos, eosinófilos, macrófagos e linfócitos intra-epiteliais, assim como aumento de eosinófilos, linfócitos, macrófagos e plasmócitos na lâmina própria. Havia, ainda, diminuição do número de células epiteliais ciliadas e hiperplasia de células caliciformes.⁶ O processo inflamatório aparece muito precocemente na história natural da doença e inclui alterações da permeabilidade vascular, infiltração de células inflamatórias, descamação de células epiteliais, hiperplasia de células caliciformes, que substituem o epitélio ciliar normal. Tais eventos contribuem para a diminuição da depuração muco-ciliar e do diâmetro luminal brônquicos, diretamente implicados na obstrução ao fluxo aéreo expiratório e alçaponamento aéreo, vistos na crise de asma e na asma de difícil controle.

Alterações patológicas na asma fatal

Os pulmões de pacientes que faleceram por asma encontram-se muito distendidos à necropsia, com obstrução luminal da via aérea por rolhas de material viscoso constituído por mucinas, DNA de células inflamatórias lisadas e proteínas catiônicas

do eosinófilo, como a proteína básica principal que, ao se cristalizar na luz do brônquio, constitui os cristais de Charcot-Leyden, cuja descrição ultrapassa um século. Células epiteliais descamadas e outras células inflamatórias, como os neutrófilos, contribuem para a constituição das rolhas ou tampões mucosos, que muitas vezes assumem o formato do brônquio, formando moldes típicos. A tenacidade destas estruturas é tal que aderem fortemente à parede interna do brônquio, impedindo a depuração muco-ciliar e contribuindo para a asfixia terminal destes pacientes. Não só a luz brônquica está alterada, a mucosa apresenta alterações em todos os seus compartimentos. Um dos aspectos mais característicos é o desnudamento epitelial que ocorre, principalmente, pela ação das proteínas catiônicas liberadas pelos eosinófilos ativados. As paredes brônquicas estão espessadas e edematosas e contêm muitos eosinófilos e plasmócitos. A espessura da parede brônquica está aumentada pelo edema, hipervascularização, hipertrofia das glândulas mucosas, espessamento da *lamina reticularis* da membrana basal do epitélio, hiperplasia e hipertrofia do músculo liso. O restante do epitélio está alterado por hiperplasia das células caliciformes ou metaplasia cubóide, com menos células epiteliais ciliadas que diminuem, ainda mais, a depuração muco-ciliar.^{7,8} Estudos na década de 1990, feitos em pulmões de pacientes falecidos em *status asmaticus* mostraram resultados semelhantes, com obstrução da luz por rolhas compostas por muco espesso, epitélio, eosinófilos, linfócitos e plasmócitos.⁹ Notou-se ainda espessamento da membrana basal em relação ao grupo controle. O infiltrado celular na mucosa era composto principalmente por eosinófilos ativados.⁹ Estudos recentes de Mauad e Dolnikoff, professoras da Universidade de São Paulo, basearam-se em observações advindas de uma série de necrópsias efetuadas pelo Serviço de Verificação de Óbitos da Cidade de São Paulo. Relataram que tais pacientes com asma fatal apresentavam fragmentação de fibras elásticas na parede brônquica, acometendo a rede superficial de fibras elásticas, principalmente de brônquios de maior calibre. Tal anormalidade poderia contribuir para a diminuição do recolhimento elástico dos brônquios e seria um outro mecanismo que contribuiria para a morte nestes pacientes, por dificultar o esvaziamento expiratório.¹⁰ O mapeamento das células inflamatórias em indivíduos falecidos por asma demonstrou uma grande infiltração eosinofílica acometendo, da mucosa nasal ao parênquima pulmonar, além de correlação entre o número de linfócitos T CD4+ infiltrando a mucosa nasal e a mucosa dos brônquios de maior calibre. Já a infiltração neutrofilica, que vem ganhando cada vez mais interesse por parte dos pesquisadores em asma grave, era estatisticamente maior nos pacientes falecidos por asma apenas no parênquima peribronquiolar.¹¹

Bases da inflamação alérgica brônquica na asma

Há muito se sabe que o desenvolvimento da asma é fortemente influenciado pelo substrato genético do hospedeiro. No entanto, este substrato é muito complexo, pois vários genes participam do processo. Além disso, a expressão destes genes também é fortemente influenciada pelo ambiente, de modo que nem todos os genes relacionados à asma se expressam ao mesmo tempo. Os estudos sobre a genética da asma têm procurado mapear a importância relativa de cada um dos genes envolvidos. Um dos fenótipos mais comuns do asmático é a atopia, caracterizada pela forte presença de imunoglobulina (Ig) E, de modo que este gene tem merecido a atenção especial dos geneticistas. O asmático, diante da exposição a alguns antígenos ambientais ou alérgenos, ao invés de produzir IgM, e posteriormente IgG, passa a produzir grande quantidade de IgE. O substrato genético implica numa produção exagerada de IgE e na expressão aumentada de receptores de alta afinidade para IgE na superfície dos mastócitos. A ligação cruzada ("cross-linking") de dois receptores vizinhos ocupados por moléculas de IgE, induzida pelo encontro com uma molécula de antígeno, desencadeia uma cascata de eventos que levará à inflamação alérgica.¹² Por outro lado, o substrato genético alterado leva à produção de duas citocinas, pequenos peptídeos com ação semelhante a hormônios, que são centrais no processo patogênico da asma, a interleucina (IL)-4 e a IL-5. A IL-4 tem múltiplas ações, entre as quais a de direcionar a maturação dos linfócitos-T para uma subpopulação denominada Th-2, que tende a produzir ainda mais IL-4, além de IL-5, IL-10, IL-13. A IL-4 é a principal citocina envolvida no desvio da produção de IgM para IgE no atópico, além de ser um fator de crescimento e ativação dos mastócitos nas mucosas. A ativação do mastócito resulta na liberação de grânulos contendo mediadores químicos pré-formados, como histamina, proteases (quimase e triptase), heparina e outros mediadores. Mediadores lipídicos são formados a partir da membrana celular, destacando-se as prostaglandinas, os leucotrienos e o fator de ativação plaquetária, o PAF. A liberação destes mediadores, especialmente de histamina, PGD2 e LTC4, contribuem para os sintomas que acompanham a resposta imediata à provocação alérgica.¹² Nos pulmões, a liberação destes mediadores seguem-se broncoconstrição, edema da mucosa brônquica e secreção mucosa. Há, ainda, intenso estímulo quimiotático para neutrófilos e eosinófilos.¹³ Os mediadores da resposta aguda da asma, além da histamina e acetilcolina e lipoxinas, incluem ainda o óxido nítrico, um mediador liberado por células epiteliais, endoteliais e inflamatórias e com múltiplas ações.¹⁴ Por sua vez, a IL-5 é o fator de crescimento mais importante dos eosinófilos, outra célula central da inflamação alérgica. É capaz de promover a ativação dos eosinófilos e de sustar o processo de apoptose, que resulta em acúmulo exagerado deste tipo celular

nos tecidos afetados. Em um grande número de pacientes, a fase aguda da inflamação alérgica se segue de uma fase mais tardia e que não mais depende de nova exposição ao antígeno que iniciou a cascata de eventos inflamatórios. A fase tardia caracteriza-se pela infiltração do brônquio por linfócitos T e eosinófilos ativados, prontos a liberarem seu conteúdo químico. A presença da fase tardia da inflamação alérgica implica em sintomas mais prolongados, que respondem menos à simples administração de broncodilatadores. Existem muitas evidências, algumas delas demonstradas há quase vinte anos e que continuam aceitas ainda hoje, de que a associação entre linfócitos T, particularmente da subpopulação CD4+, e eosinófilos é de fundamental importância no desenvolvimento da asma.¹⁵ A presença de linfócitos T CD4+ ativados na mucosa e no lúmen brônquico de pacientes asmáticos foi consistentemente demonstrada^{1,16,17}, assim como no sangue, particularmente durante crises de asma.^{18,19} Estas células produzem citocinas do tipo Th2 como visto acima, inclusive a IL-5, envolvida no recrutamento, maturação e ativação de eosinófilos.^{20,21} Portanto, a participação de linfócitos T CD4+ com as características de Th2 é fundamental para o estabelecimento da inflamação crônica da asma. Mais recentemente, foram identificadas outras células com funções imuno-regulatórias potentes na asma, como os linfócitos T "natural killer" CD1d-restritas e com receptor de célula T (TCR) invariante.²² Outras células imuno-regulatórias parecem estar também alteradas no contexto da inflamação da asma: há redução de células T regulatórias (Tregs) expressando CD4+CD25+FoxP3+, um fenótipo relacionado à inibição de células Th2.²³ As células epiteliais brônquicas e inflamatórias infiltrantes da mucosa secretam potentes mediadores químicos envolvidos na migração de outras células inflamatórias, as chamadas quimiocinas, como eotaxina, RANTES, MIP-1 α que ajudam a perpetuar e amplificar a resposta inflamatória nos brônquios, principalmente a inflamação eosinofílica.¹⁴ Assim, a asma pode ser considerada uma bronquite eosinofílica descamativa, tal a importância que o eosinófilo desempenha no estabelecimento e manutenção da doença. Juntamente com linfócitos T identificados como Th2, os eosinófilos estabelecem uma inflamação crônica nos brônquios dos asmáticos, dos mais leves^{21,24} aos que faleceram pela doença.¹¹ A eosinofilia foi identificada em todas as formas de asma, como na atópica, não atópica, antigamente conhecida como intrínseca, e ocupacional.¹⁶

Remodelamento brônquica na asma

Em alguns portadores de asma, o desenvolvimento de inflamação crônica pode se acompanhar de alterações permanentes da estrutura das vias aéreas, conhecidas como remodelamento brônquico, que podem não ser evitáveis ou responsivas aos tratamentos correntes.^{15,25} Assim o paradigma da asma se

expandiu nos últimos anos para incluir broncospasmo, inflamação e remodelamento.^{15,26} O remodelamento é um processo complexo ainda não totalmente desvendado. Muitos estudos clássicos de patologia da asma destacaram a presença de espessamento da membrana basal do epitélio brônquico na asma, com participação da matriz extracelular na patologia da asma. Na verdade, o que ocorre é o depósito de fibras colágenas na *lamina reticularis* da membrana basal, o que lhe confere aparência de espessamento à microscopia ótica. Enquanto a membrana basal verdadeira apresenta colágeno tipo IV, fibronectina e laminina, o colágeno subepitelial consiste predominantemente de tipos III e V, fibronectina, mas não há laminina.²⁷ As células inflamatórias são responsáveis pelo fenômeno de maior deposição de matriz na membrana basal de asmáticos, através da ativação de miofibroblastos. Por outro lado, há alteração do balanço proteases-anti-proteases na matriz extra-celular da mucosa das vias aéreas e do parênquima pulmonar. Metaloproteases da matriz (MMPs) degradam os componentes da matriz extra-celular ao serem secretadas por macrófagos, neutrófilos, eosinófilos e epitélio ativados. A MMP-9 é predominante na asma e seu inibidor é o TIMP-1. Há evidências de que a razão MMP-9/TIMP-1 está aumentada na asma, resultando em menor proteólise e maior fibrogênese.²⁸ Sabe-se, há décadas, que o músculo liso brônquico participa da patogênese da asma. O importante fisiologista Peter Macklem demonstrou que, em um brônquio com sua luz já diminuída pela inflamação, uma contração muito pequena do músculo liso é capaz de conduzir ao fechamento total do brônquio.²⁹ Durante o processo de remodelamento muscular ocorre, tanto hipertrofia (aumento do tamanho dos miócitos) quanto hiperplasia (aumento da divisão celular, que resulta em maior número de células). Fatores de crescimento contribuem para este processo, durante o qual o próprio miócito se torna ativado e capaz de produzir citocinas e substâncias pró-inflamatórias.³⁰⁻³³ Outros importantes mecanismos estão envolvidos no remodelamento brônquico, como a proliferação de vasos sanguíneos na mucosa, influenciados pelo fator de crescimento endotelial vascular (VEGF).^{34,35} Mais recentemente, encontramos evidências de remodelamento do parênquima pulmonar, usando modelos experimentais de inflamação alérgica. Infiltração do parênquima pulmonar por eosinófilos, neutrófilos, linfócitos e células dendríticas se acompanharam de alterações da mecânica pulmonar.³⁶ O remodelamento incluiu aumento de miofibroblastos, deposição de fibras colágenas, actina específica do músculo liso nos dutos e septos alveolares.³⁶

Outros mecanismos inflamatórios na asma

Muitos outros mecanismos foram recentemente associados ao desenvolvimento da inflamação alérgica na asma. A apoptose, ou mecanismo de morte celu-

lar programada, é um evento fisiológico fundamental para a homeostase. O bloqueio da apoptose resulta no acúmulo de células inflamatórias e as alterações que daí decorrem.³⁷ As células inflamatórias dependem das proteínas de adesão para sair do vaso e se acumular nos tecidos. Tais proteínas, portanto, desempenham um papel muito importante na patogenia da asma. O uso de anticorpos contra proteínas de adesão, como ICAM-1, impediu a acumulação de células inflamatórias no brônquio e reverteu o desenvolvimento de hiperreatividade brônquica em modelos experimentais de asma.³⁸ Uma outra integrina, VLA-4, está envolvida no recrutamento de eosinófilos e linfócitos, mas não de neutrófilos.³⁹ Apesar da importância atribuída às moléculas de adesão na patogênese da asma e de outros processos inflamatórios crônicos, até o momento não foi possível a introdução, na prática clínica, de novos fármacos e biofármacos que modulem a sua função. Inúmeros mediadores químicos têm participação destacada na patogenia da asma, já tendo sido enfocada a participação das citocinas. Substâncias produzidas e secretadas por mastócitos e eosinófilos ativados induzem grande parte dos sintomas da asma. A histamina secretada por mastócitos induz broncoconstrição e aumento da permeabilidade vascular.⁴⁰ Os mediadores lipídicos são de três tipos principais: os derivados da ciclooxigenase, como as prostaglandinas e tromboxanas,

os derivados da lipoxigenase, como os leucotrienos, e o fator de ativação plaquetária.⁴⁰ Já os modificadores de leucotrienos foram introduzidos na prática clínica e, apesar de não terem representado a grande revolução no tratamento da asma que se previa, encontraram hoje o seu papel no armamentário terapêutico da doença, como reconhecido pelos consensos.⁴¹ O óxido nítrico, produzido por macrófagos e células epiteliais, tem destacada participação na patogenia da asma.⁴²⁻⁴⁵ Células respiratórias expressando a enzima sintase induzível do óxido nítrico encontram-se aumentadas em pacientes asmáticos e sua expressão se correlaciona com a gravidade da doença.⁴⁶ O peroxinitrito e ácido peroxinitroso são potentes agentes oxidantes, sendo importantes como mediadores nos mecanismos de proteção contra microrganismos patogênicos e, também, como potenciais efetores de lesão celular e tecidual na inflamação crônica, através da peroxidação de lipídios e nitrosilação de proteínas celulares.⁴⁴

Em conclusão, as alterações patológicas na asma são complexas e muitas delas ainda necessitam de esclarecimento adicional no que tange a seu mecanismo. No entanto, é hoje universalmente aceito que a inflamação das vias respiratórias na asma constitui um dos mais importantes elementos da tríade da doença, juntamente com o broncospasmo e o remodelamento brônquico.

REFERÊNCIAS:

- Cutz E, Levison H, Cooper DM. Ultrastructure of airways in children with asthma. *Histopathology* 1978;2:407-21.
- Laitinen LA, Heino M, Laitinen A, Kava T, Haahtela T. Damage of the airway epithelium and bronchial hyperreactivity in patients with asthma. *Am Rev Respir Dis* 1985;131:599-606.
- Beasley R, Roche WR, Roberts JA, Holgate ST. Cellular events in the bronchi in mild asthma and after bronchial provocation. *Am Rev Respir Dis* 1989;139:806-17.
- Jeffery PK, Wardlaw AJ, Nelson FC, Collins JV, Kay AB. Bronchial biopsies in asthma. An ultrastructure, quantitative study and correlation with bronchial hyperreactivity. *Am Rev Respir Dis* 1989;140:1745-53.
- Azzawi M, Bradley B, Jeffery PK, Frew AJ, Wardlaw, Knowles G et al. Identification of activated T lymphocytes and eosinophils in bronchial biopsies in stable atopic asthma. *Am Rev Respir Dis* 1990;142:1407-13.
- Laitinen LA, Laitinen A, Haahtela T. Airway mucosal inflammation even in patient with newly diagnosed asthma. *Am Rev Respir Dis* 1993;147:697-704.
- Dunnill MS. The pathology of asthma, with special reference to changes in the bronchial mucosa. *J Clin Pathol* 1960;13:27-33.
- MacDonald JB, Seaton A, Williams DA. Asthma deaths in Cardiff 1963-1974: 90 deaths outside hospital. *Br Med J* 1976;1:1493-5.
- Azzawi M, Johnston PW, Majumdar S, Kay AB, Jeffery PK. Lymphocytes and activated eosinophils in airway mucosa in fatal asthma and cystic fibrosis. *Am Rev Respir Dis* 1992;145:1477-82.
- Mauad T, Xavier AC, Saldiva PH, Dolhnikoff M. Elastosis and fragmentation of fibers of the elastic system in fatal asthma. *Am J Respir Crit Care Med* 1999;160:968-75.
- de Magalhães Simões S, dos Santos MA, da Silva Oliveira M, Fontes ES, Fernezlian S, Garippo AL et al. Inflammatory cell mapping of the respiratory tract in fatal asthma. *Clin Exp Allergy* 2005;35:602-11.
- Church MK, Okayama Y, El-Lati S, Hunt TC, Bradding P, Walls AF. Human mast cells in acute and chronic allergic responses. In Godard Ph, Bousquet J, Michel FB, eds. *Advances in Allergology and Clinical Immunology*, 1992. Parthenon, New Jersey, pp.195-206.
- Holgate ST, Benyon RC, Howarth PH, Agius R, Hardy C, Robinson C, Durham SR, Kay AB, Church MK. Relationship between mediator release from human lung mast cell in vivo and in vitro. *Int Arch Allergy Appl Immunol* 1985;77:47-56
- Drazen JM. Asthma. In Goldman L, Ausiello D, eds. *Cecil Medicine*, 23rd Ed., 2007. Elsevier, Amsterdam, pp. 612-9.
- NHLBI. *EPR-3 Guidelines for the Diagnosis and Management of Asthma*. Full Report 2007. National Institutes of Health, Bethesda, pp. 1-440.
- Saetta M, di Stefano A, Maestrelli P, de Marzo N, Milani GF, Pivrotto F et al. Airway mucosal inflammation in occupational asthma induced by toluene diisocyanate. *Am Rev Respir Dis* 1992;145:160-8.
- Bentley AM, Maestrelli P, Saetta M, Fabbri LM, Robinson DS, Bradley BL et al. Activated T-lymphocytes and eosinophils in the bronchial mucosa in isocyanate-induced asthma. *J Allergy Clin Immunol* 1992;89:621-9.
- Corrigan CJ, Hartnell A, Kay AB. T lymphocyte activation in acute severe asthma. *Lancet* 1988;i(8595):1129-31.
- Corrigan CJ, Kay AB. CD4 T-lymphocyte activation in acute severe asthma: relationship to disease severity and atopic status. *Am Rev Respir Dis* 1990;141:970-977.
- Hamid Q, Azzawi M, Ying S, Moqbel R, Wardlaw AJ, Corrigan CJ et al. Expression of mRNA for interleukin-5 in mucosal bronchial biopsies from asthma. *J Clin Invest* 1991;87:1541-6.
- Kay AB, Ying S, Varney V, Gaga M, Durham SR, Moqbel R et al. Messenger RNA expression of the cytokine gene cluster,

- interleukin-3 (IL-3), IL-4, IL-5, and granulocyte/macrophage colony-stimulating factor, in allergen-induced late-phase cutaneous reactions in atopic subjects. *J Exp Med* 1991;173: 5.
22. Akbari O, Faul JL, Hoyte OG, Berry GJ, Walhlstrom J, Kronenberg M et al. CD4+ invariant T-cell_receptor+ natural killer T cell in bronchial asthma. *N Eng J Med* 2006;354:1117-29.
 23. Xu G, Mou Z, Jiang H, Cheng L, Shi J, Xu R et al. Possible role of CD4+CD25+ T cells as well as transcription factor Foxp3 in the dysregulation of allergic rhinitis. *Laryngoscope* 2007;117:876-80.
 24. Robinson DS, Hamid Q, Ying S, Tsicopoulos A, Barkans J, Bentley AM et al. Predominant Th2-like bronchoalveolar T-lymphocyte population in atopic asthma. *New Eng. J Med* 1992;326:298-304.
 25. Holgate ST, Polosa R. The mechanisms, diagnosis, and management of severe asthma. *Lancet* 2006; 368:780-93.
 26. Busse WW, Lemanske RF Jr. Asthma. *N Engl J Med* 2001;344:350-62.
 27. Roche WR, Beasley CRW, Williams JH, Holgate ST. Subepithelial fibrosis in the bronchi of asthmatics. *Lancet* 1989;1:520-523.
 28. Vignola AM, Vignola AM, Riccobono L, Mirabella A, Profita M, Chanez P, Bellia V et al. Sputum MMP-9/TIMP-1 ratio correlates with airflow obstruction in asthma and chronic bronchitis. *Am J Respir Crit Care Med* 1998;158:1945-50.
 29. Macklem PT. A theoretical analysis of the effect of airway smooth muscle load on airway narrowing. *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* 1996; 153:83-9.
 30. Lazaar AL, Panettieri Jr RA. Airway smooth muscle as an immunomodulatory cell: a new target for pharmacotherapy? *Curr Op Pharmacol* 2001;1:259-64.
 31. Vignola AM, Mirabella F, Costanzo G, Di Giorgi R, Gjomarkaj M, Bellia V et al. Airway remodeling in asthma. *Chest.* 2003;123(3 Suppl):417S-22S.
 32. Hirst SJ, Martin JG, Bonacci JV, Chan V, Fixman ED, Hamid QA et al. Proliferative aspects of airway smooth muscle. *J Allergy Clin Immunol* 2004;114(2 Suppl):S2-17.
 33. James A. Airway remodeling in asthma. *Curr Opin Pulm Med* 2005;11(1):1-6.
 34. Lee CG, Link H, Baluk P, Homer RJ, Chapoval S, Bhandari V, et al. VEGF induces remodeling and enhances Th-2 mediated sensitization and inflammation in the lung. *Nature Med* 2004;10:1045
 35. Bhandari V, Choo-Wing R, Chapoval SP, Lee CG, Tang C, Kim YK, et al. Role of nitric oxide in VEGF-induced asthma. *PNAS* 2006;203:11021-9.
 36. Xisto DG, Farias LL, Ferreira HC, Picanço MR, Amitrano D, Lapa e Silva JR et al. Lung parenchyma remodeling in a murine model of chronic allergic inflammation. *Am J Respir Crit Care Med* 2005;171:829-37.
 37. Druilhe A, Wallaert B, Tsicopoulos A, Lapa e Silva JR, Tillie-Leblond I, Tonnel Ab et al. Apoptosis, proliferation, and expression of Bcl-2, Fas and Fas ligand in bronchial biopsies from asthmatics. *Am J Respir Cell Mol Biol* 1998;19:747-757.
 38. Wegner CD, Gundel RH, Reilly P, Haynes N, Letts LG, Rothlein R. Intercellular adhesion molecule-1 (ICAM-1) in the pathogenesis of asthma. *Science* 1990;247:456-459.
 39. Pretolani M, Ruffié C, Lapa e Silva JR, Joseph D, Lobb RR, Vargaftig BB. Antibody to very late activation antigen 4 prevents antigen-induced bronchial hyperreactivity and cellular infiltration in the guinea pig airways. *J. Exp. Med.* 1994;180:795-805.
 40. Barnes PJ, Chung KF, Page CP. Inflammatory mediators and asthma. *Pharmacol. Rev.* 1988;40:49-83.
 41. SBPT. IV Diretrizes Brasileiras para o Manejo da Asma. *J Bras Pneumol* 2006;32 (Supl 7):S 447-S 74.
 42. Gaston B, Drazen JM, Loscalzo J, Stamler JS. The biology of nitrogen oxides in the airway. *Am J Respir Crit Care Med* 1994;149:538-51.
 43. Howarth PH, Redington AE, Springall DR, Martin U, Bloom SR, Polak JM et al. Epithelially derived endothelin and nitric oxide in asthma. *Int Arch Allergy Immunol* 1995;107:228-30.
 44. Barnes PJ. NO or no NO in asthma? *Thorax* 1996;51:218-220.
 45. Ricciardolo FL, Sterk PJ, Gaston B, Folkerts G. Nitric oxide in health and disease of the respiratory system. *Physiol Rev* 2004;84:731-65.
 46. Costa E, Ribeiro M, Bandeira LW, Kalichstein M, Cardoso AP, Lago PM et al. Modulação da expressão da sintase induzível de óxido nítrico pelo glicocorticóide inalado na asma brônquica, *Rev Bras Alergia Imunopatol* 2004;27:19-29.

Conseqüências da inflamação na asma: remodelamento brônquico.

Is airway remodeling consequence of inflammation in asthma?

Thais Mauad¹.

RESUMO

A asma é uma doença caracterizada por inflamação e alterações estruturais das vias aéreas, constituindo-se na base para a presença dos sintomas de caráter episódico, obstrução reversível e hiper-responsividade. As alterações estruturais na asma - o remodelamento brônquico - são caracterizadas por descamação e metaplasia mucosa do epitélio, aumento da massa muscular lisa brônquica, aumento de glândulas submucosas, espessamento da camada subepitelial e alteração na composição da matriz extracelular. Estas alterações estão presentes nas grandes e pequenas vias aéreas e no parênquima peribronquiolar. A teoria mais aceita para a gênese do remodelamento na asma é que as alterações estruturais são decorrentes de ciclos repetidos de injúria tissular causada pela inflamação eosinofílica/linfocítica Th2 na asma. Novos estudos em asma pediátrica mostraram, porém, que as alterações estruturais parecem estar presentes já na primeira infância, o que levou à hipótese alternativa de que o remodelamento se iniciaria paralelamente à inflamação. Neste capítulo de revisão, apresentaremos as evidências sugerindo que a inflamação pode, realmente, levar às alterações estruturais descritas na asma, mas também de que estas mesmas alterações estruturais podem ser desencadeadas por mecanismos independentes de células inflamatórias. O melhor entendimento destes conceitos e mecanismos patogênicos associados é essencial para o avanço do manejo da doença, principalmente em terapias que visem prevenir o desenvolvimento e a progressão do remodelamento na asma.

Descritores: asma, remodelamento, inflamação, eosinófilos, epitélio brônquico, músculo liso brônquico.

ABSTRACT

Asthma is characterized by chronic inflammation and structural alterations of the airways, leading to episodic symptoms, reversible obstruction and hyperresponsiveness. The structural alterations are characterized by epithelium desquamation and goblet cell metaplasia, increase in the airway smooth muscle mass, increase in submucosal glands area, thickening of the epithelial basement membrane and altered composition of the extracellular matrix. These alterations may differently involve large and small airways and the peribronchiolar parenchyma. The current theory proposes that the repeated cycles of tissue injury and repair caused by the eosinophilic/Th2 inflammation would lead to airway remodeling. Recent studies on pediatric asthma have shown that structural alterations seem to be present airways of pre scholars, what lead to the alternative hypothesis that remodeling parallels inflammation in asthma. In this review, we present evidence suggesting that inflammation can lead to structural alterations in asthma. We also discuss the data showing that the mechanisms leading to structural alterations may be triggered independently from inflammation. Better understanding of these concepts and the associated pathogenetic mechanisms are essential to improve disease management, especially in the developing of drugs aiming to prevent or revert remodeling.

Keywords: asthma, airway remodeling; inflammation; eosinophils; bronchial epithelium; airway smooth muscle.

1. Departamento de Anatomia Patológica, Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo, São Paulo, SP.

A autora não tem conflito de interesses com o teor deste manuscrito. Apoio financeiro: Conselho Nacional de Desenvolvimento Científico e Tecnológico (CNPq).

Endereço para correspondência: Thais Mauad, Professor Doutor, Departamento de Anatomia Patológica, Faculdade de Medicina da USP, Av. Dr. Arnaldo, 455 sala 1155 1º andar, CEP 01246-903, São Paulo, SP. Tel.: 0055 11 30617173, fax: 0055 11 30628098, e-mail: tmauad@usp.br.

INTRODUÇÃO

Alterações inflamatórias e estruturais são encontradas nas vias aéreas de pacientes asmáticos, acreditando-se constituírem a base para a presença dos sintomas de caráter episódicos, a obstrução reversível e a hiper-responsividade das vias aéreas característicos desta doença.¹

A inflamação na asma caracteriza-se classicamente por um processo inflamatório crônico onde predominam linfócitos T do tipo CD4 com expressão de citocinas Th2, eosinófilos e mastócitos. O controle da inflamação é um dos principais alvos do manejo da doença, por permitir o controle dos sintomas, por reduzir as exacerbações e diminuir a hiper-responsividade e as taxas de mortalidade pela doença.²

Alterações estruturais em vias aéreas de asmáticos foram, já há algumas décadas, caracterizadas no tecido pulmonar obtido através da autópsia de pacientes que foram a óbito por asma.^{3,4,5} Estas alterações estruturais continuam sendo extensamente estudadas em pacientes asmáticos de diferentes graus de gravidade, na tentativa de melhor caracterizar seus principais componentes, sua patogênese e, principalmente, sua relação com as alterações funcionais.^{6,7} Ao conjunto destas alterações dá-se o nome de remodelamento brônquico, referindo-se às mudanças na composição, quantidade e organização dos componentes celulares e moleculares da parede das vias aéreas na asma.⁸

Pacientes com asma apresentam maior velocidade no declínio de função pulmonar que pacientes da mesma idade e hábito tabágico.⁹ Em pacientes com doença grave, pode haver a perda do caráter reversível de obstrução das vias aéreas, aproximando-se a doença clínica e fenotipicamente da Doença Pulmonar Obstrutiva Crônica.¹⁰ Acredita-se que as alterações estruturais das vias aéreas (espessamento), através do descrito em estudos de modelagem matemática e do observado em estudos de autópsia, contribuam para tais fenômenos. De fato, alguns estudos identificaram relação entre gravidade da asma e alterações estruturais específicas nas vias aéreas. Estudos de autópsia mostram que os diversos componentes das vias aéreas encontram-se mais espessos em pacientes que morreram de asma do que aqueles que tinham asma leve.⁵ Benayoun e colegas identificaram que a espessura do músculo liso e o acúmulo de fibroblastos nas vias aéreas proximais são determinantes da asma grave persistente, em comparação com pacientes com DPOC e asma leve.¹¹ O estudo de Chakir e colaboradores mostra que pacientes com asma grave e moderada tem maior deposição de colágeno tipo I e III do que pacientes com asma leve e controles e que esta deposição não é revertida com corticosteróides.¹²

Todos os compartimentos das vias aéreas, grandes e pequenas, podem encontrar-se estruturalmente alterados na asma.¹³⁻¹⁵ A alteração mais marcante, e

onde as repercussões funcionais são mais claramente observadas, é o músculo liso brônquico. Pacientes asmáticos apresentam aumento da massa muscular por hipertrofia/hiperplasia de células musculares lisas ao longo de todo o trajeto da árvore brônquica, acreditando-se que o músculo seja o principal determinante da hiper-responsividade característica da doença.¹⁶ Outras importantes alterações estruturais encontradas na asma são: metaplasia mucosa do epitélio respiratório, espessamento hialino da membrana basal epitelial, alterações da matriz extracelular (MEC) dos diferentes compartimentos das vias aéreas, edema e angiogênese de vasos brônquicos e hiperplasia de glândulas submucosas brônquicas.¹⁷ (Figuras 1A, 1B e 2) Alterações do parênquima peribronquiolar, com ruptura de acoplamentos alveolares e diminuição de fibras elásticas são as alterações estruturais descritas no parênquima alveolar em pacientes que morreram de asma.¹³

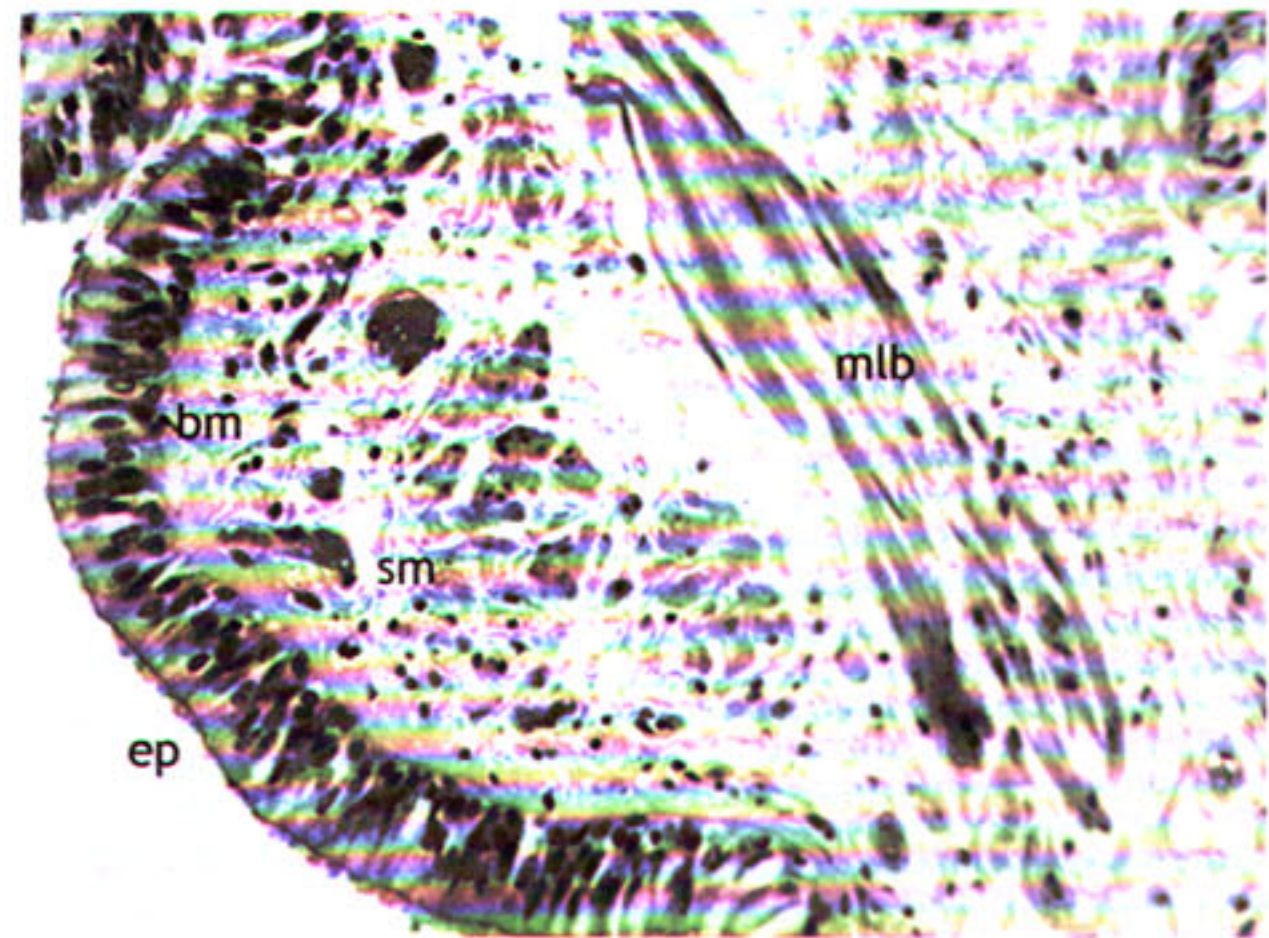


Figura 1A - Mucosa brônquica de aspecto histológico normal. Observe o epitélio ciliado íntegro (ep) e o feixe de células musculares lisas de espessura habitual (MLB). Na submucosa (sm), a membrana basal epitelial não é proeminente. H&E 100x.

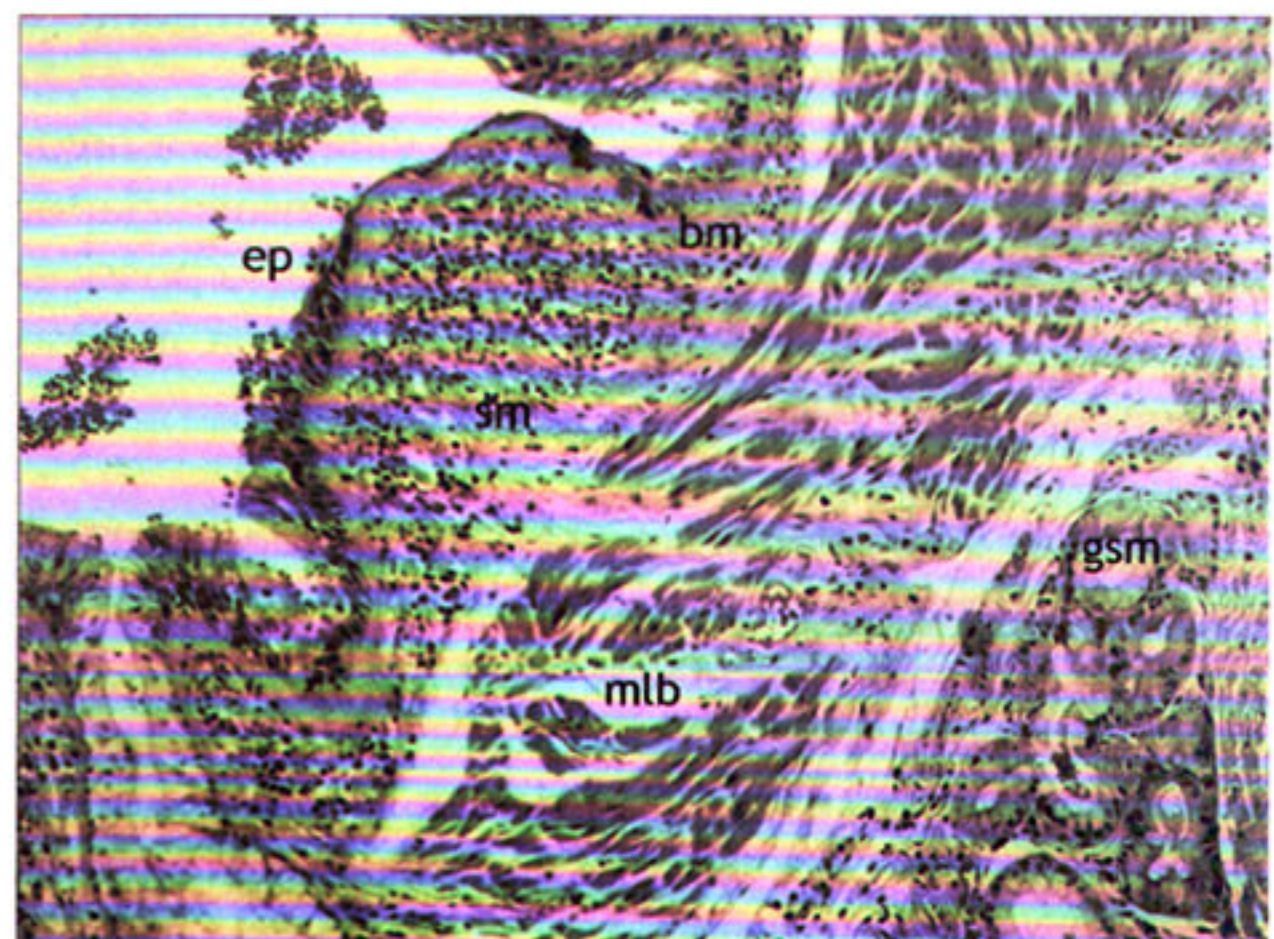


Figura 1B - Mucosa brônquica de um paciente que faleceu por asma. O epitélio encontra-se descamado (ep). Na submucosa (sm) há intensa inflamação eosinofílica; a membrana basal (mb) encontra-se espessada e de aspecto hialino. As glândulas submucosas têm conteúdo mucoso no seu interior (smg). H&E 100x.

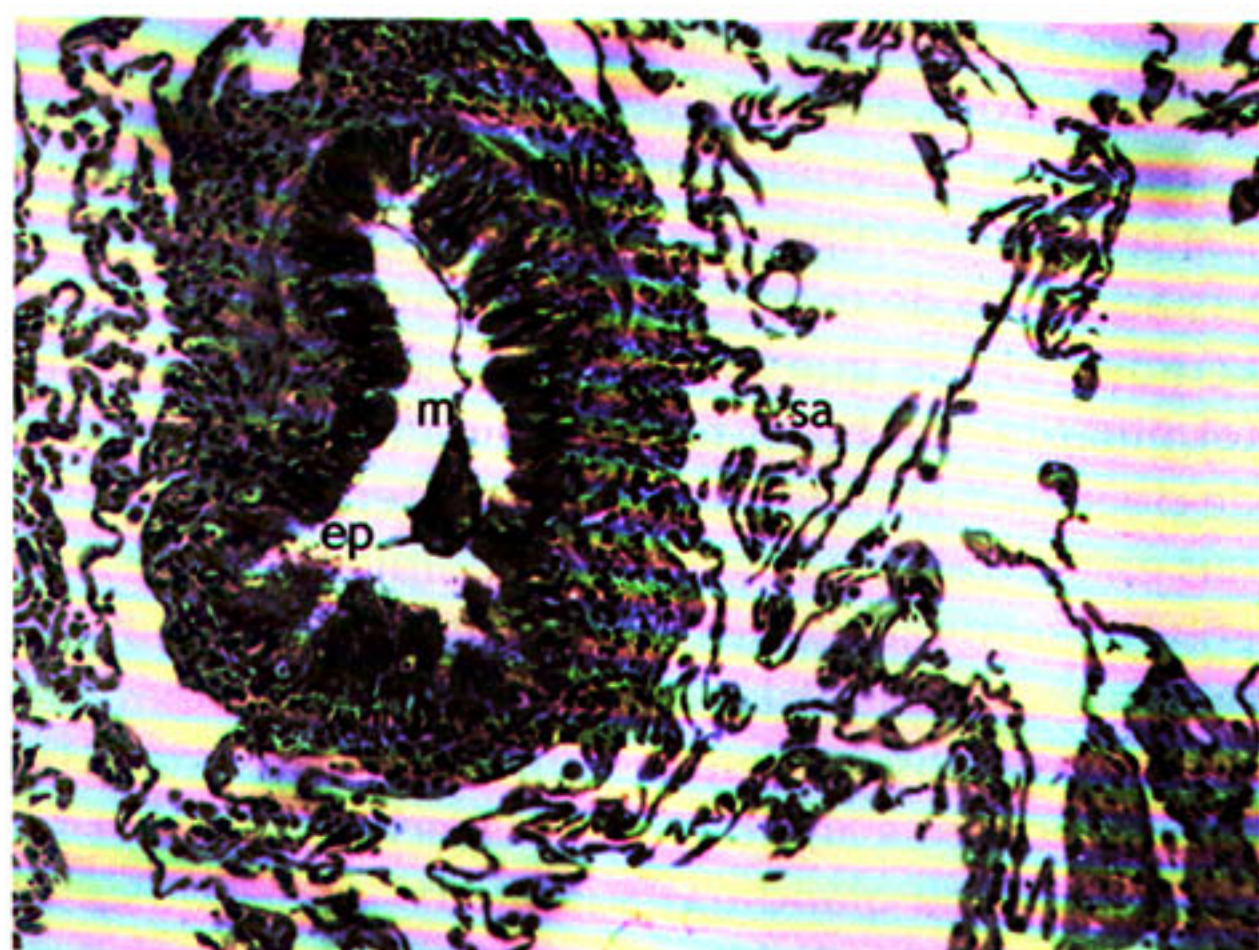


Figura 2 - Bronquíolo de um paciente que faleceu por asma exibindo intensa inflamação eosinofílica em toda a parede, que se espalha para os alvéolos adjacentes (sa). Ep= epitélio, mlb=músculo liso brônquico, m=muco. H&E 100x.

Acredita-se que exista uma associação entre inflamação e desenvolvimento/progressão do remodelamento das vias aéreas. A atividade da doença, seja na forma crônica ou em surtos, levaria à liberação de substâncias capazes de lesar as vias aéreas, como proteases, e de fatores de crescimento que culminariam em ciclos repetidos de injúria e reparo tecidual anormal.¹⁷ Por outro lado, os recentes estudos em asma pediátrica mostram que alterações estruturais podem ocorrer precocemente e, até mesmo, desvinculadas da inflamação da via aérea.¹⁸⁻²¹ Não existe um consenso sobre este tema; existem óbvias dificuldades em se conduzir um estudo longitudinal com este objetivo. Postula-se, ainda, que determinadas alterações estruturais presentes na via aérea poderiam, na verdade, ter um efeito protetor, principalmente à contração muscular exagerada. Por exemplo, alguns autores propõem que o espessamento da membrana basal epitelial pode servir aumentando a pós-carga do músculo liso brônquico, sendo um contraponto à broncoconstrição excessiva.⁸

Neste capítulo indicaremos as evidências, a favor e contra, de que a inflamação seria o evento iniciador do remodelamento na asma, além de listar o possível papel de alguns elementos inflamatórios na gênese das alterações estruturais.

Evidências de que a inflamação leva ao desenvolvimento de alterações estruturais

Modelos animais de sensibilização alérgica têm mostrado que existe uma relação temporal entre inflamação, alterações estruturais das vias aéreas e hiper-responsividade. Leigh e cols. demonstraram que em modelos animais de sensibilização crônica pela ovalbumina havia o desenvolvimento de fibrose subepitelial, que persistia mesmo após o desaparecimento do processo inflamatório de vias aéreas.²² Locke e cols. demonstraram que, tanto em modelos agudos (eo-

sinofilia) como crônicos de sensibilização alérgica (aumento de colágeno), havia hiper-responsividade das vias aéreas, sendo esta maior nos grupos de sensibilização crônica, sugerindo que tanto inflamação como as alterações estruturais podem estar envolvidas na gênese da hiper-responsividade.²³ O estudo de Southam e cols. reafirma estes achados, mostrando que a hiper-responsividade mantida de camundongos está associada a remodelamento estrutural da via aéreas, com deposição de colágeno e aumento da massa de músculo liso brônquico.²⁴ O uso de modelos de sensibilização crônica em animais transgênicos, ou *knock-out* para determinados elementos da inflamação na asma, tem também podido contribuir para o melhor entendimento da relação específica entre inflamação e remodelamento.

Em humanos, embora a associação entre inflamação e remodelamento seja teoricamente aceita como provável, ela não foi ainda provada. Ainda não existem biomarcadores, características clínicas ou genótipos que indiquem quais fenótipos inflamatórios poderiam estar associados à maior chance de desenvolvimento estrutural das vias aéreas e progressão da asma.²⁵ Existem dados indicando um possível papel da inflamação no declínio da função pulmonar (como marcador de alterações estruturais), o que seria uma evidência da interação entre estes dois elementos. O tratamento regular com corticosteróides não só ajuda no controle da doença, como parece evitar o declínio da função respiratória. Em um estudo que acompanhou asmáticos de com doença moderada a grave por 23 anos, o tratamento com corticosteróides de maneira regular foi associado a um menor declínio da função pulmonar em homens não fumantes, sendo este efeito dose dependente.²⁶ Além disso, a frequência de exacerbações (causando surtos inflamatórios intensos) parece prever o declínio da função em alguns pacientes asmáticos, principalmente em homens e não fumantes.²⁷

De fato, várias dos elementos inflamatórios presentes na asma possuem propriedades capazes de causar injúria ao tecido pulmonar, de induzir proliferação celular dos elementos estruturais das vias aéreas ou de determinar deposição de elementos da matriz extracelular.

Eosinófilos

O eosinófilo é uma importante célula efetora na asma, e estudos relacionam o número de eosinófilos pulmonares com a reatividade das vias aéreas, com a gravidade da doença e com o número de exacerbações.^{28,10} Acreditava-se que a ação efetora do eosinófilo era derivada de suas proteínas catiônicas tóxicas. O eosinófilo apresenta, também, importantes propriedades imuno-regulatórias sobre outras células inflamatórias e para com elementos estruturais das vias aéreas. O eosinófilo modula, de maneira autócrina e parácrina, a própria ativação, recrutamento e sobrevivência atra-

vés da expressão de diversos receptores de citocinas, como o receptor de interleucina-5 (IL-5R), IL-4R, IL-13R, receptor do "granulocyte and macrophage - colony stimulant factor" (GM-CSFR), c-kit, receptor de quimiocina CC3 (CCR3), de fatores de complemento, de imunoglobulinas (como o receptor de alta afinidade de IgE FcεRI), de leucotrienos e de fatores de crescimento. Os eosinófilos têm ainda um papel importante na modulação da inflamação Th2 (por expressarem citocinas IL-4, IL-5 e IL-13), na ativação de mastócitos e na modulação de células dendríticas. A inflamação eosinofílica na asma pode promover também alterações de cunho estrutural. Nos vasos, os eosinófilos induzem ativação endotelial que, por sua vez, passam a expressar quimiocinas recrutadoras de eosinófilos, como a eotaxina. Acredita-se que a produção do fator de crescimento vascular endotelial (VEGF) por eosinófilos possa contribuir para o remodelamento vascular na asma. As células do músculo liso brônquico secretam eotaxina e expressam CCR3, revelando que existe uma interação entre o eosinófilo e a células musculares lisas. A secreção de citocinas e de fatores de crescimento, como o fator transformador de crescimento (TGF)-β, podem influenciar fenômenos de proliferação e migração de células musculares. Eosinófilos ativados induzem a diferenciação de fibroblastos em miofibroblastos, que passam a secretar uma série de imunomediadores.²⁹

Mais especificamente, estima-se que a produção de TGF-β pelos eosinófilos tenha relevante papel na indução de alterações estruturais na asma. O estudo de Flood-Page e cols. mostrou que a administração de anti-IL-5 a pacientes asmáticos diminuiu os níveis de eosinófilos TGF-β+ e os níveis de TGF-β 1 no lavado broncoalveolar; além de diminuir a deposição de tenascina, lumican e pró-colágeno III na membrana basal do epitélio brônquico de biópsias brônquicas.³⁰

Mastócitos

Os mastócitos são importantes células efetoras em doenças de cunho alérgico como a asma, sendo ativados pelo "cross-linking" do receptor de alta afinidade de IgE, o FcεRI. Após a ativação, os mastócitos liberam mediadores pré e sintetizados *de novo*, como histaminas, leucotrienos, diversas citocinas e quimiocinas. Os mediadores causam rápido extravasamento de plasma, vasodilatação e broncoconstrição. As citocinas liberadas agem na fase de reação tardia da doença com o recrutamento de linfócitos e eosinófilos.³¹

Em camundongos deficientes de mastócitos submetidos à sensibilização, observou-se que muitas das características inflamatórias e estruturais da inflamação pulmonar alérgica não se desenvolveram, como hiper-responsividade, inflamação linfocitária e eosinofílica, metaplasia de células mucosas e deposição de colágeno.³² De fato, muitas das substâncias secretadas pelos mastócitos estão implicadas na gênese de alterações estruturais na asma: as proteases triptase e quimase, TGF-β,

anfiregulina, fator de crescimento derivado de plaquetas (PDGF) e o inibidor do ativador de plasminogênio-1 (PAR-1). Estas proteínas estão envolvidas na proliferação do músculo liso e células endoteliais, deposição de matriz extracelular, proliferação de fibroblastos, aumento da expressão das mucinas no epitélio respiratório, entre outros.³² Recente atenção tem sido dada à interação entre o músculo liso brônquico (MLB) e os mastócitos, desde que Brightling e cols. descreveram que a infiltração de mastócitos no músculo liso brônquico é a única característica histológica que distinguiu asma de bronquite eosinofílica. (Figura 3) Bronquite eosinofílica é uma entidade caracterizada por tosse crônica e eosinofilia no escarro, não havendo, porém, hiper-responsividade de vias aéreas e obstrução reversível ao fluxo aéreo que caracterizam a asma.³³ Realmente, parece existir uma complexa interação entre mastócitos e células musculares lisas. Células musculares lisas podem produzir "stem cell factor" (SCF), citocinas e quimiocinas ativas no recrutamento e sobrevivência dos mastócitos, enquanto que mastócitos produzem mediadores que podem diretamente contrair o MLB, potencializar esta resposta, causar proliferação e migração do MLB e alterar o fenótipo da célula muscular para um fenótipo sintético.^{34,35}

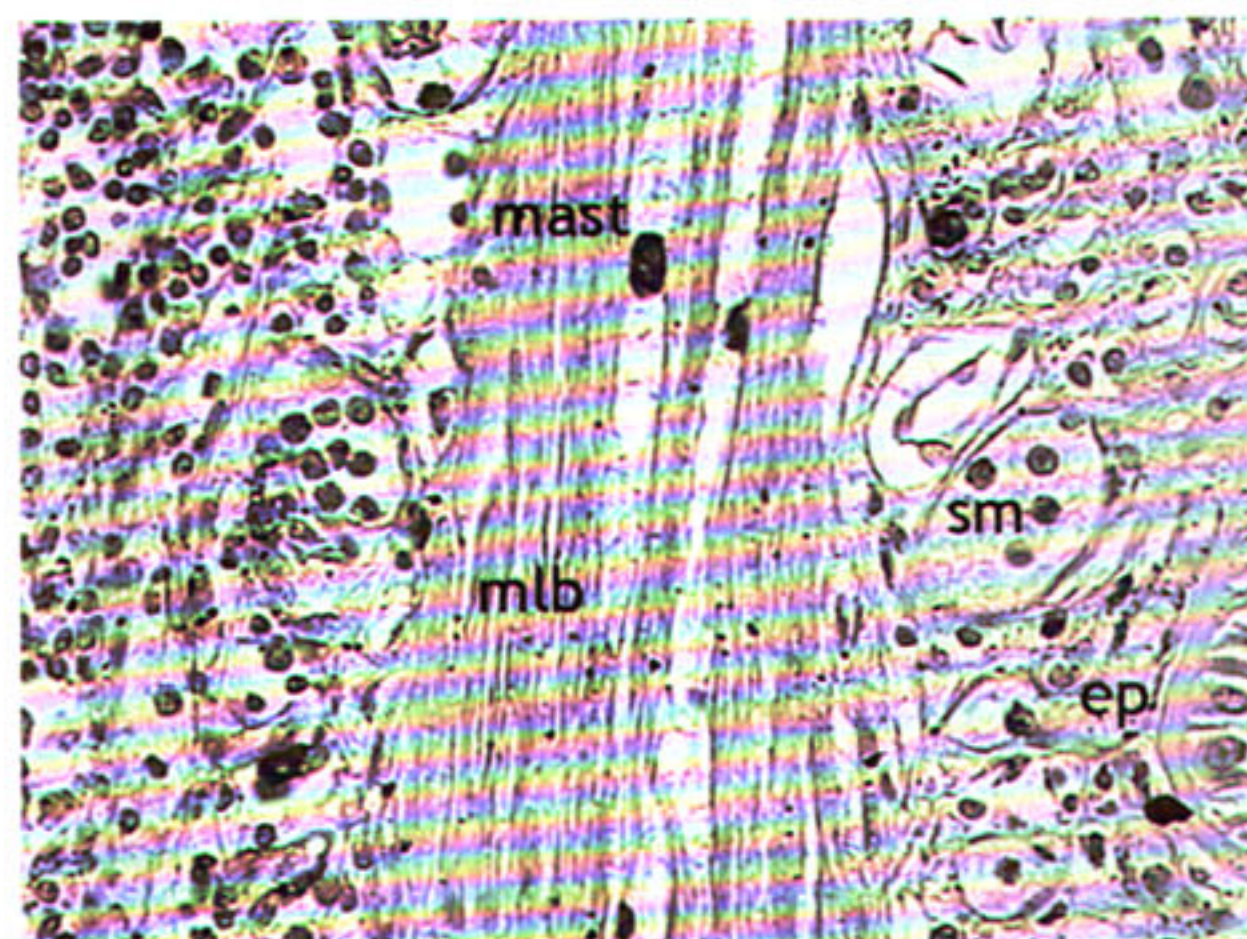


Figura 3 - Fragmento de mucosa brônquica de um paciente que faleceu por asma exibindo a infiltração de mastócitos (mast) em meio ao feixe muscular (mlb). Ep=epitélio, sm=submucosa. Imunohistoquímica com anticorpo AA1(anti-triptase), 400x.

Linfócitos

Os linfócitos T orquestram muitos dos fenômenos envolvidos na patogênese da asma devido ao grande número de citocinas produzidas por estas células que tem potencial envolvimento na doença. Além dos clássicos IL-4, IL-5 e IL-13 muitas outras citocinas com efeito de polarização Th2 parecem atuar na asma, como IL-16, IL-25 e IL-17.³⁶ Particularmente, IL-17 é uma citocina derivada de células T, que induz a produção de citocinas pró-inflamatórias em fibroblastos, o que pode ter efeito importante nos mecanismos de perpetuação de inflamação e injúria pulmonar na asma.³⁷ É interessante de se notar, que em estudos imunohistoquímicos,

sugere-se que as citocinas estariam mais presentes em mastócitos e eosinófilos que nos próprios linfócitos. Isto possivelmente reflete o fato de que estas células estoquem citocinas. Ao contrário, em estudos avaliando-se o mRNA de citocinas como IL-4 e IL-5 observou-se a predominância de RNA em linfócitos.

Não é claro, porém, qual o papel das células T na iniciação e perpetuação dos mecanismos que levariam às alterações estruturais na asma. Terapias medicamentosas que levam diminuição de células T são efetivas no controle da asma, embora pacientes não responsivos à terapia (persistência da hiperresponsividade) indiquem que outros eixos independentes ao das células T possam estar envolvidos nos mecanismos de lesão estrutural na asma. Payne e cols. compararam a histologia das vias aéreas em crianças com asma grave com e sem obstrução persistente das vias aéreas, comparando ainda com controles não asmáticos e observaram que linfócitos T CD4 da mucosa brônquica se correlacionaram inversamente com os níveis do volume expiratório forçado no 1s (VEF₁) pré- e pós-broncodilatador.³⁸ Interessantemente, van Rensen e cols. estudaram a curva de declínio de função pulmonar em pacientes adultos asmáticos leves que haviam sido submetidos à biópsia pulmonar há 8 anos atrás, observando que somente os linfócitos T CD8+ e não a espessura da membrana basal, os eosinófilos ou células T CD4+ se correlacionaram com a queda dos níveis de função pulmonar. Em pacientes com DPOC, as células T CD8+ correlacionam-se com a função pulmonar, e acredita-se que estas células tenham papel importante no curso clínico da doença. Existem evidências que as células T CD8+ de memória na mucosa brônquica tenham ação citolítica e proliferem rapidamente após estímulos, principalmente os virais. Assim, estas células poderiam contribuir para os mecanismos de injúria tissular própria da doença.³⁹

Evidências de que o remodelamento pode iniciar-se paralelamente à inflamação

Se considerarmos os sistemas biológicos, é muito provável que os mecanismos que levem às alterações estruturais do tecido pulmonar se iniciem paralelamente aos mecanismos de inflamação pulmonar, após algum tipo de injúria. Por exemplo, Deheizelin e cols. mostraram que a expressão de RNAm de colágeno I aumenta imediatamente após a lesão pulmonar aguda causada por cirurgia cardíaca envolvendo by-pass cardiopulmonar.⁴⁰

Os recentes estudos em asma pediátrica mostram que realmente isto deva ser o caso. Biópsias pulmonares feitas em crianças pequenas, de até um ano, com sibilância e obstrução reversível do fluxo aéreo, mostram que não existe ainda espessamento da membrana basal epitelial.²⁰ Esta anormalidade estrutural parece desenvolver-se no decorrer da primeira infância porém, pois espessamento da membrana basal parece já estar presente em crianças com 3 anos de idade.²¹ Pay-

ne e cols. demonstraram que crianças com asma grave têm a espessura da membrana basal semelhante à de asmáticos adultos com asma leve e grave, não encontrando relações do espessamento da membrana basal com a duração da doença, nível de VEF₁ ou inflamação eosinofílica.¹⁹ De maneira similar, Gelfand e cols. mostraram que crianças com asma grave têm espessamento da membrana basal, mesmo em crianças não apresentando infiltrado inflamatório importante na via aérea e com prova de função preservada.⁴¹ Apesar de James e cols. encontrarem correlações entre a espessura da membrana basal epitelial e a espessura total da parede da via aérea,⁴² é provável que a membrana basal seja apenas um marcador da doença. A relação com gravidade, duração da doença e níveis de função pulmonar tem sido bastante inconsistente em diversos estudos. Desta forma, especula-se que a espessura da MB na asma não deveria ser considerada um alvo terapêutico na asma.¹⁷

Bush, em excelente artigo de revisão, propõe que os anos pré-escolares sejam cruciais para a determinação da função pulmonar da vida adulta.⁴³ Estudos longitudinais, como o estudo de Melbourne, mostrando que o padrão da asma na infância prediz a persistência de sintomas e o declínio, dão suporte a esta idéia.⁴⁴

Não só o epitélio, mas também a espessura do MLB parece estar precocemente alterada em crianças asmáticas, assim como em crianças com outras doenças obstrutivas crônicas, como fibrose cística; entretanto, em crianças asmáticas, a espessura do MLB correlaciona-se inversamente com a reversibilidade ao broncodilatador. James e cols., estudando casos de autópsia de asma, com grande número de casos e diferentes graus de gravidade da doença em vida, observaram que a espessura do MLB estava relacionada com a gravidade, mas não com a duração da asma. De fato, é possível que a proliferação do MLB se dê muito precocemente na asma, pois diversos estudos não conseguiram demonstrar proliferação *in vivo* de células musculares lisas em biópsias brônquicas.⁴⁶

O epitélio e o músculo liso brônquico têm sido apontados como os dois mais importantes elementos estruturais das vias aéreas com capacidade imunomoduladora na asma.

Na asma, alterações epiteliais são classicamente descritas como descamação e fragilidade epitelial, resultando em descamação para o interior da luz brônquica. Embora parte destes efeitos possa ser artefactual (autólise em autópsias, dano mecânico em biópsias), existem evidências que o epitélio brônquico de um indivíduo asmático seja, intrinsecamente, geneticamente alterado. Este epitélio alterado levaria um estado de maior permeabilidade para os diversos agressores ambientais, que facilitaria a instalação de mecanismos de inflamação e injúria do tecido pulmonar.¹⁷ Estudos com microscopia confocal demonstraram que as células epiteliais de asmáticos têm estrutura de proteínas

de adesão intracelular da *zona ocludens* bastante desordenada.⁴⁷ Alérgenos, fatores da poluição e agentes microbianos, seja via mecanismos IgE mediados, seja por mediadores do sistema imune inato (como os receptores do sistema Toll -TLRs), levariam a uma polarização Th2 da resposta linfocitária T. Na asma postula-se, ainda, que o epitélio apresente mecanismos incompletos de reparo pós-injúria, levando a uma situação de uma "ferida" crônica, culminando a secreção de vários fatores de crescimento ligados ao remodelamento das vias aéreas.⁴⁸

De fato, o epitélio brônquico tem a capacidade de secretar diversos fatores de crescimento. Quando estimulado por IL-11 e IL-13, o epitélio brônquico secreta TGF- β , citocina com capacidade pró-fibrótica. Além disso, tem a capacidade de secretar também fator de crescimento epitelial (EGF), anfiregulina, fator de crescimento para fibroblastos (FGF), PDGF, fator de crescimento insulina-like (IGF), neurotrofinas e VEGF.

Holgate postula que exista uma reativação da chamada unidade trófica epitélio-mesênquimal na asma. Esta interação entre epitélio e mesênquima das vias aéreas (miofibroblastos) é crucial durante a fase do desenvolvimento pulmonar, e poderia encontrar-se "reativada" em situações inflamatórias crônicas, como a asma. Dessa forma, postula-se que o espessamento da membrana basal epitelial característica desta doença possa resultar deste mecanismo que independe diretamente da inflamação, tendo o miofibroblasto um papel importante neste sistema, por sua capacidade de síntese de elementos da matriz extracelular. Mais recentemente, acredita-se que o próprio epitélio poderia ter papel importante na regulação Th2. Após ativação dos receptores tipo Toll por determinados alérgenos e produtos de microorganismos, o epitélio brônquico passa a secretar grandes quantidades de linfopoietina estromal do timo (TSLP), uma proteína com características semelhantes à citocina IL-7. Esta substância, por sua interação com as células dendríticas, estimula secreção de moléculas co-estimulatórias (CD40, por ex.) polarizadoras para uma inflamação tipo Th2. Este é um exemplo de como patógenos que ativariam elementos da imunidade inata, como os TLR, acabariam por influenciar a resposta adaptativa do tipo alérgica.⁴⁸

O músculo liso brônquico é outro elemento da via aérea com grande capacidade de modular as alterações estruturais na asma. Existe uma interação complexa entre o MLB e a MEC na asma: O MLB é capaz de secretar elementos da matriz extracelular, contribuindo para o remodelamento na asma. Por sua vez, uma MEC alterada pode alterar as funções sintéticas e proliferativas do músculo.⁷

As células musculares lisas podem secretar uma série de fatores de crescimento, como TGF- β , que promovem a síntese de colágeno I, hialuronan e fibronectina pelas células musculares. O MLB secreta também

VEGF que, além de ser um potente mitógeno de células endoteliais, aumenta a expressão de fibronectina pelo músculo liso. O MLB secreta fator de crescimento epitelial, que aumenta a expressão de versican e fibronectina. Células musculares lisas, quando expostas ao soro de asmáticos, secretam mais elementos da matriz extracelular do que quando expostas a soro de não asmáticos. Em contraponto, uma determinada composição da matriz extracelular pode alterar a proliferação e as migrações das células musculares lisas.⁴⁹⁻⁵¹ O aumento da secreção de elementos da matriz pelo MLB pode contribuir para o espessamento da via aérea como um todo, influenciando, não só na mecânica intrínseca do MLB, mas de todos os outros compartimentos da via aérea. Por exemplo, um aumento do colágeno no interior do MLB na asma certamente poderia ser um contraponto à broncoconstrição exagerada da doença.

Células musculares lisas secretam, também, uma ampla gama de reguladores da matriz extracelular, como metaloproteinase de matriz-1 (MMP-1), MMP-2, MMP-3, MMP-9.⁵² O músculo liso secreta, ainda, proteínas da família "disintegrina e metaloproteinase" (ADAM), uma subfamília das metaloproteases localizadas na superfície celular. Polimorfismos no gene do ADAM-33 foram associados com hiper-responsividade na asma, embora não pareça haver diferenças na expressão entre asmáticos e não asmáticos.⁵⁵ Pela dificuldade em se obter MLB de asmáticos, muitos dos estudos acima citados foram realizados *in vitro*. Araujo e cols. confirmaram que a área fracional de fibras elásticas e fibronectina encontram-se aumentadas na asma fatal e que as células musculares lisas têm maior expressão de MMP-9 e MMP-12, metaloproteinases com importante atividade elastolítica. Uma composição alterada da MEC e de seus reguladores certamente influi no fenótipo e na mecânica do MLB.⁷

Conclusões

Bush postula quatro situações a respeito da interação inflamação e remodelamento na asma: 1) a inflamação eosinofílica é o evento primário, levando ao remodelamento como evento secundário, que causa obstrução progressiva ao fluxo; 2) a inflamação eosinofílica é o evento primário, mas o remodelamento é protetor; 3) a inflamação eosinofílica e o remodelamento são eventos paralelos, causados, por exemplo, pela inflamação de células T CD4 e 4) a anormalidade primária da asma não é a inflamação, mas sim o remodelamento, ligado talvez à unidade trófica epitélio-mesênquimal.⁴³

Um adequado manejo da inflamação e do remodelamento da asma implica no avanço do entendimento de uma série de questões ainda não respondidas, como as postuladas acima. Apesar disso, a tendência é de se acreditar que as alterações estruturais tenham um impacto adverso sobre a hiper-responsividade e

sobre o declínio da função pulmonar. Muito esforço tem sido feito para se entender o efeito da terapia antiinflamatória convencional sobre as alterações estruturais, e muita atenção tem se voltado para o MLB recentemente. Estudos em animais têm podido contribuir para testar a eficácia de novas famílias de drogas nas alterações estruturais das vias aéreas.¹⁷

Em humanos, ainda não conhecemos os elementos-chaves do remodelamento que determinam

a obstrução fixa das vias aéreas e a broncoconstrição excessiva e em que estágio da doença isso ocorre. Além disso, para prevenir ou reverter as alterações estruturais deletérias na asma, é necessário entender como os mecanismos associados são regulados e como podemos seletivamente manipulá-los. O esforço conjunto de pesquisa experimental, farmacológica e clínica se fará necessário para avançarmos neste campo do conhecimento.¹⁷

REFERÊNCIAS

1. Bousquet J, Jeffery PK, Busse WW, Johnson M, Vignola AM. Asthma. From bronchoconstriction to airways inflammation and remodeling. *Am J Respir Crit Care Med* 2000;161:1720-45.
2. Global strategy for asthma management and prevention. Revised 2007. <http://www.ginasthma.org/Guidelineitem.asp?l1=2&l2=1&intId=60>
3. Dunnill MS, Massarella GR, Anderson JA. A comparison of the quantitative anatomy of the bronchi in normal subjects, in status asthmaticus, in chronic bronchitis, and in emphysema. *Thorax* 1969;24:176-9.
4. Hossain S. Quantitative measurement of bronchial muscle in men with asthma. *Am Rev Respir Dis* 1973;107:99-109.
5. Carroll N, Elliot J, Morton A, James A. The structure of large and small airways in nonfatal and fatal asthma. *Am Rev Respir Dis* 1993;147:405-10.
6. Slats et al *J Allergy Clin Immunol*. 2008;121:1196-202
7. Araujo et al *Eur Respir J*. 2008;32:61-9.
8. Bai TR, Knight DA. Structural changes in the airways in asthma: observations and consequences. *Clin Sci (Lond)* 2005;108:463-77.
9. Lange P, Parner J, Vestbo J, Schnohr P, Jensen G. A 15-year follow-up study of ventilatory function in adults with asthma. *N Engl J Med* 1998; 339:1194-200.
10. ten Brinke A. Risk factors associated with irreversible airflow limitation in asthma. *Curr Opin Allergy Clin Immunol* 2008;8:63-9.
11. Benayoun L, Druilhe A, Dombret MC, Aubier M, Pretolani M. Airway structural alterations selectively associated with severe asthma. *Am J Respir Crit Care Med* 2003;167:1360-8.
12. Chakir J, Shannon J, Molet S, Fukakusa M, Elias J, Laviolette M et al. Airway remodeling-associated mediators in moderate to severe asthma: effect of steroids on TGF-beta, IL-11, IL-17, and type I and type III collagen expression. *J Allergy Clin Immunol* 2003;111:1293-8.
13. Mauad T, Silva LF, Santos MA, Grinberg L, Bernardi FD, Martins MA et al. Abnormal alveolar attachments with decreased elastic fiber content in distal lung in fatal asthma. *Am J Respir Crit Care Med* 2004;170:857-62.
14. de Kluijver J, Schrupf JA, Evertse CE, Sont JK, Roughley PJ, Rabe KF, et al. Bronchial matrix and inflammation respond to inhaled steroids despite ongoing allergen exposure in asthma. *Clin Exp Allergy* 2005;35:1361-9.
15. de Medeiros Matsushita M, da Silva LF, dos Santos MA, Ferezlian S, Schrupf JA, Roughley P et al. Airway proteoglycans are differentially altered in fatal asthma. *J Pathol* 2005 ;207:102-10.
16. An SS, Bai TR, Bates JH, Black JL, Brown RH, Brusasco V et al. Airway smooth muscle dynamics: a common pathway of airway obstruction in asthma. *Eur Respir J* 2007;29:834-60.
17. Mauad T, Bel EH, Sterk PJ. Asthma therapy and airway remodeling. *J Allergy Clin Immunol* 2007 ;120:997-1009.
18. Jenkins HA, Cool C, Szefer SJ, Covar R, Brugman S, Gelfand EW, Spahn JD. Histopathology of severe childhood asthma: a case series. *Chest*. 2003;124:32-41
19. Payne DN, Rogers AV, Adelroth E, Bandi V, Guntupalli KK, Bush A, Jeffery PK. Early thickening of the reticular basement membrane in children with difficult asthma. *Am J Respir Crit Care Med*. 2003;167:78-82.
20. Saglani S, Malmström K, Pelkonen AS, Malmberg LP, Lindahl H, Kajosaari M, et al. Airway remodeling and inflammation in symptomatic infants with reversible airflow obstruction. *Am J Respir Crit Care Med* 2005 ;171:722-7.
21. Saglani S, Payne DN, Zhu J, Wang Z, Nicholson AG, Bush A et al. Early detection of airway wall remodeling and eosinophilic inflammation in preschool wheezers. *Am J Respir Crit Care Med* 2007;176:858-64.
22. Leigh R, Ellis R, Wattie J, Southam DS, De Hoogh M, Gauldie J, et al. Dysfunction and remodeling of the mouse airway persist after resolution of acute allergen-induced airway inflammation. *Am J Respir Cell Mol Biol* 2002;27:526-35.
23. Locke NR, Royce SG, Wainwright JS, Samuel CS, Tang ML. Comparison of airway remodeling in acute, subacute, and chronic models of allergic airways disease. *Am J Respir Cell Mol Biol*. 2007;36:625-32.
24. Southam DS, Ellis R, Wattie J, Inman MD: Components of airway hyperresponsiveness and their associations with inflammation and remodeling in mice. *J Allergy Clin Immunol* 2007, 119:848-854.
25. Broide DH. Immunologic and inflammatory mechanisms that drive asthma progression to remodeling. *J Allergy Clin Immunol* 2008;121:560-70.
26. Dijkstra A, Vonk JM, Jongepier H, Koppelman GH, Schouten JP, ten Hacken NH et al. Lung function decline in asthma: association with inhaled corticosteroids, smoking and sex. *Thorax* 2006;61:105-10.
27. Bai TR, Vonk JM, Postma DS, Boezen HM. Severe exacerbations predict excess lung function decline in asthma. *Eur Respir J* 2007;30:452-6.
28. Bousquet J, Chané P, Lacoste JY, Barnéon G, Ghavanian N, Enander I, et al. Eosinophilic inflammation in asthma. *N Engl J Med*. 1990; 323:1033-9.
29. Jacobsen EA, Taranova AG, Lee NA, Lee JJ. Eosinophils: singularly destructive effector cells or purveyors of immunoregulation? *J Allergy Clin Immunol*. 2007;119:1313-20.
30. Flood-Page P, Menzies-Gow A, Phipps S, Ying S, Wangoo A, Ludwig MS, et al. Anti-IL-5 treatment reduces deposition of ECM proteins in the bronchial subepithelial basement membrane of mild atopic asthmatics. *J Clin Invest* 2003;112:1029-36.
31. Okayama Y, Ra C, Saito H. Role of mast cells in airway remodeling. *Curr Opin Immunol*. 2007;19:687-93.
32. Yu M, Tsai M, Tam SY, Jones C, Zehnder J, Galli SJ. Mast cells can promote the development of multiple features of chronic asthma in mice. *J Clin Invest* 2006;116:1633-41.
33. Brightling CE, Bradding P, Symon FA, Holgate ST, Wardlaw AJ, Pavord ID. Mast-cell infiltration of airway smooth muscle in asthma. *N Engl J Med*. 2002;346:1699-705.
34. Robinson DS. The role of the mast cell in asthma: induction of airway hyperresponsiveness by interaction with smooth muscle? *Journal of Allergy and Clinical Immunology* 2004; 114: 58-65.
35. Kaur D, Saunders R, Berger P, Siddiqui S, Woodman L, Wardlaw

- A et al. Airway smooth muscle and mast cell-derived CC chemokine ligand 19 mediate airway smooth muscle migration in asthma. *Am J Respir Crit Care Med* 2006 ;174:1179-88.
36. Larché M, Robinson DS, Kay AB. The role of T lymphocytes in the pathogenesis of asthma. *J Allergy Clin Immunol* 2003;111:450-63.
 37. Molet S, Hamid Q, Davoine F, Nutku E, Taha R, Pagé N et al. IL-17 is increased in asthmatic airways and induces human bronchial fibroblasts to produce cytokines. *J Allergy Clin Immunol* 2001;108:430-8.
 38. Payne DN, Qiu Y, Zhu J, Peachey L, Scallan M, Bush A, et al. Airway inflammation in children with difficult asthma: relationships with airflow limitation and persistent symptoms. *Thorax* 2004;59:862-9.
 39. van Rensen EL, Sont JK, Evertse CE, Willems LN, Mauad T, Hiemstra PS, et al. CD8 cell infiltrate and lung function decline in asthma. *Am J Respir Crit Care Med* 2005;172:837-41.
 40. Deheinzelin D, Jatene FB, Saldiva PH, Brentani RR. Upregulation of collagen messenger RNA expression occurs immediately after lung damage. *Chest* 1997;112:1184-8.
 41. Jenkins HA, Cool C, Szeffler SJ, Covar R, Brugman S, Gelfand EW, et al. Histopathology of severe childhood asthma: a case series. *Chest* 2003;124:32-41.
 42. James AL, Maxwell PS, Pearce-Pinto G, Elliot JG, Carroll NG. The relationship of reticular basement membrane thickness to airway wall remodeling in asthma. *Am J Respir Crit Care Med* 2002;166:1590-5.
 43. Bush A. How early do airway inflammation and remodeling occur? *Allergol Int* 2008; 57:11-9.
 44. Horak E, Lanigan A, Roberts M, Welsh L, Wilson J, Carlin JB, et al. Longitudinal study of childhood wheezy bronchitis and asthma: outcome at age 42. *BMJ* 2003; 326: 422-3.
 45. Regamey N, Ochs M, Hilliard TN, Mühlfeld C, Cornish N, Fleming L et al. Airway smooth muscle remodeling in children with asthma, cystic fibrosis and bronchiectasis. *Am J Respir Crit Care Med* 2008;177:837-4.
 46. James A, Bai, T, Mauad T, Abramson, M, Dolhnikoff M, K. McKay K, et al. The thickness of airway smooth muscle: effects of sex, age, smoking and duration and clinical severity of asthma. American Thoracic Society Conference 2007: A162.
 47. Wan H, Winton HL, Soeller C, Gruenert DC, Thompson PJ, Cannel MB, et al. Quantitative structural and biochemical analyses of tight junction dynamics following exposure of epithelial cells to cells to house dust mite allergen Der p 1. *Clin Exp Allergy* 2000;30:685-98.
 48. Holgate ST. Epithelium dysfunction in asthma. *J Allergy Clin Immunol* 2007;12:1233-44.
 49. Moir LM, Burgess JK, Black JL. Transforming growth factor $\beta(1)$ increases fibronectin deposition through integrin receptor $\alpha(5)\beta(1)$ on human airway smooth muscle. *J Allergy Clin Immunol* 2008;121:1034-9.
 50. Dekkers BG, Schaafsma D, Nelemans SA, Zaagsma J, Meurs H. Extracellular matrix proteins differentially regulate airway smooth muscle phenotype and function. *Am J Physiol Lung Cell Mol Physiol* 2007; 292:L1405-13.
 51. Parameswaran K, Willems-Widyastuti A, Alagappan VK, Radford K, Kranenburg AR, Sharma HS. Role of extracellular matrix and its regulators in human airway smooth muscle biology. *Cell Biochem Biophys* 2006;44:139-46.
 52. Elshaw SR, Henderson N, Knox AJ, Watson SA, Buttle DJ, Johnson SR. Matrix metalloproteinase expression and activity in human airway smooth muscle cells. *Br J Pharmacol* 2004 Aug;142:1318-24.
 53. Johnson PR, Black JL, Carlin S, Ge Q, Underwood PA. The production of extracellular matrix proteins by human passively sensitized airway smooth-muscle cells in culture: the effect of beclomethasone. *Am J Respir Crit Care Med* 2000; 162: 2145-51.
 54. Johnson PR, Burgess JK, Underwood PA, et al. Extracellular matrix proteins modulate asthmatic airway smooth muscle cell proliferation via an autocrine mechanism. *J Allergy Clin Immunol* 2004; 113: 690-696.
 55. Haitchi HM, Powell RM, Shaw TJ, Howarth PH, Wilson SJ, Wilson DI, et al. ADAM33 expression in asthmatic airways and human embryonic lungs. *Am J Respir Crit Care Med* 2005;171:958-65.

Infecção viral e asma.

Viral Infection and Asthma.

Pierre d'Almeida Telles Filho¹, José Manoel Jansen².

RESUMO

As infecções do trato respiratório superior constituem-se nas infecções mais comuns dos seres humanos e representam a causa mais freqüente de consulta médica aos clínicos. Elas têm sido implicadas como importante fator, tanto no desenvolvimento da asma como na indução de suas exacerbações. Representam a principal causa de absenteísmo ao trabalho e à escola. O acometimento do trato respiratório inferior pode ocorrer após a infecção por vários vírus, sendo os mais comuns o rinovírus, influenza, respiratório sincicial, adenovírus e o metapneumovírus, um novo vírus recentemente descrito.

Estudos epidemiológicos prospectivos evidenciam que 80% das exacerbações de asma em crianças em idade escolar, e 50% de todas as exacerbações em adultos, estavam associadas a infecções virais do trato respiratório superior, sendo o rinovírus humano considerado como o principal vírus associado a exacerbações em pacientes com asma.

Recentemente, ocorreu um aumento considerável no número de publicações que investigam a relação entre a infecção viral e a asma, buscando esclarecer os mecanismos da principal causa de exacerbação da asma, responsável por alta morbidade e mortalidade.

Descritores: infecções respiratórias virais; rinovírus; exacerbação da asma.

ABSTRACT

The infections of the upper-respiratory tract are the most common ones in human beings and are the most frequent reason for appointments with doctors. Such infections are regarded as an important factor both in the development of asthma and also in the induction of its exacerbations. They are also the main cause for absenteeism from work or school. The spreading to the lower-respiratory tract may occur after the infection by various viruses, being the most common ones, the following: rhinoviruses, influenza viruses, respiratory syncytial virus, adenovirus and metapneumovirus, a new, recently-discovered virus. Prospective epidemiological studies show that 80% of asthma exacerbations in children attending school and 50% of all exacerbations in adults were associated with viral infections of the upper-respiratory tract, being the human rhinovirus considered the principal virus found in exacerbations in patients with asthma.

Recently there has been an increase in the number of publications which investigate the relation between viral infection and asthma, in an attempt to clarify the mechanisms of the main cause of asthma exacerbations, responsible for high morbidity and mortality.

Keywords: respiratory viral infections; rhinoviruses, asthma exacerbation.

1.Médico pneumologista. Chefe do Serviço de Medicina Interna do Hospital Evangélico do Rio de Janeiro.

2.Professor titular da Disciplina de Pneumologia da Faculdade de Ciências Médicas da Universidade do Estado do Rio de Janeiro. Membro titular da Academia Nacional de Medicina.

Não existe conflito de interesse.

Endereço para correspondência: Pierre d'Almeida Telles Filho. Rua Almirante Cochrane, 46/902, Tijuca, Rio de Janeiro, RJ, CEP: 20550-040, Tel: 55 (21) 2568 0630, Fax: 55 (21) 2254 6802, e-mail: patf4444@openlink.com.br.

Vírus como causa de exacerbações de asma

As infecções do trato respiratório superior constituem-se nas infecções mais comuns dos seres humanos¹ e representam a causa mais freqüente de consulta médica aos clínicos.

As infecções virais têm sido implicadas como um importante fator, tanto no desenvolvimento da asma como na indução de suas exacerbações.² A associação entre infecção viral e episódios agudos de asma foi pela primeira vez mencionada durante as epidemias de gripe de 1957 e 1958.^{3,4}

Crianças em idade pré-escolar apresentam 6 a 10 resfriados por ano, enquanto os adultos apresentam em média três episódios,⁵ presumivelmente devido ao desenvolvimento de imunidade contra os principais microorganismos associados às infecções. As infecções virais aumentam o absenteísmo ao trabalho e à escola, apresentando efeitos adversos em pacientes com doença broncopulmonar subjacente.

Dados epidemiológicos dos EUA estimam em, no mínimo, 20 milhões as faltas ao trabalho e em 22 milhões o absenteísmo escolar, a cada ano, em consequência de infecções virais respiratórias.⁶ Em 1998, ocorreram 84 milhões de consultas médicas por infecção aguda respiratória, sendo os clínicos responsáveis por 90% do atendimento.⁷ Estima-se em 20 a 25 milhões o número de consultas médicas relacionadas diretamente ao resfriado comum, infecção respiratória que acomete 1 bilhão de pessoas por ano nos EUA.⁸

As infecções virais respiratórias altas e a atopia interagem de forma dinâmica. As infecções virais influenciam o desenvolvimento de sensibilização alérgica, enquanto a atopia influencia as respostas das vias aéreas respiratórias baixas à infecção viral.⁹ Os pacientes com asma são mais susceptíveis a infecções virais respiratórias do que os não-asmáticos, apresentando uma resposta nitidamente mais forte.¹⁰ Estudos epidemiológicos prospectivos evidenciam que 80% das exacerbações de asma em crianças em idade escolar, e 50% de todas as exacerbações em adultos, estavam associadas a infecções virais do trato respiratório superior, sendo o rinovírus humano considerado como o principal vírus associado a exacerbações em asmáticos.¹¹ Existem poucas dúvidas de que a maioria dos vírus (adenovírus, influenza, vírus sincicial respiratório, parainfluenza) infecta o trato respiratório baixo.¹² Existem evidências muito claras de que isto ocorra também com os rinovírus. Pattemore¹³ detectou vírus em secreções brônquicas em mais de 40% das exacerbações de asma, em crianças, e em mais de 20% das exacerbações em adultos. Esta mesma avaliação, durante a fase assintomática de asmáticos e não-asmáticos, não ultrapassou os 3%.¹⁴⁻¹⁶

Alguns vírus, como o vírus sincicial respiratório (VSR), o parainfluenza, influenza, coronavírus e o rinovírus, parecem ter um papel mais importante que outros na exacerbação da asma e podem atuar também como

alérgenos, estimulando a formação de anticorpos IgE vírus-específicos. Além disso, infecções virais podem potencializar a resposta subsequente à inalação alérgica. Existem fortes evidências que demonstram que a infecção pelo rinovírus aumenta a responsividade brônquica em alérgicos e em pacientes com asma. Estas mudanças na responsividade brônquica iniciam-se 2 a 3 dias após à exposição ao vírus e persistem por vários dias, e às vezes por semanas, após a infecção.^{17,18} Em 10-20% dos pacientes é possível obter o vírus em cultura de secreções 2 a 3 semanas após início da infecção.⁶ Arruda *et al.*¹⁹ relataram um tempo médio de infecção pelo rinovírus entre 9,5 e 11 dias. Em certas faixas etárias, como nos idosos, este tempo pode ser mais longo, alcançando 16 dias.²⁰

Estudos utilizando RT-PCR (*Reverse Transcription-Polymerase Chain Reaction*) detectaram vírus em mais de 80% das crises de asma em crianças entre 9 e 11 anos, acompanhadas por um período de 2 anos, estando o rinovírus associado a quase 60% das exacerbações.²¹ Em outro estudo, desta feita com adultos, também por 2 anos, Nicholson *et al.*²² detectaram resfriados em 71% das exacerbações da doença e redução nos valores do pico de fluxo expiratório (PFE) em 27%. Nos casos em que o agente etiológico foi identificado, o rinovírus foi o responsável por 57% dos casos de agudização da asma e, destes, 23% apresentaram reduções no PFE \geq 50 l/min.²²

Vírus sincicial respiratório

Em crianças, a infecção viral comumente causa sibilos. Mais de 70% dos episódios de sibilância, no primeiro ano de vida, estão relacionados a infecções virais respiratórias.²³ Nas menores de 2 anos, o agente causal mais comum é o vírus sincicial respiratório, um ARN paramixovírus, sendo também o maior agente causador das bronquiolites (80%). Muitas vezes torna-se difícil identificar se a criança apresenta uma crise aguda de exacerbação de asma ou bronquiolite.

O mecanismo pelo qual o VSR desencadeia a sibilância está associado a uma resposta de células T, caracterizada principalmente pela produção de citocinas TH2, a mesma resposta observada durante os episódios de asma. Ambas se manifestam pelo recrutamento de células T e eosinófilos, pela liberação de mediadores solúveis como a histamina, as cininas e os leucotrienos. Entre as crianças com bronquiolite, a sibilância mais severa e freqüente correlaciona-se com os elevados níveis de anticorpos IgE, contra o VSR e o vírus parainfluenza nas secreções respiratórias, sugerindo que os anticorpos induzidos pelos vírus aumentam a liberação de mediadores inflamatórios, importantes na responsividade brônquica. O VSR pode favorecer ainda o broncoespasmo, através de vias neurais que medeiam a responsividade das vias aéreas.

Aproximadamente uma em cada cinco crianças sibila em decorrência da infecção pelo VSR, porém somente 15% destas que sibilam desenvolverão asma

persistente. O porquê ainda não está bem estabelecido, embora existam hipóteses. Acredita-se que a bronquiolite inflamatória pós-infecção tenha forte potencial de injúria ao nível das vias aéreas, determinando o seu remodelamento. Estas alterações permanentes influenciariam o crescimento pulmonar, causando sibilância persistente. Outra possibilidade propõe que a infecção pelo VSR, em indivíduos geneticamente propensos a atopia, possa influenciar o desenvolvimento do sistema imune, tornando o paciente mais alérgico. Embora o VSR acometa principalmente às crianças menores de dois anos, deve ser salientado que infecções por este vírus podem configurar sério problema em pacientes idosos.

Rinovírus e outros vírus

Acima de 2 anos até a idade adulta, as infecções virais são causadas, principalmente, pelos rinovírus e coronavírus (no hemisfério Norte é mais prevalente no inverno), ocorrendo forte associação entre rinovírus e asma.^{21,24} O Brasil não dispõe de dados epidemiológicos regulares para estabelecer padrões sazonais desses vírus.

A família dos picornavirídeos é a fonte mais comum de infecções virais no mundo.²⁵ Recebem este nome devido ao seu ínfimo tamanho (aproximadamente 30 nm). São vírus RNA, ubíquos e incluem, além dos rinovírus humanos, os enterovírus, cardiovírus e os ahtovírus.²⁶ O rinovírus é um vírus sem envelope, com forma icosaédrica (poliedro com 20 lados) com diâmetro ~25 nm. É o responsável por cerca de 60% dos resfriados comuns. Existem mais de 100 sorotipos diferentes, os quais apresentam pequenas diferenças na seqüência genética e estrutura antigênica. O rinovírus infecta pacientes de qualquer idade, em qualquer época do ano, sendo mais prevalente, no inverno. Adenovírus, enterovírus e coronavírus são detectados com menos freqüência.

O coronavírus causa sintomas semelhantes ao rinovírus e é responsável por aproximadamente 15-20% dos resfriados comuns. Determina mais infecções do trato respiratório inferior do que superior, estando associado freqüentemente a exacerbações da asma. Existem dois grupos antigênicos principais de coronavírus, conhecidos como 229E e OC43.

Os vírus influenza dividem-se em dois grupos: A e B, sendo o tipo A subdividido em dois grupos antigênicos de acordo com as glicoproteínas de sua superfície externa que contenham atividade de hemaglutinina (H) ou neuraminidase (N). Uma das características mais importantes dos vírus influenza é a freqüência com a qual mudam sua antigenicidade (variação antigênica). São responsáveis por sintomas mais prolongados e severos, além de apresentar maior mortalidade quando comparada à dos vírus do resfriado comum. Podem determinar um espectro de doença que vai, desde uma simples gripe, ao agravamento da asma até

uma pneumonia fatal. A variação antigênica é muito freqüente com o vírus A, quase que anual, ocorrendo menos vezes com o vírus tipo B. O fenômeno da variação antigênica ajuda a explicar por que a influenza continua a ser a maior doença epidêmica a acometer o homem. O vírus influenza como causador da exacerbação da asma é o menos freqüente, manifestando-se somente durante a epidemia anual.

Mycoplasma e Chlamydia pneumoniae, embora não sejam vírus, estão também entre os agentes isolados, tanto nos resfriados como nas exacerbações da asma, embora a relativa proporção varie consideravelmente entre os estudos.

Nos últimos anos, novos vírus respiratórios foram identificados como agentes potenciais desencadeantes das exacerbações da asma. O metapneumovírus humano (hMPV) foi detectado em mais de 7% de adultos hospitalizados por agudização da asma.²⁷ O hMPV, um paramixovírus, foi recentemente descoberto e classificado como do gênero Metapneumovirus, da subfamília Pneumovirinae. Seu perfil epidemiológico e suas manifestações clínicas são semelhantes às do VSR, tendo sido detectado em 16% de crianças hospitalizadas por bronquiolite.²⁸ Outro vírus, identificado em 1997, é o vírus DNA Torqueteno (TTV), classificado em um novo gênero, Anellovirus. Estudo recente acusou sua presença em secreção nasal de crianças com asma de leve a moderada, havendo correlação entre o TTV nasal e a resistência das vias aéreas.²⁹

A contaminação

Os vírus respiratórios são não-móveis, porém podem ser transmitidos via partículas aéreas que são produzidas quando a pessoa infectada espirra, assoa ou tosse. A infecção ocorre quando estas partículas são inaladas por outra pessoa e depositam-se nas mucosas nasal, faringiana ou do trato respiratório baixo. Partículas menores de 5-10 µm de diâmetro depositam-se, preferencialmente, no trato respiratório baixo, enquanto partículas ≥10-20 µm de diâmetro depositam-se na traquéia ou no trato respiratório superior. O contágio viral pode ocorrer por contato pessoa a pessoa, através do toque interpessoal das superfícies das mãos que tiveram contato com secreções nasais infectadas, sendo que a maioria dos vírus respiratórios permanece viável nas superfícies por várias horas, incluindo objetos. Os sintomas ocorrem 16 horas após a inoculação, com pico 24 a 48 horas.

Resposta celular e indução da asma

O epitélio brônquico não atua simplesmente como uma barreira física, apresentando importante papel regulador. As células epiteliais contribuem para a resposta imune que se segue à infecção viral. A extensão do dano epitelial observado no epitélio varia de acordo com o tipo do vírus. O vírus influenza causa tipicamente uma extensa necrose, enquanto o RV causa apenas pequeno

dano. A destruição das células epiteliais resulta em aumento da permeabilidade, o que favorece a penetração de agentes irritantes e alérgenos, além de expor uma extensa rede de fibras nervosas aferentes. Estes fatores contribuem para um aumento na hiper-responsividade brônquica. Acredita-se que as células epiteliais possam agir como células apresentadoras de antígenos (APCs), principalmente durante infecções virais respiratórias secundárias. Além disso, as células epiteliais expressam o complexo maior de histocompatibilidade classe I e moléculas co-estimulatórias B-7-1 e B-7-2, sendo esta expressão *upregulated in vitro* pelo RV16.

Uma orquestração eficiente da resposta imune pelas citocinas é essencial para a erradicação dos vírus. Modificações na expressão de citocinas das vias aéreas podem contribuir para um aumento na gravidade da infecção viral na asma. Quando os vírus penetram nas células epiteliais, eles iniciam uma série de alterações, tornando mais intensa a responsividade brônquica. Estudos *in vitro* evidenciaram que as células epiteliais, quando infectadas pelo rinovírus, são induzidas a produzir citocinas como a IL-1 α , IL-6, IL-8, IL-11, MIP-1 α e GM-CSF.³⁰⁻³² Pesquisas mais recentes demonstraram que as células do epitélio brônquico, quando infectadas pelo RV, são induzidas também a produzir citocinas quimiotáticas, como a eotaxina e RANTES, que desempenham função de recrutamento e ativação dos eosinófilos nas vias aéreas. RANTES é quimiotático para eosinófilos, linfócitos T, monócitos e basófilos.^{33,34} A eotaxina é seletiva para os eosinófilos, não tendo ação sobre os linfócitos, monócitos ou neutrófilos.^{35,36}

Os neutrófilos são precocemente recrutados na infecção viral, em resposta à produção de IL-8 pelas células epiteliais e neutrófilos ativados, sendo sua presença proeminente nas exacerbações da asma induzidas por vírus e na asma severa. Estudos com escarro induzido em pacientes com asma e voluntários não-asmáticos demonstram um aumento significativo de neutrófilos, no quarto dia de um resfriado comum, correlacionando-se com a IL-8 do escarro. O ENAP-78 (*epithelial neutrophil-activating peptide-78*) que induz a migração de neutrófilos encontra-se com concentrações elevadas em amostras de secreção nasal de pacientes infectados com RV.³⁷

A expressão ICAM-1 está aumentada nas células do epitélio brônquico em pacientes com asma (via mecanismo que envolve o NF- κ B), quando comparada a normais e a pacientes com bronquite crônica.³⁸ Este aumento na expressão ICAM-1 parece ampliar a susceptibilidade destas células à infecção pelo rinovírus.³⁹ Outrossim, infecções virais, incluindo o parainfluenza, aumentam a expressão endotelial do VCAM-1, que interage com a β 1 integrina VLA-4, importante molécula

de adesão na migração de linfócitos e eosinófilos.

Dados atuais têm demonstrado que a infecção pelo RV pode estimular a produção pelo epitélio de fatores angiogênicos e fibroproliferativos, como o VEGF (*vascular endothelial growth factor*) e FGF-2 (*fibroblast growth factor*),⁴⁰ que contribuem para mudanças estruturais brônquicas relacionadas ao remodelamento da asma.

Imunidade antiviral e asma

Nas células epiteliais normais, a infecção viral induz a produção de IFN- β , que induz a apoptose das células infectadas pelos vírus e limita sua replicação. Segue-se uma resposta imune adaptativa pelas células TH1, caracterizada pela produção de IFN- γ e IL-12, conduzindo a uma forte resposta antiviral, rápido clearance do vírus, com mínima inflamação. Em pacientes com asma, tanto a resposta inata como a adaptativa podem estar comprometidas, determinando necrose epitelial e liberação de mediadores inflamatórios e do vírus propriamente dito. O aumento da carga viral e de mediadores inflamatórios liberados pela necrose das células do epitélio resulta em inflamação brônquica e conseqüente exacerbação da asma (Figura 1).

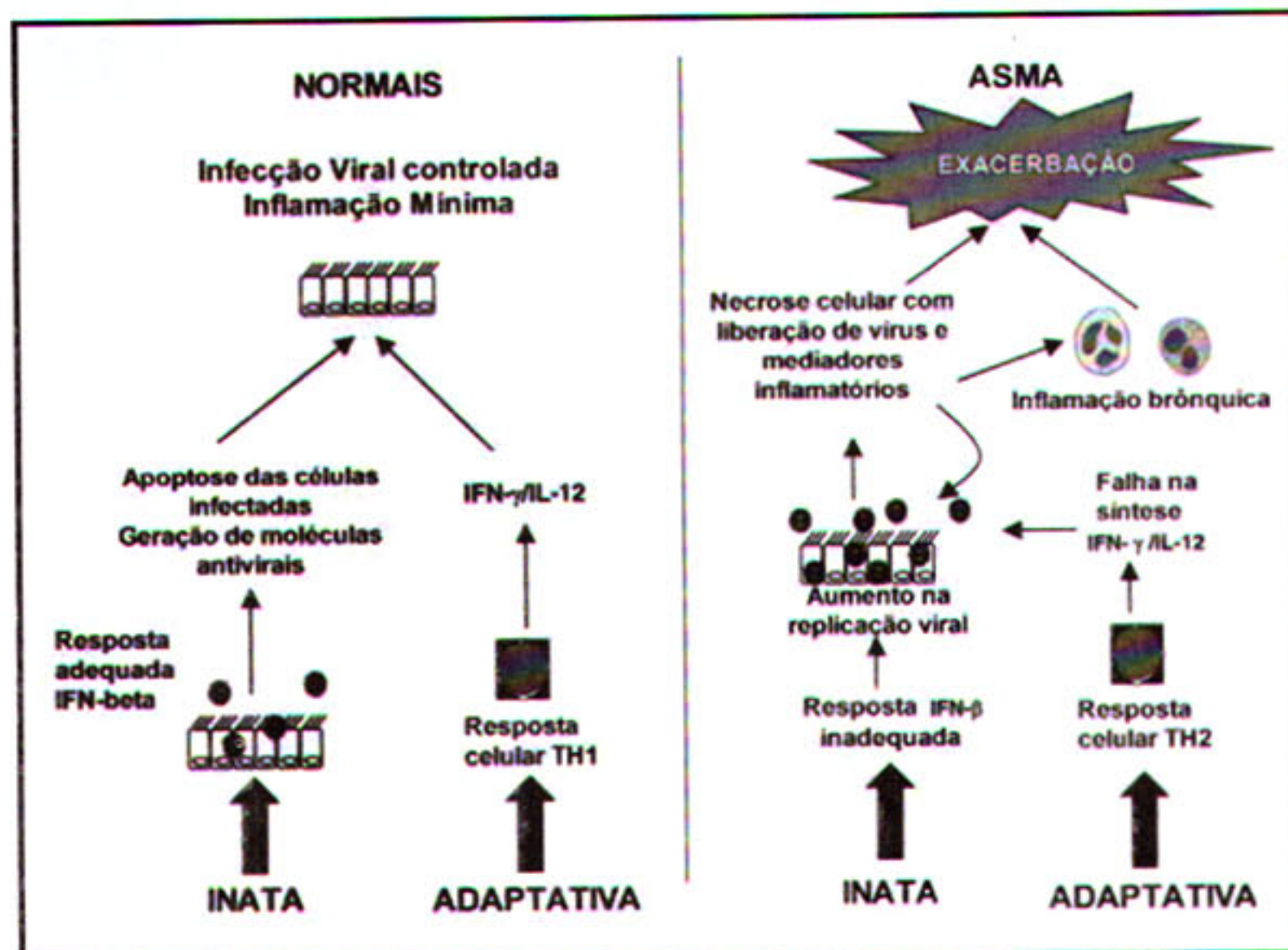


Figura 1 - Mecanismos das exacerbações da asma por vírus. (Retirado e adaptado de Mallia P, Johnston SL. How viral infections cause exacerbation of airway diseases. Chest 2006;130:1203-10).

O IFN- β é a citocina responsável por iniciar a apoptose e o clearance viral pelas células epiteliais, bem como por ativar vias protetoras antivirais. A produção do IFN- γ está também reduzida no epitélio de pacientes com asma, e nos monócitos/macrófagos com infecção viral, sugerindo que uma deficiência genérica ocorra na produção de IFN, determinando maior susceptibilidade das vias aéreas às infecções virais do resfriado comum.

Publicação de Wark *et al.*,⁴¹ da Universidade de Southampton, introduziu uma nova explicação para a maior susceptibilidade dos pacientes com asma para a infecção pelo RV. Estudaram a replicação do RV16

e como as células epiteliais respondem à infecção. A avaliação das respostas imunes inatas precoces, através de cultura, revelou profundo comprometimento na expressão do mRNA interferon- β vírus-induzida. Os resultados evidenciaram que os pacientes com asma têm expressão RNA viral no sobrenadante 50 vezes maior, quando comparado a voluntários sem asma, os quais estavam quase que completamente protegidos da infecção brônquica. Esta constatação é decorrente de uma falha na síntese de IFN- β pelas células epiteliais brônquicas de pacientes com asma, > 2,5 vezes menos IFN- β do que as de voluntários normais. Em células epiteliais infectadas de pacientes com asma, o IFN- β exógeno induziu à apoptose, um dos mecanismos de defesa contra a infecção viral, e reduziu a replicação viral, demonstrando um *link* causal entre deficiência de IFN- β , apoptose inadequada e aumento na replicação viral.

Também tem sido proposto que a infecção pela *Chlamydia pneumoniae* pode inibir a apoptose das células epiteliais e, desta forma, elevar o potencial de sobrevivência dos patógenos nas células infectadas.⁴² Embora este artigo esteja direcionado para a infecção viral, o aumento nas evidências sugere um papel das bactérias atípicas (*C. pneumoniae* e *M. pneumoniae*), tanto no estado crônico-estável da doença como nas suas exacerbações.⁴³

Infecção e a inflamação

A grande maioria dos sorotipos do rinovírus (~ 91) utiliza a ICAM-1 como sítio de fixação nas células susceptíveis, para iniciar a infecção. Uma minoria de sorotipos (1A, 1B, 2) se fixa sobre o receptor de lipoproteína de baixa densidade (LDL-R). A ICAM-1 é considerada, na atualidade, o maior receptor humano para o rinovírus (Figura 2). A *upregulation* da ICAM-1 tem sido detectada após infecção experimental com RV. A ligação do vírus à ICAM-1, em diferentes tipos de células, determina a ativação de vários tipos de citocinas e, além disso, a maior expressão da própria ICAM-1 em células adjacentes, o que favorece a adesão e disseminação do vírus. Com a maior expressão da ICAM-1, ocorre aumento da atração, migração e adesão de eosinófilos e neutrófilos, intensificando a inflamação com exacerbação da hiper-responsividade brônquica.

A necrose e anormalidades funcionais ciliares do epitélio proporcionam maior facilidade na penetração de alérgenos e/ou irritantes, determinando sensibilização alérgica, expondo também fibras nervosas. A exposição de fibras colinérgicas causa broncoconstrição, resultante de uma disfunção dos receptores muscarínicos M2^{44,45}, além de aumento da atividade eferente vagal e liberação de taquicininas (SP e NKA). Os neuropeptídeos SP e NKA podem, também, contribuir para a obstrução brônquica, através do aumento da síntese de leucotrienos, ativação de

mediadores do mastócito e aumento da secreção de muco. A bradicinina, um polipeptídeo com nove aminoácidos, é gerado a partir de precursores plasmáticos como parte do processo inflamatório, sendo encontrado nas secreções nasais de indivíduos infectados com o RV.

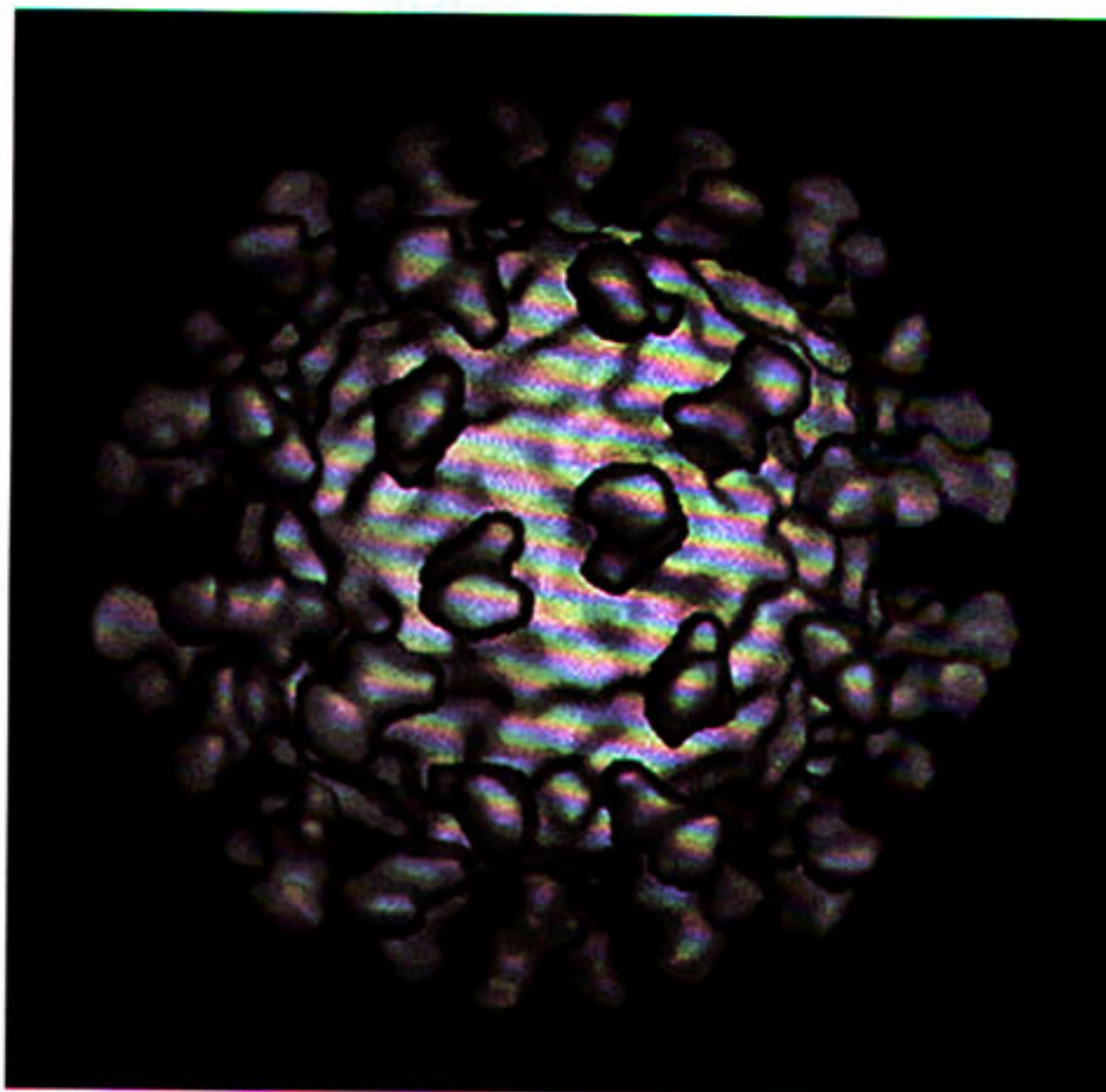


Figura 2 - Rinovírus Humano - sorotipo 16 - O principal receptor celular para o rinovírus é a ICAM-1 (Imunoglobulina-like, 5 domínios solúveis). O receptor é constituído por uma longa molécula, projetada da superfície do vírus (cor laranja), cujo sítio de ligação na superfície topológica do virion se assemelha a uma fenda ou indentação chamada de canyon. Foto do Grupo de Virologia do Departamento de Ciências Biológicas da Purdue University - Indiana - EUA.

Alguns vírus podem determinar dano mediado via complemento (C). Componentes do complemento ligam-se às células epiteliais, tanto *in vitro* como *in vivo*, durante a infecção pelo VSR. C3a e C5a encontram-se aumentados em humanos voluntários infectados pelo vírus Influenza A.

Disfunção de receptores β_2 -adrenérgicos pode também ocorrer por mediação viral.⁴⁶ Alterações do tono muscular estão relacionadas à perda de substâncias protetoras expressas, ou produzidas pelo epitélio infectado, como o fator relaxante derivado do epitélio (EpDIF) e a endopeptidase neutra (NEP), uma enzima que degrada neuropeptídeos.⁴⁷

A infecção viral desencadeia resposta imune celular. Monócitos e macrófagos exibem uma intensa resposta antiviral, com produção de citocinas pró-inflamatórias (IL-1 β , IL-6, interferons e TNF- α) e eicosanóides.^{48,49} Os linfócitos T aumentam em número nas mucosas nasal e brônquica, coincidindo com linfopenia periférica, são ativados e produzem, em circunstâncias normais, o interferon- γ , que é a principal citocina secretada pelos linfócitos em resposta às infecções virais.⁵⁰ Recentemente, foi demonstrado que os linfócitos T CD8+, em ambiente alérgico, respondem à infecção viral produzindo IL-5 que, por

sua vez, atrai os eosinófilos, ativando-os. Basófilos e mastócitos produzem mediadores que incrementam o recrutamento de eosinófilos nas vias aéreas, intensificando-se os efeitos de citotoxicidade e inflamação.

Na presença de infecção viral por RV, as células do epitélio nasal são as primeiras a serem afetadas. Secreção nasal de crianças com asma induzida por vírus evidenciou níveis aumentados de mieloperoxidase do neutrófilo, MBP, IL-8, RANTES e MIP α ^{51,52} citocinas, que são quimiotáticas para linfócitos e eosinófilos. A replicação dos RVs em nível brônquico está relacionada a um aumento de citocinas, que persiste por 6 dias.

Infecções virais nasais circunscritas e da faringe podem causar efeitos no trato respiratório baixo, em alguns casos.⁹ Em resfriados induzidos experimentalmente por RV, tanto em atópicos como em não-atópicos, ocorreu aumento do número de linfócitos CD3+, CD4+ e CD8+ na mucosa brônquica, assim como de eosinófilos, que pode estar relacionado à hiper-responsividade brônquica. Em asmáticos, o infiltrado eosinofílico encontrava-se ainda aumentado após 6 a 8 dias.⁵³ Dados mais recentes afirmam que, em pacientes com asma atópica, o afluxo de eosinófilos nas vias aéreas persiste, por semanas, mesmo após resolução clínica dos sintomas.⁵³ A reparação do epitélio respiratório é um processo relativamente rápido, porém a resolução completa pode demorar mais de 1 mês.⁵⁴

Interações entre infecções virais do trato respiratório e sensibilização alérgica são descritas, há longa data, na asma. Em alguns modelos de experimentação, animais foram primeiro expostos a alérgenos, durante a fase aguda da infecção e posteriormente à provocação alérgica, quando se observou um aumento da sensibilização, com elevados níveis de IgE alérgeno-específica. Nestes experimentos, a sensibilização alérgica foi exacerbada pelo aumento da captação de alérgenos através da mucosa brônquica inflamada. De fato, tanto em porquinhos-da-índia como em ratos, a exposição à ovoalbumina sob aerossol causou aumento dos níveis séricos de ovoalbumina, se administrada durante a infecção aguda. *Schwarze et al.*⁵⁵ relataram, em modelo animal de infecção por VSR, que a infecção resultava em hiper-responsividade das vias aéreas e aumento da sensibilização brônquica ao alérgeno. Neste modelo, a exposição ao alérgeno era efetuada somente após 10 dias da resolução da infecção aguda pelo VSR. Isto resultou em respostas mais acentuadas ao alérgeno e, como consequência, inflamação por eosinófilos e neutrófilos, com aumento da responsividade brônquica a metacolina inalada.

Estudos utilizando tecidos isolados de coelhos e cultura de células musculares lisas de vias aéreas de humanos sugerem que a exposição ao RV16 pode ter

um efeito direto nas células musculares lisas, resultando em aumento da contratilidade desencadeada pela acetilcolina, com reduzido relaxamento pelo isoproterenol. Este efeito é dependente da ICAM-1 e parece envolver um mecanismo de sinalização autócrino, incluindo a *upregulation* da produção de IL-5 e IL-1 β pelas próprias células musculares das vias aéreas.⁵⁶ Se o RV alcança as células musculares em quantidade suficiente para produzir um efeito significativo, por este mecanismo *in vivo*, ainda não o sabemos. Os efeitos de outros vírus respiratórios sobre a musculatura das vias aéreas requerem pesquisas adicionais.

Vários estudos têm demonstrado aumento da hiper-responsividade brônquica (HRB) após infecções respiratórias. Infecções experimentais em humanos com RV aumentam a HRB a estímulos não-específicos, por mais de 4 semanas após a infecção em pacientes alérgicos.⁵⁷ Mais recentemente, um estudo coorte em crianças com asma pós-viral foi prospectivamente acompanhado e a HRB periodicamente avaliada após o resfriado. A maioria das infecções documentadas era decorrente do RV (82%). A duração da HRB pós-viral é atualmente longa, ~ 7 semanas, quando subseqüentes resfriados não ocorrem. Entretanto, quando de infecções recorrentes, a HRB se prolonga por meses. Indivíduos atópicos habitualmente têm um aumento no número de resfriados e, em consequência, prolongados períodos de maior HRB.⁵⁸

Tratamento

Os corticóides são efetivos *in vitro* contra os vírus;⁵⁹ todavia, eles se mostram pouco eficientes em modelos de infecção humana experimental⁶⁰ e o seu uso sistêmico é controverso. Vários estudos indicam que a inflamação neutrofílica responde mal ao tratamento com corticóides.⁶¹⁻⁶³ Existem relatos de que a infecção pelo rinovírus possa reduzir a translocação nuclear do receptor de corticóide e a sua função.⁶⁴

Existem evidências de que os broncodilatadores de longa duração (LABA) inibem a infiltração neutrofílica da asma e a decorrente da exacerbação viral. Recentemente, demonstrou-se a ação dos LABAs neste tipo de inflamação, provavelmente mediado via inibição da IL-8⁶⁵ ou de outras citocinas. O formoterol inibe a produção de IL-8, reduz o número de neutrófilos do escarro, a liberação de oxidantes pelos neutrófilos humanos⁶⁶ e a adesão de neutrófilos em vênulas pós-capilar de vias aéreas de ratos,⁶⁷ atenuando, desta forma, a inflamação neutrofílica. Os LABAs reduzem o número de neutrófilos na mucosa brônquica e no lavado broncoalveolar (BAL), enquanto os corticóides são ineficazes. A vantagem das associações entre LABAs e corticóides por inalação implica efetiva ação broncodilatadora dos LABAs na exacerbação viral da asma, associada à ação antiinflamatória sobre os neu-

trófilos, enquanto os corticóides atuam sobre a inflamação eosinofílica subjacente.

Existem evidências de que os antagonistas de receptor de leucotrienos possam ser efetivos na asma induzida por vírus. Bisgaard *et al.*⁶⁸ utilizaram o montelucaste na prevenção em crianças com idades entre 2-5 anos, durante 1 ano de tratamento, em estudo multicêntrico, duplo-cego. Crianças que receberam o montelucaste apresentaram uma redução de 32% nas exacerbações da doença, usaram menos corticóide e permaneceram mais tempo sem contrair a infecção viral.

Quanto ao tratamento antiviral propriamente dito, somente o vírus da influenza é passível de tratamento preventivo, através de vacina, que é considerada eficaz. A proteção da vacina varia a cada ano e não se aplica a cepas pan-endêmicas. Vacinas para outros vírus estão em fase de desenvolvimento, sem sucesso, e a possibilidade de profilaxia por imunização ainda está distante, pois a infecção não confere imunidade. O RV apresenta mais de 100 sorotipos, o que torna impossível o desenvolvimento de vacina.

Várias substâncias com ação antiviral têm sido avaliadas contra o RV, com resultados pouco animadores. Dentre elas, o ácido ascórbico, o zinco, fragmentos do receptor VLDL, derivados solúveis do ICAM, pleconaril, IFN- α , IFN- β , bafilomicina A1, macrolídeos, inibidores do NF- κ B.⁶⁹

A vitamina C em doses elevadas (1g/dia) não apresenta efeito na prevenção ou no tratamento das infecções pelo RV, o mesmo ocorrendo com o zinco e a equinácia. O uso local com IFN- α foi abandonado, devido aos efeitos colaterais nasais. O IFN- β por inalação encontra-se em fase de avaliação para a prevenção de severas exacerbações por vírus na asma. Antibióticos macrolídeos (eritromicina e claritromicina) e a bafilomicina A1, que inibem a expressão epitelial da ICAM-1, ainda estão em fase de experimentação.⁶⁹ Outras drogas sob investigação são o plecoranil, um inibidor específico do rinovírus que age também sobre o vírus coxsackie, prevenindo o encapsulamento dos picornavírus; o rupintrivir que inibe a protease 3C do RV e o ICAM-1 solúvel – tremacarba/BIRR.⁷⁰

REFERÊNCIAS

- Rabinowitz HK. Upper respiratory tract infections. *Prim Care* 1990;17:793-809.
- Johnston SL. Viral infections in children with existing asthma. In: *From Genetics to Quality of Life*. Seattle. Hogrefe & Huber Publishers, 1996.
- Podosin RL, Felton WL. The clinical picture of a Far-East influenza occurring at the 4th National Boy Scout Jamboree. *N Engl J Med* 1958;238:778-82.
- Rebhan AW. An outbreak of Asian influenza in a girls'camp. *Can Med Assoc J* 1997;77:797-9.
- Noah T, Henderson F, Wortman I et al. Nasal cytokine production in viral upper respiratory infection of childhood. *J Infect Dis* 1995;171:584-92.
- Adams PF, Hendershot GE, Marano MA. Current estimates from National Health Interview Survey, 1996. National Center for Health Statistics. *Vital Health Stat* 10 1999; n° 200.
- Gonzales R, Malone D, Maselli J et al. Excessive antibiotic use for respiratory infections in the United States. *Clin Infect Dis* 2001;33:757-62.
- National Institute of Allergy and Infectious Diseases. Common Cold. Disponível na internet via URL: <http://www3.niaid.nih.gov/healthscience/healthtopics/colds/overview.htm> Capturado em 23 de abril de 2008.
- Openshaw PJ, Lemanske RF. Respiratory viruses and asthma: can the effects be prevented? *Eur Respir J* 1998;12:suppl.27:35s-39s.
- Bardin PG, Fraenkel D, Sanderson G et al. Increased sensitivity to the consequences of rhinoviral infection in atopic subjects. *Chest* 1995; 107(Suppl.3):157S.
- Micillo E, Marcatili P, Palmieri S, Mazzarella G. Viruses and asthmatic syndromes. *Monaldi Arch Chest Dis* 1998;53:88-9.
- Johnston SL. Natural and experimental infection of lower respiratory tract. *Am J Respir Crit Care Med* 1995;152:46-52.
- Pattemore PK, Johnston SL, Bardin PG. Viruses as precipitants of asthma symptoms. I. Epidemiology. *Clin Exp Allergy* 1992;22:325-36.
- Horn MEC, Brain EA, Gregg I, Inglis JM, Yealland SJ, Taylor P. Respiratory viral infection and wheezy bronchitis in childhood. *Thorax* 1979;34:23-28.
- Hudgel DW, Langston LJ, Selner JC, McIntosh K. Viral and bacterial infections in adults with chronic asthma. *Am Rev Respir Dis* 1979; 120:393-7.
- Jennings LC, Barns G, Dawson KP. The association of viruses with acute asthma. *NZ Med J* 1987;100:488-90.
- Cheung D, Dick EC, Timmers MC, de Klerk EPA, Spaan WJM, Sterk PJ. Rhinovirus inhalation causes long-lasting excessive airway narrowing in response to methacholine in asthmatic subjects in vivo. *Am J Respir Crit Care Med* 1995;152:1490-6.
- Lemanske RF, Dick EC, Swenson CA, Vrtis RF, Busse WW. Rhinovirus upper respiratory infection increases airway hyperreactivity and late asthmatic reactions. *J Clin Invest* 1989;83:1-10.
- Arruda E, Pitkäranta A, Witek TJ et al. Frequency and natural history of rhinovirus infections in adults during autumn. *J Clin Microbiol* 1997;35:2864-8.
- Nichols KG, Kent J, Hammersley V et al. Risk factors for lower respiratory complications of rhinovirus infections for elderly people living in the community: prospective cohort study. *BMJ* 1996; 313:1119-23.
- Johnston SL, Pattemore PK, Sanderson G, Smith S, Lampe F, Josephs L, Sympington P, O'Toole S, Myint SH, Tyrrell DA, Holgate ST. Community study of role of viral infections in exacerbations of asthma in 9-11 year old children. *Br Med J* 1995;310:1225-9.
- Nicholson KG, Kent J, Ireland DC. Respiratory viruses and exacerbations of asthma in adults. *BMJ* 1993;307:982-6.
- Wright AL, Holberg CJ, Martinez FD, Morgan WJ, Taussig LM. Breast feeding and lower respiratory tract illness in the first year of life. *Br Med J* 1989;299:946-9.
- Duff AL, Pomeranz ES, Gelber LE, Price GW, Farris H, Hayden FG, Platts-Mills TAE, Heymann RW. Risk factors in acute wheezing in infants and children: viruses, passive smoke, and IgE antibodies to inhalant allergens. *Peds* 1993;92:535-40.
- Rotbart HA, Hayden FG. Picornavirus infections: a primer for practitioner. *Arch Fam Med* 2000;9:913-20.
- Temte JL. A family physician's perspective on picornavirus infections in primary care. *Arch Fam Med* 2000;9:921-2.
- Williams JV, Crowe JE Jr, Enriquez R, et al. Human metapneumovirus infection plays an etiologic role in acute

- asthma exacerbations requiring hospitalization in adults. *J Infect Dis* 2005;192:1149-53.
28. Xepapadaki P, Psarras S, Bossios A. Human metapneumovirus as a causative agent of acute bronchiolitis in infants. *J Clin Virol* 2004;30:267-70.
 29. Pifferi M, Maggi F, Andreoli E, et al. Associations between nasal torquetenovirus load and spirometric indices in children with asthma. *J Infect Dis* 2005;192:1141-8.
 30. Proud D, Gwaltney JM Jr, Hendley JO, Dinarello CA, Gillis S, Schleimer RP. Increased levels of interleukin-1 are detected in nasal secretions of volunteers during experimental rhinovirus colds. *J Infect Dis* 1994;169:1007-13.
 31. Zhu Z, Tang W, Gwaltney JM Jr, Wu Y, Elias JA. Rhinovirus stimulation of interleukin-8 in vivo and in vitro: role of NF- κ B. *Am J Physiol* 1997;273:L814-L824.
 32. Zhu Z, Tang W, Ray A, Wu Y, Einarsson O, Landry ML, Gwaltney JM Jr, Elias JA. Rhinovirus stimulation of interleukin-6 in vivo and in vitro. Evidence for nuclear factor κ B-dependent transcriptional activation. *J Clin Invest* 1996;97:421-30.
 33. Rot A, Krieger M, Brunner T, Bischoff SC, Schall TJ, Dahinden CA. RANTES and macrophage inflammatory protein 1 α induce the migration and activation of normal human eosinophil granulocytes. *J Exp Med* 1992;176:1489-95.
 34. Schall TJ, Bacon K, Toy KJ, Goeddel DV. Selective attraction of monocytes and T lymphocytes of the memory phenotype by cytokine RANTES. *Nature* 1990;347:669-71.
 35. Garcia-Zepeda EA, Rothenberg ME, Ownbey RT, Celestin J, Leder P, Luster AD. Human eotaxin is a specific chemoattractant for eosinophil cells and provides a new mechanism to explain tissue eosinophilia. *Nature Med* 1996;2:449-56.
 36. Ponath PD, Qin S, Ringler DJ, Clark-Lewis I, Wang J, Kassam N, Smith H, Shi X, Gonzalo JA, Newman W, Guiterrez-Ramos JC, Mackay CR. Cloning of human eosinophil chemoattractant, eotaxin. *J Clin Invest* 1996;97:604-12.
 37. Donniger H, Glashoff R, Haitchi HM, et al. Rhinovirus induction of the CXC chemokine epithelial-neutrophil activating peptide-78 in bronchial epithelium. *J Infect Dis* 2003;187:1809-17.
 38. Vignola AM, Campbell AM, Chanez P, Bousquet J, Paul-Lacoste P, Michel FB, Godard P. HLA-DR and ICAM-1 expression on bronchial epithelial cells in asthma and chronic bronchitis. *Am Rev Respir Dis* 1993;148:689-94.
 39. Subauste MC, Jacoby DB, Richards SM, Proud D. Infection of a human respiratory epithelial cell line with rhinovirus. *J Clin Invest* 1995;96:549-57.
 40. Psarras S, Xatzipsalti M, Volonaki E, Bossios A, Gourgiotis D, Saxoni-Papageorgiou F, Johnston SL, Papadopoulos NG. Rhinovirus infection stimulates production of fibroblast growth factor-2 by airway epithelial and stromal cells. *ALLERGY*. 57:296-296.
 41. Wark PAB, Johnston SL, Bucchieri F, Powell R, Puddicombe S, Laza-Stanca V, Holgate ST, Davies DE. Asthmatic bronchial epithelial cells have a deficient innate immune response to infection with rhinovirus. *J Exp Med* 2005;201:937-47.
 42. Bryne GI, Ojcius DM. Chlamydia and apoptosis: life and death decisions of an intracellular pathogen. *Nat Rev Microbiol* 2004;2:802-8.
 43. Johnston SL, Martin RJ. Chlamydia pneumoniae and Mycoplasma pneumoniae: a role in asthma pathogenesis? *Am J Respir Crit Care Med* 2005; 172:1078-89.
 44. Fryer A, Yarkony K, Jacoby D. The effect of leukocyte depletion on pulmonary M2 muscarinic receptor function in parainfluenza virus infected guinea pigs. *Br J Pharmacol* 1994;112:588-94.
 45. Fryer A, Jacoby D. Parainfluenza virus infection damages inhibitory M2 muscarinic receptors on pulmonary parasympathetic nerves in the guinea-pig. *Br J Pharmacol* 1991;102:267-71.
 46. Buckner CK, Clayton DE, Ain-Shoka AA et al. Parainfluenza 3 infection blocks the ability of a beta-adrenergic receptor agonist to inhibit antigen-induced contraction of guinea pig isolated-induced airway smooth muscle. *J Clin Invest* 1981;67:376-84.
 47. Nadel JA, Borson DB. Modulation of neurogenic inflammation by neutral endopeptidase. *Am Rev Respir Dis* 1991;143:S33-S36.
 48. Hegele RG, Hayashi S, Hogg JC, Pare PD. Mechanisms of airway narrowing and hyperresponsiveness in viral respiratory tract infections. *Am J Respir Crit Care Med* 1995;151:1659-65.
 49. Peschke T, Bender A, Naim M, Gemsa D. Role of macrophage cytokines in influenza A virus infections. *Immunobiology* 1993;189:340-55.
 50. Noah T, Henderson F, Wortman I et al. Nasal cytokine production in viral upper respiratory infection of childhood. *J Infect Dis* 1995;171:584-92.
 51. Seminario MC, Squillace D, Bardin PG, Fraenkel DJ, Gleich GJ, Johnston SL. Increased levels of eosinophil major basic protein in nasal secretions in rhinovirus infection. *J Allergy Clin Immunol* 1995; 95:259.
 52. Teran LM, Johnston SL, Shute JK, Church MK, Holgate ST. Increased levels of interleukin-8 in the nasal aspirates of children with virus-associated asthma. *J Allergy Clin Immunol* 1994;93:272.
 53. Franekel DJ, Bardin PG, Sanderson G, Lampe F, Johnston SL, Holgate ST. Lower airways inflammatory response during rhinovirus colds in normal and asthmatics subjects. *Am J Respir Crit Med* 1995;151:879-86.
 54. Camner P, Jarstrand C, Philipson K. Tracheobronchial clearance in patients with influenza. *Am Rev Respir Dis* 1973;108:131-5.
 55. Schwarze J, Hamelmann E, Bradley KL, Takeda K, Gelfand EW. Respiratory syncytial virus infection results in airway hyperresponsiveness and enhanced airway sensitization to allergen. *J Clin Invest* 1997;100: 226-33.
 56. Grunstein MM, Hakonarson H, Maskeri N, Chuang S. Autocrine cytokine signaling mediates effects of rhinovirus on airway responsiveness. *Am J Physiol* 2000;278:L1146-L1153.
 57. Gern JE, Calhoun W, Swenson C, Shen G, Busse WW. Rhinovirus infection preferentially increases lower airway responsiveness in allergic subjects. *Am J Respir Crit Care Med* 1997;155:1872-6.
 58. Xepapadaki P, Papadopoulos NG, Bossios A, Manoussakis E, Manousakas T, Saxoni-Papageorgiou P. Duration of postviral airway hyperresponsiveness in children with asthma: effect on atopy. *J Allergy Clin Immunol* 2005;116:299-304.
 59. Papi A, Papadopoulos NG, Degitz K, Holgate ST, Johnston SL. Corticosteroids inhibit rhinovirus-induced intercellular adhesion molecule-1 up-regulation and promoter activation on respiratory epithelial cells. *J Allergy Clin Immunol* 2000;105:318-26.
 60. Grunberg K, Sharon RF, Sont JK, et al. Rhinovirus-induced airway inflammation in asthma: effect of treatment with inhaled corticosteroids before and during experimental infection. *Am J Respir Crit Care Med* 2001;164:1816-22.
 61. Gibson PG, Simpson JL, Saltos N. Heterogeneity of airway inflammation in persistent asthma: evidence of neutrophilic inflammation and increased sputum interleukin-8. *Chest* 2001;119:1329-36.
 62. Green RH, Brightling CE, Woltmann G, et al. Analysis of induced sputum in adults with asthma: identification of subgroup with isolated sputum neutrophilia and poor response to inhaled corticosteroids. *Thorax* 2002;57:875-9.
 63. Mann BS, Chung KF. Blood neutrophil activation markers in severe asthma: lack of inhibition by prednisolone therapy. *Respir Res* 2006;7:59-59.
 64. Ito K, Chung KF, Adcock IM. Update on glucocorticoid action and resistance. *J Allergy Clin Immunol* 2006;117:522-43.

65. Maneechotesuwan K, Essilfie-Quaye S, Meah S, Kelly C, Kharitonov SA, Adcock IA, Barnes PJ. Formoterol attenuates neutrophilic airway inflammation in asthma. *Chest* 2005;128:1936-42.
66. Anderson P, Lotvall J, Linden A. Relaxation kinetics of formoterol and salmeterol in the guinea pig trachea in vitro. *Lung* 1996;174:159-70.
67. Bowden JJ, Sulakvelidze I, McDonald DM. Inhibition of neutrophil and eosinophil adhesion to venules of rat trachea by β 2-adrenergic agonist formoterol. *J Appl Physiol* 1994;77:397-405.
68. Bisgaard H, Zielen S, Garcia-Garcia ML et al. Montelukast reduces asthma exacerbations in 2-to-5 year old children with intermittent asthma. *Am J Respir Crit Care Med* 2005;171:315-22.
69. Bossios A, Papadopoulos NG. Viruses and asthma exacerbations. *Breathe* 2006;3:51-8.
70. Suzuki T, Yanaya M, Sekizawa K, et al. Erythromycin inhibits rhinovirus infection in cultured human tracheal epithelial cells. *Am J Respir Crit Care Med* 2002;165:1113-8.

Artigo Asma**Asma noturna.**
Nocturnal asthma.*Agnaldo José Lopes¹, Pierre d'Almeida Telles Filho², José Manoel Jansen³.***RESUMO**

Na asma, a combinação de diversos fatores pioram a hiper-responsividade das vias aéreas durante a noite. Dentre estes, incluem-se a diminuição da adrenalina e do cortisol circulantes, o sono e o refluxo gastroesofágico. A ocorrência de asma noturna está associada ao aumento da morbidade e controle inadequado da asma, e tem um importante impacto negativo na qualidade de vida. O tratamento deverá ser direcionado para o controle da gravidade da doença.

Descritores: asma; noturno; qualidade de vida.

ABSTRACT

In asthma, many things combine to make airway hyperresponsiveness worse at night. These include decreased circulating adrenaline and cortisol, snoring, and gastroesophageal reflux. The occurrence of nocturnal asthma is associated with increased morbidity and inadequate asthma control, and has an important negative impact on quality of life. The treatment should be directed at improving the severity of the disease itself.

Keywords: asthma; nocturnal; quality of life.

INTRODUÇÃO

Uma das constatações mais claras na prática clínica da asma brônquica é o fato de que os sintomas noturnos são muito comuns e importantes, acometendo aproximadamente dois terços dos asmáticos. Mais de 90% dos episódios de dispnéia ocorrem durante a noite e, freqüentemente, há crises noturnas graves. Além do mais, alguns pacientes só apresentam esses sintomas noturnos, permanecendo bem durante o dia.¹

Na asma noturna, as manifestações clínicas costumam ocorrer entre 3 e 4 horas da manhã, quando a queda do fluxo expiratório é mais pronunciada. Há sibilância, dispnéia e tosse que, muitas vezes, pode ser o único sintoma. Alguns pacientes apresentam seus sintomas noturnos de forma cronométrica, e são estes,

muitas vezes, os que acordam de madrugada. Outros, provavelmente com fenômenos patológicos menos intensos, não chegam a acordar à noite e só se apresentam sintomáticos pela manhã, ao despertar, fato este que é consequência dos fenômenos obstrutivos da madrugada e que persistem até o amanhecer, embora menos pronunciados. Além do mais, os sintomas noturnos provocam consequências diurnas importantes, como fadiga, irritabilidade, sonolência diurna excessiva e piora do desempenho laboral e das outras atividades da vida diária.^{2,3}

Em relação à mortalidade, alguns autores relataram que 68% das mortes provocadas por asma em pacientes adultos ocorreram entre meia-noite e 8 horas da manhã, enquanto outros encontraram que oito

1. Chefe do Setor de Provas de Função Respiratória do Hospital Universitário Pedro Ernesto da Universidade do Estado do Rio de Janeiro.

2. Médico pneumologista. Chefe do Serviço de Medicina Interna do Hospital Evangélico do Rio de Janeiro.

3. Professor titular da Disciplina de Pneumologia da Faculdade de Ciências Médicas da Universidade do Estado do Rio de Janeiro. Membro titular da Academia Nacional de Medicina.

Trabalho realizado na Disciplina de Pneumologia da Faculdade de Ciências Médicas da Universidade do Estado do Rio de Janeiro. Não existe conflito de interesse.

Endereço para correspondência: Agnaldo José Lopes. Rua José do Patrocínio, 290/405, Grajaú, CEP: 20560-160, Rio de Janeiro, RJ, Brasil.

Tel: 55 (21) 2576 2030; e-mail: phel.lop@uol.com.br.

em dez paradas respiratórias ocorridas em asmáticos foram observadas entre meia-noite e 6 horas da manhã.^{4,5} Esses achados trazem à baila um tema extremamente importante: além de piorar à noite, a asma pode causar morte nesse período. Com isto, aumenta muito a importância do fenômeno da asma noturna, destacando-se o problema da falta de alerta devida à própria situação do sono.¹

CRONOBIOLOGIA E ASMA NOTURNA

A Cronobiologia – definida como uma ciência que investiga e quantifica mecanismos de estruturas temporais biológicas e a inclusão do tempo como um fator primordial nas modificações biológicas – explica muitas das mudanças sofridas por todos os organismos vivos ao longo do binômio dia-noite ou de outros ciclos. A principal relação dos fenômenos biológicos com o tempo é feita com base na oscilação dia-noite, e esta participa da estruturação dos mecanismos da vida, constituindo os ritmos circadianos (*circa*, próximo; *diem*, dia). Estes últimos têm a periodicidade de cerca de 24 ± 4 horas, e é por demais conhecida a sua influência em inúmeros eventos fisiológicos e em várias doenças, aí incluindo-se os aspectos temporais da asma.^{1,2}

Diversos mecanismos têm sido propostos para explicar a asma noturna (Quadro 1). Sabe-se, hoje, com o avanço dos estudos cronobiológicos, que o calibre brônquico sofre variações durante as 24 horas, de tal forma que os brônquios encontram-se mais dilatados, por volta das 16 horas, e mais contraídos, às 4 horas da madrugada. Da mesma forma, a resistência das vias aéreas eleva-se, progressivamente, a partir de meia-noite até as primeiras horas da manhã. Trata-se de um ritmo biológico, amplificado na asma noturna, onde a marcação endógena das modificações do calibre brônquico é devida a fenômenos endócrinos. Com efeito, as menores concentrações de adrenérgicos ocorrem exatamente às 4 horas, enquanto as do cortisol ocorrem às 2 horas da manhã. Como as alterações decorrentes das concentrações de corticosteróides demandam cerca de duas horas para se manifestar, é inteiramente compatível que a concentração sérica desses hormônios adrenais seja o oscilador primário em relação à maior ou menor patência dos brônquios.^{1,6}

Quadro 1: Mecanismos propostos para a asma noturna.

- Diminuição dos níveis de cortisol e adrenalina endógenos
- Aumento dos níveis de eosinófilos circulantes
- Aumento da hiper-responsividade brônquica
- Polimorfismos do gene do receptor β 2-adrenérgico
- Inibição da atividade tônica inspiratória durante o sono
- Redução da temperatura corporal durante a noite
- Refluxo gastroesofágico
- Obesidade

Em relação à asma noturna, por efeito dos fenômenos inflamatórios crônicos comandados por linfócitos Th2 e por eosinófilos, a responsividade brônquica está aumentada cerca de oito vezes, enquanto que em pacientes sem sintomas noturnos, somente duas vezes.⁷ Nos pacientes com asma noturna, ocorre aumento significativo no número de eosinófilos e linfócitos CD4⁺ às 4 horas da madrugada, sendo que esses achados não são evidenciados em pacientes com asma não-noturna; a elevação do número de células CD4⁺ nos alvéolos à noite pode contribuir para o recrutamento e ativação de eosinófilos, conduzindo a piora noturna da função pulmonar.⁸

As quedas de cortisol e adrenérgicos são capazes de favorecer os agentes e fenômenos broncoconstritores agudos, como histamina, prostaglandinas, leucotrienos e acetilcolina.^{1,2} Os níveis de leucotrieno-E4 urinário à noite, quando comparados aos níveis diurnos, são significativamente maiores em pacientes com asma noturna, em relação àqueles observados em pacientes sem asma noturna ou indivíduos normais.⁹ As citocinas no lavado broncoalveolar também mostram variação circadiana, sendo que as concentrações de interleucina-1 β estão elevadas nos portadores de asma noturna às 4 horas, em comparação com as das 16 horas. Já o número e a função fisiológica dos receptores β 2 diminuem significativamente às 4 horas em relação às 16 horas, nesses pacientes.¹⁰ Recentes estudos têm mostrado que polimorfismos do gene do receptor β 2-adrenérgico, especialmente aquele que confere a substituição da glicina pela arginina na posição 16, estão relacionados com o fenótipo da asma noturna.³

Há ainda outros fatores patogênicos ligados a exacerbações noturnas da asma. Associada à redução do calibre brônquico, ocorre a participação do sono, aumentando ainda mais a resistência das vias aéreas, com piora adicional da função pulmonar. Assim, a inibição da atividade tônica inspiratória, observada durante o sono, pode explicar, pelo menos em parte, a redução do volume pulmonar durante o sono.¹¹ A redução da temperatura corporal durante a noite também tem sido questionada como uma causa potencial de asma noturna, uma vez que esta determina o resfriamento da mucosa das vias aéreas e o conseqüente broncoespasmo.¹² Estudos mais recentes também têm mostrado que o refluxo gastroesofágico e a obesidade estão comumente associados com a presença de asma noturna.³

Conforme visto acima, muitos são os fatores que podem explicar a asma noturna. Porém, acordar à noite devido à asma significa, em parcela importante dos casos, doença mal-controlada.² Na verdade, ainda não se sabe exatamente se a asma noturna representa uma entidade clínica distinta, ou se é simplesmente uma manifestação de asma grave mal-controlada.³

MEDIDAS DE CONTROLE E TRATAMENTO

Diversos recursos podem ser úteis para o controle da asma noturna, incluindo: tratamento do refluxo gastroesofágico, se presente; controle da sinusopatia crônica; tratamento da síndrome da apnéia-hipopnéia obstrutiva do sono (SAHOS). A asma e a SAHOS podem coexistir; nestes pacientes, as manifestações da asma são mais graves, especialmente durante o sono. Em um estudo, o tratamento com pressão positiva contínua nas vias aéreas (*continuous positive airway pressure* - CPAP) obteve importante melhora, tanto da afecção do sono como da asma.¹³ Entretanto, não existem relatos de melhora com CPAP de pacientes com asma sem SAHOS.¹⁴

Em relação ao tratamento farmacológico, os sintomas noturnos podem ser controlados com o uso de anti-inflamatórios (de preferência, corticóides inalatórios), associados ou não ao broncodilatador β 2-adrenérgico de ação prolongada (formoterol ou salmeterol) e/ou teofilina de liberação lenta.¹⁵ No manejo terapêutico da asma, às vezes, ao invés de aumentar a dose de um medicamento, apenas o ajustamento da hora de administração já resolve o problema do possível efeito pouco eficaz.¹

A asma noturna é uma das doenças que mais tem auferido as informações de estudos cronofarmacológicos, de tal forma a melhor adaptar o horário de administração dos medicamentos.

No tocante à farmacocinética da teofilina de liberação lenta, a variação circadiana é importante. Devido ao retardo da absorção noturna, a dose deve ser tomada 8 horas antes do pico de ação desejado; assim, se o almejado é uma ação maior às 4 horas da manhã, a ingestão deve ser feita por volta das 20 horas a cada noite, e não num horário posterior. Dessa maneira, nível sérico mais elevado de teofilina é alcançado justamente quando a obstrução das vias aéreas encontra-se mais elevada.^{1,16}

Os corticóides inalados também têm demonstrado maior eficácia quando utilizados tendo-se em vista a Cronofarmacologia. Triamcinolona inalatória em dose única às 15 horas produz melhora na função pulmonar durante a madrugada, na hiper-responsividade brônquica e no uso de β -agonista de resgate, se comparado ao regime de quatro vezes ao dia, sem qualquer aumento nos efeitos colaterais.¹⁷

REFERÊNCIAS

- Jansen JM, Lopes AJ, Maeda TY, Jansen U. Cronobiologia e asma noturna. In: Jansen JM, Lopes AJ, Jansen U, Capone D, Maeda TY, Noronha A, et al. (editores). Medicina da Noite – da Cronobiologia à Prática Clínica. Rio de Janeiro: Editora FioCruz; 2007. p. 187-209.
- Telles Filho PA. Asma noturna. Disponível em: www.asma-bronquica.com.br.
- Calhoun WJ. Nocturnal asthma. Chest 2003;123(suppl. 3):S399-S405.
- Cochrane GM, Clark TJH. A survey of asthma mortality in patients between ages 35 and 65 in the greater London hospitals in 1971. Thorax 1975;30:300-5.
- Hetzel MR, Clark TJ, Braithwaite MA. Asthma: analysis of sudden death and ventilatory arrests in hospital. BMJ 1977;1:808-11.
- Pincus DJ, Beam WR, Martin RJ. Chronobiology and chronotherapy of asthma. Clin Chest Med 1995;16(4):699-713.
- Clark TJ, Hetzel MR. Diurnal variation of asthma. Br J Dis Chest 1977;71(2):87-92.
- Kraft M, Martin RJ, Wilson S, Djukanovic R, Holgate S. Lymphocyte and eosinophil influx into alveolar tissue in nocturnal asthma. Am J Respir Crit Care Med 1999(1);159:228-34.
- Bella V, Bonamlo A, Cibella F. Urinary leukotriene E4 in the assessment of nocturnal asthma. J Allergy Clin Immunol 1996;97:735.
- Szeffler SJ, Ando R, Cicutto LC. Plasma histamine, epinephrine, cortisol and leukocyte beta-adrenergic receptors in nocturnal asthma. Clin Pharmacol Ther 1991;49:59.
- d'Ambrosio CM, Mohsenin V. Sleep in asthma. Clin Chest Med 1998;19:127.
- Chen WY, Horton DJ. Airway obstruction in asthmatics induced by body cooling. Scan J Respir Dis 1978;59:13.
- Chan CS, Woolcock AJ, Sullivan CE. Nocturnal asthma: role of snoring and obstructive sleep apnea. Am Rev Respir Dis 1988;137:1502.
- Martin RJ, Pak J. Nasal CPAP in nonapneic nocturnal asthma. Chest 1991;100:1024-7.
- Sociedade Brasileira de Pneumologia e Tisiologia. IV Diretrizes Brasileiras para o Manejo da Asma. J Bras Pneumol 2006;32(supl. 7):S447-S74.
- Jarjour NN, Lacouture PG, Busse WW. Theophylline inhibits the late asthmatic response to nighttime antigen challenge in patients with mild atopic asthma. Ann Allergy Asthma Immunol 1998;81:231-6.
- Pincus DJ. Chronotherapy of asthma with inhaled steroids: the effect of dosage timing on drug efficacy. J Allergy Clin Immunol 1995;95:1172-8.

Artigo Asma

Asma e gravidez.
Asthma and pregnancy.

Mario Roberto de Oliveira¹.

RESUMO

A asma brônquica é a doença crônica mais comum da gravidez, acometendo, em média, 8% das gestantes. O escasso entendimento da doença demonstrado pelas pacientes e o receio quanto aos possíveis efeitos colaterais dos medicamentos utilizados para seu controle acabam gerando dúvidas e ansiedades, que são exteriorizadas nas consultas aos pneumologistas. Por isso, esses profissionais devem, já na primeira avaliação, fornecer as informações necessárias sobre a doença e seu impacto na gravidez, com o objetivo de tranquilizar a gestante e informar sobre a importância do controle e da otimização do tratamento para evitar complicações materno-fetais. Os conhecimentos atuais sobre as diversas drogas utilizadas no tratamento da asma, principalmente as empregadas por via inalatória, como os corticosteróides inalatórios e os β_2 -agonistas de curta e de longa duração, nos fornecem as evidências de segurança para sua utilização.

O controle dos sintomas, a preservação da normalidade da função pulmonar materna, a segurança do parto e a saúde do feto são os objetivos principais do tratamento.

A asma deve ser tratada como se a paciente não estivesse grávida e a gravidez acompanhada como se ela não fosse asmática, porém com algumas considerações especiais que serão referidas no texto.

Descritores: asma na gravidez, corticosteróide inalatório, asma.

ABSTRACT

Asthma is the most common chronic illness of the pregnancy and is present, on average, in 8% of the pregnant women. The limited understanding of the illness demonstrated by the patients and the distrust on possible collateral effects of medicines used for its control, generates doubts and anxieties, which are manifested during their consultations with pneumologists. Because of that they must, already in the first evaluation, supply them with the necessary information about the illness and its impact in pregnancy. The purpose of this approach is to tranquilize the pregnant and inform her about the importance of control and treatment optimization to prevent complications to mother and fetus. Current knowledge on the diverse drugs used in asthma's treatment, mainly the employed by inhalatory way, as inhaled corticosteroids (CI) and β_2 -agonists of short and long-duration, provides us with secure evidences to use them.

Control of the symptoms, preservation of mother normal pulmonary function, security of childbirth and the fetus's health are the main objectives of the treatment.

The asthma must be treated as if the patient was not pregnant and the pregnancy followed as if she was not asthmatic, however with some special considerations that will be related in the text.

Keywords: asthma in pregnancy, inhalatory corticosteroid, asthma.

1. Vice-presidente da Capital e Baixada da SOPTERJ; Chefe do Serviço de Clínica Médica do Hospital de Jacarepaguá – Ministério da Saúde; Coordenador e Preceptor da Residência Médica em Clínica Médica do Hospital de Jacarepaguá – Ministério da Saúde. O autor não tem conflito de interesses com o teor deste manuscrito.

Endereço para correspondência: Mario Roberto de Oliveira. Av. Presidente Kennedy, 1555, sala 307, Centro, Duque de Caxias, RJ, CEP 25010-009, Tel.: 55 (21) 2671 2278 e 2772 7232, e-mail: mrusso@gbl.com.br e mariordeoliveira@gmail.com.

INTRODUÇÃO

Freqüentemente atendemos gestantes portadoras de asma brônquica que demonstram conhecimentos limitados ou nenhum conhecimento sobre asma ou seu tratamento.

A asma é a doença crônica mais comum da gravidez, atingindo 3,4% a 12,4% das gestantes¹ e pode levar a um aumento significativo da morbidade, tanto para a mãe, quanto para o feto. Por outro lado, a gravidez pode também interferir no controle e na severidade da asma.²

O documento GINA (*Global Initiative for Asthma*)³ propõe uma nova classificação para a asma, baseada no

nível de controle da doença, subdividindo-a em asma controlada, parcialmente controlada e não controlada (Quadro 1). A classificação anteriormente usada, que subdividia a asma em intermitente e persistente leve, moderada e severa, baseada na freqüência dos sintomas e na variabilidade da função pulmonar, embora útil na avaliação inicial dos pacientes para tomada de decisão do tratamento a ser instituído, não é mais recomendada. Isto porque a severidade da asma pode mudar com o tratamento no decorrer do tempo, necessitando de ajustes das drogas empregadas, diminuindo ou intensificando o tratamento (Quadros 2, 3 e 4).

Quadro 1 - Níveis de Controle da Asma (GINA)

Características	Controlada	Parcialmente controlada	Não controlada
Sintomas diurnos	Nenhum (≤ 2/semana)	Mais que 2 vezes por semana	Presença de três ou mais características de asma parcialmente controlada em qualquer semana
Limitação de atividades	Nenhuma	Alguma	
Sint./despertares noturnos	Nenhum	Algum	
Necessidade de medicação / alívio	Nenhuma (≤ 2/semana)	Mais que 2 vezes por semana	
Função Pulmonar (PEF ou VEF1)	Normal	< 80% do predito ou melhor valor pessoal	
Exacerbações	Nenhuma	Uma ou mais por ano	Uma em qualquer semana

Quadro 2 - Manejo baseado no controle (GINA)

Nível de Controle	Ação Terapêutica
Controlada	Manter controle com a menor etapa possível
Parcialmente controlada	Considerar avanço na etapa para obter controle
Não controlada	Avançar na etapa até controlar
Exacerbação	Tratar como exacerbação

Quadro 3

←←←←←←		Diminui	Aumenta	→→→→→→	
Etapa 1	Etapa 2	Etapa 3	Etapa 4	Etapa 5	
Controle do ambiente e educação em asma					
β ₂ -agonista de ação rápida, de resgate					
Opções de Controle	Selecionar um	Selecionar um	Adicionar um ou mais	Adicionar um ou ambos	
	CI - baixa dose	CI baixa dose + LABA	CI média / alta dose + LABA	CO em dose baixa	
	Antagonista do Leucotrieno	CI média ou alta dose	Antagonista do Leucotrieno	Tratamento Anti-IgE	
		CI baixa dose + Antagonista do Leucotrieno	Teofilina de liberação lenta		
	CI baixa dose + Teofilina de liberação lenta				

CI = corticóide inalatório

LABA = β₂-agonista de longa ação

Mulheres grávidas com asma moderada a severa tendem a deteriorar sua condição respiratória basal e a apresentar maior número de exacerbações. Já a asma leve a moderada, quando adequadamente controlada, tende a transcorrer sem complicações, tanto para a gestante quanto para o feto. A asma severa e a asma não controlada podem estar associadas a mor-

te fetal, parto pré-termo e prematuridade fetal, baixo peso ao nascer, pré-eclâmpsia, hipertensão arterial gestacional, hiperemese gravídica, toxemia, diabetes gestacional, hemorragias anti e pós parto, aumento nas indicações de cesarianas, aumento da mortalidade peri-natal, retardo no crescimento intra-uterino, baixo peso ao nascer, hipóxia neonatal e permanên-

cia hospitalar prolongada.^{4,5} Por outro lado, se a asma estiver adequadamente tratada e bem controlada, a incidência de complicações não é significativamente diferente das gestantes não asmáticas, o que enfatiza a importância da otimização do tratamento.

Os principais objetivos do tratamento da asma são conseguir e manter o controle clínico, preservar a normalidade da função pulmonar da mãe, a segurança do parto e a saúde do feto. As exacerbações ou a falta de controle da asma são muito mais prejudiciais à mãe e ao feto do que o tratamento medicamentoso habitualmente empregado. A abordagem medicamentosa da gestante asmática é semelhante àquela das pacientes não grávidas e diversos estudos tem demonstrado que corticosteróides inalatórios (CI) e β_2 -agonistas não estão associados com aumento da incidência de anormalidades fetais. Os CI devem ser usados para prevenir exacerbações na asma persistente da gestante e as exacerbações devem ser tratadas pronta e agressivamente para evitar hipóxia fetal.

O bom controle da gestação e da asma são conseguidos com os cuidados obstétricos, além da individualização da terapêutica, da monitorização dos sintomas,

da educação da gestante asmática para reconhecimento das crises o mais precocemente possível e da renovação permanente de sua confiança nos resultados futuros. Uma boa relação médico-paciente é fundamental.

Algumas medicações usadas por indicações obstétricas devem ser evitadas em gestantes asmáticas, pela possibilidade de desencadearem broncoespasmo, como a prostaglandina F_{2- α} , ergonovina e anti-inflamatórios não esteróides (em pacientes sensíveis). Para indução do parto a ocitocina é a droga de escolha.⁶

Mudanças fisiológicas na gravidez

Existem mudanças fisiológicas na gravidez, que são decorrentes de alterações hormonais.² Os níveis de progesterona, o estradiol e cortisol aumentam e determinam aumento da ventilação minuto e diminuição da resistência vascular pulmonar. Também afetam a responsividade dos receptores β_2 -adrenérgicos e a inflamação das vias aéreas. A progesterona reduz a responsividade do β -receptor adrenérgico e aumenta a inflamação. Há redução da capacidade residual funcional, do volume residual e aumento na capacidade inspiratória, mas o volume expiratório forçado no 1º segun-

Quadro 4 - Abordagem por etapas na asma durante a gravidez - Recomendações do NAEPP

Etapa	Sintomas		Medicação diária para controle
	Dia Noite	PEF ou VEF ₁ Variabilidade do PEF	
4	Contínuos Frequentes	≤ 60% > 30%	Tratamento: CI altas doses + LABA + CO se necessário (tentar reduzir o CO e manter controle com CI em altas doses) Alternativa CI altas doses + Teofilina de liberação lenta para concentração sérica de 5 – 12 µg/mL-1
3	Diários > 1 noite/semana	> 60 - < 80% > 30%	Tratamento CI em dose média ou CI baixa dose + LABA (se necessário CI média dose + LABA) Alternativa CI baixa dose + teofilina ou antagonista do receptor dos leucotrienos (se necessário: CI média dose + teofilina ou antagonista do leucotrieno)
2	> 2 dias/sem e < 1 x dia > 2 noites / mês	> 80% 20 – 30%	Tratamento: CI em baixa dose Alternativa (lista alfabética) cromolin, antagonista do receptor do leucotrieno, teofilina de liberação lenta para concentração sérica de 5 – 12 µg/mL-1
1	< 2 dias/semana > 2 noites / mês	> 80% < 20%	Não é necessário medicação de uso diário (apenas medicação de alívio). Podem ocorrer exacerbações severas, intercaladas com períodos sem sintomas e função pulmonar normal, que devem ser tratadas com cursos de corticóide sistêmico.

Alívio rápido: Broncodilatador de ação curta: 2-4 puffs quando necessário para tratamento sintomático.
Uso de β_2 -agonista inalatório de curta ação > 2 vezes por semana na asma intermitente (diariamente ou aumento do uso na asma persistente) pode indicar a necessidade de iniciar (aumentar) tratamento de manutenção para controle da asma.
Durante exacerbações, a intensidade do tratamento dependerá da severidade da exacerbação.
Curso de corticóide sistêmico pode ser necessário.

De acordo com Canadian Medical Association: Budesonida (BUD) em baixa dose <400 µg ou Beclometasona (BDP) <500 µg; BUD dose média de 400-800 µg ou BDP 500 – 1000 µg; BUD dose alta >800 µg ou BDP >1000 µg; de acordo com NAEPP: BUD em baixa dose <600 µg; BUD dose média de 600-1200 µg; BUD dose alta >1200 µg; CI – corticóide inalatório; CO – corticóide oral; LABA - β_2 -agonista de longa ação.

do (VEF₁) e a capacidade vital (CV) estão preservados. Alterações no VEF₁, na relação VEF₁/CVF ou nos índices de fluxo devem alertar o médico para patologias respiratórias. Com o aumento da ventilação minuto de 20 a 40% a PaO₂ eleva-se a 100 a 105 mmHg, a PaCO₂ cai a 32-34 mmHg e o pH do sangue arterial é mantido pelo aumento na excreção renal do bicarbonato.

Efeitos da gravidez na asma

O curso da asma durante a gravidez é variável. A asma pode permanecer inalterada, melhorar ou piorar, retornando ao estado pré-gravidez dentro de três meses após o parto.⁷ Várias revisões mostram que a asma severa está associada a uma deterioração e piora durante a gravidez, enquanto a asma leve a uma melhora. As modificações da asma nas gestações subseqüentes costumam ser semelhantes às das gestações anteriores. As exacerbações são mais freqüentes no início do terceiro trimestre da gravidez e não diferem das não grávidas em relação a severidade ou duração das crises. Porém as gestantes são tratadas, equivocadamente, de forma menos agressiva com corticosteróides e têm uma chance três vezes maior de sofrerem nova exacerbação em 2 semanas.⁸ A monitorização da função pulmonar, seja por medida do Pico de Fluxo Expiratório ou do VEF₁ por espirometria, é fundamental, já que 10% das gestantes asmáticas que referem melhora ainda experimentam exacerbação requerendo visita a serviço de emergência.

Efeitos da asma sobre o feto

Sabemos que o sangue fetal, após ser oxigenado na placenta, tem uma PaO₂ extremamente baixa, em torno de 29 a 37 mmHg. Diversos mecanismos são usados pelo feto para tolerar essa baixa oxigenação, entre eles: alta concentração de hemoglobina fetal, desvio na curva de saturação da oxi-hemoglobina, que favorece a liberação do O₂ para o feto e alto débito cardíaco fetal com distribuição preferencial aos órgãos vitais como o cérebro e o coração. Um estudo em animais (ovelhas) mostrou que, quando a saturação arterial de O₂ (SaO₂) materna cai de 98% para 58%, a SaO₂ fetal cai de 62% para 27%.⁹ Em exacerbações agudas da asma, pode haver queda da PaO₂ e os mecanismos compensatórios tenderão a distribuir os fluxos para os órgãos vitais maternos, à custa de diminuição do fluxo sanguíneo uterino, com queda da oxigenação fetal. Portanto, sofrimento fetal pode ocorrer mesmo na ausência de hipóxia ou hipotensão maternas.

Manejo terapêutico da asma na gravidez

Os objetivos do tratamento centralizam o bem estar da mãe e do feto e visam controlar os sintomas diurnos e noturnos, manter a função pulmonar normal ou o melhor possível, manter um nível de atividades normal, prevenir as exacerbações, controlar os gatilhos, evitar efeitos adversos dos medicamentos e assegurar uma maturação fetal normal. O sucesso do manejo depende principalmente da correta avaliação da gravidade, do diagnóstico precoce e do controle das exacerbações, do tratamento medicamentoso individualizado e ajustado de acordo com as necessidades das pacientes, seguindo as recomendações dos *guidelines* (Quadro 5).

A gravidade, o controle e a resposta ao tratamento são avaliados pelos sintomas, por medidas objetivas espirométricas simples, como o pico de fluxo expiratório e o VEF₁ e pela saturação arterial de O₂, que deve ser sempre mantida acima dos 95%, para evitar hipóxia e sofrimento fetais. É importante integrar os cuidados da asma com os obstétricos, especialmente nos casos de asma severa ou gravidez complicada. Cabe ressaltar que o tratamento da asma na gravidez deve ser igual ao tratamento das pacientes não-grávidas;¹⁰ entretanto, ao escolhermos quaisquer drogas para uso na gravidez, devemos pesar os benefícios do uso contra os riscos potenciais para a mãe e o feto.

O FDA (Food and Drug Administration) classifica as drogas usadas na gravidez em categorias A,B,C,D e X (Quadro 1), de acordo com a segurança baseada em estudos em animais e em seres humanos. As drogas da categoria X são contra-indicadas na gravidez. A maioria dos medicamentos usados no tratamento da asma é classificada como B ou C. Lembramos que não há maior risco para a gestante asmática e para o feto do que a asma não controlada e isso deve ser enfatizado para a paciente. Do mesmo modo, devemos informar às pacientes que a maioria das medicações utilizadas, principalmente os CI e os β₂-agonistas de curta duração não mostraram, em vários estudos, associação com aumento de incidência de anormalidades fetais.

Medicamentos usados no tratamento da asma na gravidez

Grandes estudos não mostraram risco associado ao uso de β₂-agonistas seletivos^{11,12} e são considerados seguros para uso na gravidez (Quadro 6).

Quadro 5 - Classificação de drogas utilizadas na gravidez de acordo com o FDA

A	Estudos controlados evidenciam ausência de risco. Estudos em animais sem evidências para teratogenicidade e estudos em mulheres grávidas não demonstraram risco para o feto.
B	Sem evidência de risco em humanos. Ou os estudos em animais são negativos, porém sem que hajam estudos adequados em humanos, ou os achados em animais demonstram risco, mas não em humanos.
C	O risco não pode ser descartado. Faltam estudos em humanos e estudos em animais ou são positivos para risco fetal, ou os estudos ainda são insuficientes. Todavia, os benefícios podem justificar os riscos potenciais.
D	Evidências positivas de risco. Dados de investigação ou pós-comercialização mostram risco para o feto. Entretanto, benefícios potenciais podem ser mais importantes que os riscos.
X	Contra-indicado na gravidez. Estudos em animais ou humanos, ou investigações ou relatos pós-comercialização comprovaram risco fetal, que formalmente é maior que o possível benefício do uso da droga.

Quadro 6 - Classificação do FDA para drogas utilizadas para tratamento da asma na gravidez

Drogas / Classificação FDA			
Beta-agonistas		Corticóides inalatórios:	Metilxantinas:
Salbutamol	C	Beclometasona	C
Bitolterol	C	Budesonida	B
Adrenalina	C	Flunisolida	C
Metaproterenol	C	Fluticasona	C
Formoterol	C	Triancinolona	C
Terbutalina	B	Corticóide oral:	
Formoterol	C	Prednisona	B
		Prednisolona	C
		Descongestionante:	
		Pseudoefedrina	C
		Anticolinérgicos:	
		Tiotrópio	C
		Ipratrópio	B
		Cromonas:	
		Cromoglicato dissódico	B
		Nedocromil sódico	B
		Anti-leucotrienos:	
		Zafirlucaste	B
		Montelucaste	B
		Zileuton	C
		Anti-histamínicos:	
		Astemizol	C
		Loratadina	B
		Cetirizina	B
		Clorfeniramina	B
		Fexofenadina	C

A terbutalina é classificada como B e os outros β_2 -agonistas como C, pelo FDA. Salbutamol é o mais usado e recomendado pelo *guideline* NAEPP. Há poucos dados sobre os β_2 -agonistas de longa duração, porém não há evidência de risco e podem ser usados na asma moderada e grave, associados aos corticóides inalatórios. A adrenalina não é recomendada na gravidez pois causa vasoconstrição uterina e reduz o fluxo sanguíneo útero-placentário. Os β_2 -agonistas sistêmicos raramente são usados e podem causar taquicardia, tremores e hiperglicemia, além de inibirem a contração uterina e seu uso não é recomendado próximo ao parto. Os corticóides inalatórios são os medicamentos mais importantes no controle da asma, classificados como C pelo FDA e podem ser usados na gravidez com segurança, pois vários estudos não mostraram riscos para o feto.¹²⁻¹⁴ Budesonida é o único CI classificado como B, na avaliação do FDA, e seu uso é recomendado pelos *guidelines*. Existem poucos dados a respeito de outros CI, mas não há evidência de risco, em qualquer estudo. Daí recomenda-se que se a gestante estiver com sua asma controlada por outro CI, que não a budesonida, não há indicação para mudança do tratamento.

Diversos estudos mostraram que os corticóides orais (CO) são necessários para controle de asma severa e de exacerbações de asma,⁸ condições de risco para a mãe e para o feto. Devem ser usados prontamente, sempre que indicado, em doses adequadas e não devem ser temidos, pois os benefícios superam os riscos nestas condições. São descritos efeitos adversos com os CO, como lábio leporino e fenda palatina, quando empregados no primeiro trimestre da gravidez (na população geral a incidência é de 0,1% e na gestante recebendo CO é 0,3%), além de baixo peso e prematuridade.¹⁵

Os cromoglicatos, considerados seguros (categoria B) para uso na gravidez, não são recomendados como tratamento de primeira linha.

As metilxantinas, teofilina e aminofilina, são consideradas drogas seguras na gravidez, mas não se constituem no tratamento de escolha.¹⁰ Podem inibir contrações uterinas e causar taquicardia e irritabilidade no feto. Se utilizadas, seu nível sérico deve ser controlado e mantido baixo durante a gravidez, entre 5-12 mg/mL.

Os agentes anticolinérgicos não são medicações de escolha para tratamento da asma e há poucas informações na literatura sobre seu uso em gestantes humanas. O ipratrópio, classificado como categoria B₃ é considerado seguro para uso na gravidez, quando necessário.

Os antagonistas dos leucotrienos são classificados como B pelo FDA. Em virtude de seus dados em humanos serem limitados, embora estudos em animais não mostrarem riscos, não são ainda recomendados como tratamento de primeira linha. O *guideline* da BTS recomenda que não sejam iniciados durante a gravidez, mas que podem ser continuados se tiverem demonstrado melhora significativa do controle da asma por seu uso.

O omalizumabe, um anticorpo anti-Imunoglobulina E, é classificado como categoria B pelo FDA, mas ainda não é referido nos *guidelines* NAEPP e BTS sobre asma na gravidez. Estudos em animais não mostraram efeitos teratogênicos e há poucos dados em humanos. Por ser droga introduzida recentemente, deve ser usada com cautela e sob acompanhamento estrito durante toda a gestação.

Os anti-histamínicos, frequentemente usados para tratar sintomas de vias aéreas superiores, não tiveram nenhum risco demonstrado. As drogas preferidas são a cetirizina e a loratadina.

Antibióticos podem ser necessários para tratamento das exacerbações infecciosas e a amoxicilina, a eritromicina (categoria B) e a claritromicina (categoria C) são as mais recomendadas. As cefalosporinas também podem ser utilizadas.

Amamentação e asma

A amamentação deve ser encorajada, mesmo naquelas pacientes em uso de CI, β_2 -agonistas inalatórios, CO ou teofilinas. Cerca de 2% da dose materna de quase todos os medicamentos é eliminada no leite, que corresponde a uma dose muito menor de medicação na amamentação que aquela que recebiam na vida intra-uterina. Além disso, a amamentação reduz o risco de atopia no recém-nato. Todas as preparações inalatórias, corticóides orais e metilxantinas são seguras na amamentação.¹⁶

Conclusões

A asma brônquica é a doença crônica mais prevalente na gravidez e deve ser tratada nos mesmos moldes das pacientes não grávidas, como preconizados pelos diversos *guidelines*. A segurança das drogas é bastante conhecida e traz tranquilidade, tanto para o médico quanto para a paciente, e isto deve ser enfatizado já na primeira consulta. Não há porque temer o uso de CI, β_2 -agonistas de curta ou longa duração, metilxantinas e mesmo os corticóides orais, por vezes necessários nas exacerbações.

Estas sim devem ser reconhecidas precocemente e tratadas pronta e adequadamente, para preservar a função pulmonar materna e a oxigenação do feto. Da mesma forma, a otimização e o controle total dos sintomas devem ser perseguidos, pois seriam a garantia de sucesso na gravidez, com nascimento de uma criança saudável. O controle obstétrico, a terapêutica individualizada, o reconhecimento de sinais de alerta das crises e o bom relacionamento médico-paciente também são fundamentais para os bons resultados futuros.

REFERÊNCIAS

1. Rey E, Boulet LP. Asthma in pregnancy. *BMJ* 2007;334:582-85.
 2. Gaga M, Oikonomidou E, Zervas E, Papageorgiou-Georgatou N. Asthma and pregnancy: interactions and management. *Breathe* mar/2007;Vol 3;Nº 3.
 3. Global Initiative for asthma (GINA). Global strategy for asthma management and prevention. NHLBI/WHO Report. Bethesda, National Institutes of Health, National Heart, Lung and Blood Institute. NIH Publication: 02-3659. Update 2007.
 4. Demissie K, Breckenridge MB, Rhoads GG. Infant and maternal outcomes in the pregnancies of asthmatic women. *Am J Respir Crit Care Med* 1998;158:1091-95.
 5. Schatz M, Zeiger RS, Hoffman CP, et al. Perinatal outcomes in the pregnancies of asthmatic women: a prospective controlled analysis. *Am J Respir Crit Care Med* 1995;151:1170-74.
 6. IV Diretrizes Brasileiras para o Manejo da Asma – 2006. *J Bras Pneumol* 2006; 32(Supl 7):S447-74.
 7. Beecroft N, Cochrane GM, Milburn HJ. Effect of sex of fetus on asthma during pregnancy: blind prospective study. *BMJ* 1998;317:856-57.
 8. Cydulka RK, Emerman CL, Schreiber D, Molander KH, Woodruff R, Camargo Jr CA. Acute asthma among pregnant women presenting to the emergency department. *Am J Respir Crit Care Med* 1999;160:887-92.
 9. Jellyman JK, Gardner DS, Edwards CM, Fowden AL, Giussani DA. Fetal cardiovascular, metabolic and endocrine responses to acute hypoxaemia during and following maternal treatment with dexamethasone in sheep. *J Physiol* 2005;567:673-88.
 10. NAEPP expert panel report. Managing asthma during pregnancy: recommendations for pharmacologic treatment - 2004 update. *J Allergy Clin Immunol* 2005;115:34-46.
 11. Murphy VE, Gibson PG, Talbot PI, Kessel CG, Clifton VL. Asthma self-management skills and the use of asthma education during pregnancy. *Eur Respir J* 2005;26:435-41.
 12. Wendel PJ, Ramin SM, Barnett-Hamm C, Rowe TF, Cunningham FG. Asthma treatment in pregnancy: a randomized controlled study. *Am J Obstet Gynecol* 1996;175:150-54.
 13. Kallen B, Rydhstroem H, Aberg A. Congenital malformations after the use of inhaled budesonide in early pregnancy. *Obstet Gynecol* 1999; 93: 392-395.
 14. Namazy J, Schatz M, Long L, et al. Use of inhaled steroids by pregnant asthmatic women does not reduce intrauterine growth. *J Allergy Clin Immunol* 2004;113:427-32.
 15. Park-Wyllie L, Mazzotta P, Pastuszak A, et al. Birth defects after maternal exposure to corticosteroids: prospective cohort study and meta-analysis of epidemiological studies. *Teratology* 2000;62:385-92.
 16. Nelson-Piercy C. Asthma in pregnancy. *Thorax* 2001;56:325-28
- Murphy VE, Gibson PG, Smith R, Clifton VL. Asthma during pregnancy: mechanisms and treatment implications. *Eur Respir J* 2005;25:731-50.
- Bracken MB, Triche EW, Belanger K, Saftlas A, Beckett WS, Leaderer BP. Asthma symptoms, severity, and drug therapy: a prospective study of effects on 2205 pregnancies. *Obstet Gynecol* 2003;102:739-52.
- Tata LJ, Lewis SA, McKeever TM, Smith CJP, Doyle P, Smeeth L, West J, Hubbard RB. A comprehensive analysis of adverse obstetric and pediatric complications in women with asthma. *Am J Respir Crit Care Med* 2007;175:991-97.
- Barnes PJ, Pedersen S, Busse WW. Efficacy and Safety of Inhaled Corticosteroids. *Am J Respir Crit Care Med* 1998;157:S1-53.

OUTRAS LEITURAS RECOMENDADAS

Artigo Asma

Asma relacionada ao trabalho.

Work-related asthma.

Agnaldo José Lopes¹, Pierre d'Almeida Telles Filho², José Manoel Jansen³.

RESUMO

A asma relacionada ao trabalho é uma das principais doenças respiratórias ocupacionais em termos de prevalência. Sua fisiopatologia pode ter bases imunológicas ou não-imunológicas, podendo ser causada por, aproximadamente, 250 agentes distintos. Entretanto, com a introdução de milhares de novos agentes químicos dentro do ambiente de trabalho, a cada ano, a lista de agentes responsáveis pela doença, provavelmente continuará a aumentar. Antes de se definir o diagnóstico de asma relacionada ao trabalho, é necessário encontrar evidência fisiológica convincente para demonstrar a relação causa-efeito.

Descritores: doenças ocupacionais; condições de trabalho; exposição ocupacional.

ABSTRACT

Work-related asthma is one of the principal occupational respiratory diseases in terms of prevalence. The disease may have an immunologic or nonimmunologic basis and may be caused by approximately 250 distinct agents. However with the introduction of thousands of new chemicals into workplaces each year, the list of responsible agents by disease is likely to continue to grow. Convincing physiologic evidence that demonstrates a cause-and-effect relationship must be obtained before a definitive diagnosis of work-related asthma is made.

Keywords: occupational diseases; working conditions; occupational exposure.

INTRODUÇÃO

Os pulmões estão amplamente expostos ao ar do ambiente, através de cerca de 75 metros quadrados de superfície alveolar e 500 metros quadrados de superfície brônquica. A cada movimento respiratório, várias centenas de mililitros de ar transitam entre o ar atmosférico e os alvéolos, possibilitando-se que partículas, gases e microrganismos possam atingir as vias aéreas. Assim, são numerosas as situações em que o ambiente de trabalho pode causar danos ao sistema respiratório, não se conseguindo ainda reconhecê-las adequadamente, na sua plenitude.

Atualmente, a asma relacionada ao trabalho (ART) é a doença respiratória associada ao trabalho de maior prevalência em países desenvolvidos, afetando preferencialmente adultos jovens, em idade produtiva, com importantes implicações socioeconômicas. Até o momento, cerca de 250 diferentes agentes já foram relatados como potenciais desencadeantes de ART. A quase totalidade destes não foi confirmada por testes de broncoprovocação específica, sendo inferido seu papel como desencadeante a partir de questionários e provas funcionais; desta forma, justifica-se a investigação de ART sempre

1. Chefe do Setor de Provas de Função Respiratória do Hospital Universitário Pedro Ernesto da Universidade do Estado do Rio de Janeiro.

2. Médico pneumologista. Chefe do Serviço de Medicina Interna do Hospital Evangélico do Rio de Janeiro.

3. Professor titular da Disciplina de Pneumologia da Faculdade de Ciências Médicas da Universidade do Estado do Rio de Janeiro. Membro titular da Academia Nacional de Medicina. Trabalho realizado na Disciplina de Pneumologia da Faculdade de Ciências Médicas da Universidade do Estado do Rio de Janeiro. Não existe conflito de interesse.

que ocorrer o aparecimento de asma na idade adulta ou agravamento de asma pré-existente, e o indivíduo atuar em uma ocupação na qual existam potenciais desencadeantes da doença.¹

DEFINIÇÃO E CLASSIFICAÇÃO

A ART pode ser dividida em duas categorias: a asma causada pelo trabalho (asma ocupacional – AO, propriamente dita) e aquela agravada pelo trabalho.²

A definição mais citada de AO é "obstrução reversível ao fluxo aéreo e/ou hiper-reatividade brônquica (HRB) devida a causas e condições atribuíveis a um determinado ambiente de trabalho, e não a estímulos externos".³ Esta pode ser subdividida em AO imunológica e AO não-imunológica (ou tóxica).² Casos de síndrome de disfunção reativa de vias aéreas, mais conhecidas como *reactive airways dysfunction syndrome* – RADS, são considerados, por alguns autores, como de AO.² Todavia, não está claro se esta síndrome representa uma variante da asma clássica ou representa uma entidade clínica distinta, uma vez que sua ocorrência fora do ambiente ocupacional é freqüente.^{4,5}

Já a asma agravada pelo trabalho é aquela que ocorre em indivíduos com asma preexistente, que têm o quadro agravado por estímulos inespecíficos, quer químicos ou físicos.²

EPIDEMIOLOGIA

A ART vem sendo, crescentemente, reconhecida como causa de incapacidade para o trabalho, assim como tem havido aumento na sua incidência e prevalência. Acredita-se que esse aumento esteja relacionado aos processos de produção, uma vez que estes estão em constante reformulação, com a incorporação de novas substâncias químicas ao mercado. No Japão e nos Estados Unidos da América, estima-se que 15% dos adultos asmáticos têm AO.^{6,7} Na China, Xu & Christiani, um estudo transversal realizado em Pequim, observou 1,6% de prevalência, quando se tratava de exposição a poeiras, e 1,2%, para exposição a gases.⁸ No Brasil, não se conhecem, até o momento, dados exatos sobre a prevalência de AO. Em um estudo recente, realizado no Município de São Paulo, calculou-se a incidência em 17/100.000 de trabalhadores registrados, uma provável subestimativa da incidência real.⁹

A freqüência da AO também depende da natureza do agente sensibilizante, da sua concentração no ambiente e das condições de trabalho, incluindo o uso ou não de práticas de higiene industrial e a aderência aos procedimentos de segurança. Nos diferentes setores industriais, a freqüência de AO varia de alta a poucos casos relatados; assim, enquanto a prevalência é de 7-9% entre os padeiros e de 1-10% entre os que trabalham com isocianatos, esta é de até 50-66% nos que trabalham com enzimas proteolíticas.⁴

Do ponto de vista genético, os indivíduos atópicos apresentam maior risco de desenvolverem AO, talvez por apresentarem, freqüentemente, hiper-reatividade brônquica. Também, pelo fato dos fumantes possuírem maior risco do desenvolvimento de asma por agentes que induzem a formação de IgE, se incrimina o tabaco como fator predisponente ou agravante para o aparecimento de AO.^{10,11}

AGENTES E MECANISMOS FISIOPATOLÓGICOS

Os agentes desencadeantes podem ser de alto ou baixo peso molecular (menor que 1000 daltons). Os primeiros geralmente são proteínas de origem animal, vegetal, bactérias ou fungos, incluindo aí alérgenos de derivados animais, frutos do mar, cereais, gomas e enzimas proteolíticas. Já os de baixo peso molecular são comumente produtos químicos de uso industrial, dentre os quais se destacam: isocianatos (os utilizados na fabricação de tintas, plásticos e solventes, sendo os mais comuns), anidridos ácidos, colofônio, amins, corantes, formaldeído, glutaraldeído, persulfato e acrilato.¹²

A ART pode ser induzida por mecanismos imunológicos (*asma com latência*) ou não-imunológicos (*asma sem latência*).²

Mecanismos imunológicos:

Caracterizam-se pela indução de ART, após um período de latência entre a primeira exposição e o aparecimento dos sintomas, que pode ser meses (animais de laboratório, sais de platina) ou anos (isocianatos), antes das manifestações clínicas se desenvolverem. A maioria dos agentes de alto peso molecular induzem asma por produção de anticorpos IgE específicos; entretanto, algumas substâncias de baixo peso molecular agem como haptenos e induzem anticorpos IgE específicos por ligação com proteínas corporais. Além da hipersensibilidade imediata mediada por IgE e da hipersensibilidade retardada, outros mecanismos imunológicos são descritos como passíveis de ocorrerem, concomitantemente, incluindo a formação de anticorpos IgG específicos e o aumento da secreção de interleucina 8 e de linfócitos T ativados.⁵

Mecanismos não-imunológicos:

Caracterizam-se pela indução de AO após a exposição à irritantes, levando ao quadro conhecido como síndrome de disfunção reativa de vias aéreas (RADS). Os critérios diagnósticos¹³ são assim definidos: 1) ausência de sintomas respiratórios prévios; 2) início dos sintomas dentro de 24 horas após uma exposição única e específica, com persistência dos mesmos por um mínimo de três meses; 3) exposição à concentração muito elevada de irritantes (óxido de enxofre, ozônio, ácido hipoclorídrico, amônia). Nestes casos, a ativação principal seria pela lesão de terminações nervosas, via reflexos axônicos, constituindo uma modalidade diferente de inflamação brônquica; simultaneamente, o irritante poderia começar a estimular o remodelamento linfoproliferativo por meio de fatores de crescimento,

como o fator de crescimento derivado das plaquetas (PDGF) e o fator de crescimento transformante- β (TGF- β), o que poderia exigir expressão genética, possivelmente p53.¹⁴

DIAGNÓSTICO

A caracterização da ART deve incluir o diagnóstico de asma e o estabelecimento da relação com o trabalho, sendo que este último não implica, necessariamente, a descoberta do agente específico, pois, na maioria dos casos, a exposição é a múltiplos agentes. Os pacientes podem apresentar sintomas imediatamente após a exposição, especialmente quando se trata de agentes de alto peso molecular, ou ainda à noite ou de madrugada, mais comum em exposições a produtos químicos.

Na determinação donexo causal, são fundamentais as medidas objetivas capazes de comprovar que a deterioração funcional se segue à exposição ao agente suspeito. Para isto, devem ser realizados os testes de função pulmonar, dentre os quais se destacam:

Medidas seriadas do pico de fluxo expiratório (PFE):

É o melhor método de estabelecimento do nexo causal quando o paciente encontra-se no trabalho. Este é orientado a fazer medidas diárias, em geral quatro, sendo duas no período de trabalho, por cerca de três a quatro semanas (no mínimo oito dias trabalhando), e pelo menos uma semana afastado do trabalho. O ideal são duas semanas trabalhando e duas afastadas, pois às vezes é necessário mais tempo para o desaparecimento da obstrução brônquica. Dentre os inconvenientes para a realização das curvas de PFE, encontram-se a possibilidade de o paciente falsar os resultados e a impossibilidade de ser realizada naqueles que já deixaram o emprego, além da difícil conclusão quando a exposição é intermitente. Entretanto, a sua sensibilidade e especificidade, quando comparadas com o teste de broncoprovocação específico, é de 72% e 89%, respectivamente.¹⁵

Espirometria realizada antes e após a jornada de trabalho:

Não tem sensibilidade suficiente para se estabelecer relação entre asma e atividade, por não detectar reações tardias; porém, pode ser útil quando

o paciente revela sintomas imediatos ou durante a jornada de trabalho.²

Testes de broncoprovocação específicos:

São feitos inalando-se a substância suspeita. Apesar da difícil padronização, são considerados o padrão-ouro no diagnóstico de AO, devendo ser realizados em ambiente hospitalar, pois comportam grande risco de respostas graves. Tem algumas indicações específicas, como a determinação precisa de qual o agente implicado num complexo industrial e o diagnóstico de casos em que o indivíduo já deixou o emprego. Entretanto, testes com resultados falso-negativos podem ocorrer quando os indivíduos são testados com agentes errados, ou quando estiverem afastados da exposição por um longo período de tempo.^{2,16}

Os testes cutâneos e sorológicos inespecíficos, com o teste de puntura e a dosagem sérica da IgE total, podem ajudar em alguns casos, sendo limitados naqueles onde há suspeita de sensibilidade a alérgenos de alto peso molecular. Na suspeita do envolvimento de antígeno de baixo peso molecular, os estudos laboratoriais são ainda mais limitados. Já os testes específicos cutâneos e sorológicos indicam que houve sensibilização a determinado agente, porém não são indicadores definitivos da etiologia da AO.^{2,4}

TRATAMENTO E PROGNÓSTICO

O tratamento medicamentoso da ART é semelhante àquele realizado em pacientes com as demais formas de asma. A atitude mais importante no tratamento é remover o trabalhador do local de exposição. Entretanto, a maioria dos indivíduos com ART com latência não se recupera totalmente, mesmo após o afastamento do agente causal, e desenvolvem incapacidade permanente para a função relacionada. A persistência das manifestações clínicas após afastamento da exposição está relacionada a alguns fatores, incluindo: duração dos sintomas antes do diagnóstico; grau acentuado de HRB na ocasião do diagnóstico; função pulmonar basal anormal.^{2,17}

REFERÊNCIAS

1. Van Kamper V, Merget R, Baur X. Occupational airway sensitizers: an overview on the respective literature. *Am J Ind Med* 2000;38(2):164-218.
2. Fernandes ALG, Stelmach R, Algranti E. Asma ocupacional. *J Bras Pneumol* 2006;32(supl. 2):S45-S52.
3. Bernstein IL, Chan-Yeung M, Malo JL, Bernstein DI. Definition and classification of asthma. In: Bernstein IL, Chan-Yeung M, Malo JL, Bernstein DI, editors. *Asthma in the workplace*. 2nd ed. New York: Marcel Dekker; 1993. p. 1-4.
4. Viegas CAA. Asma ocupacional. *J Pneumol* 2001;supl.:S17-S19.
5. Beach JR. Immunologic versus toxicologic mechanisms in airway responses. *Occup Med* 2000;15:455-69.
6. Kobayashi S. Different aspects of occupational asthma in Japan. In: Frazier CA, editor. *Occupational asthma*. New York: Van Nostrand Reinhold; 1980. p. 229-44.
7. Weiss KB, Vagner DK. Asthma surveillance in the knowledge gaps. *Chest* 1990;98(suppl.):S179-S184.
8. Xu X, Christiani DC. Occupational exposure and physician diagnosis asthma. *Chest* 1993;104:1364-70.
9. Mendonça EM, Rosa E, Freitas JB, Freire JA, Algranti E, Silva RC, et al. Occupational asthma in the city of São Paulo cases diagnosed in the reference centers for worked's health and Fundacentro from January 1995 to March 1996. In: Chiyotani K, Hosoda Y, Aizawa Y, editors. *Advances in the prevention of occupational respiratory diseases*. Amsterdam: Elsevier Science; 1998. p. 445-51.
10. Van Schayck CP, Dompeling E, Van Herwaarden CLA. Interacting effects of atopy and bronchial hyperresponsiveness on the annual decline in lung function and the exacerbation rate of asthma. *Am Rev Respir Dis* 1991;144:1297-304.
11. Venables KM, Chan-Yeung M. Occupational asthma. *Lancet* 1997;349:1465-9.

12. Chan-Yeung M, Malo JL. Occupational asthma. *New Eng J Med* 1995;333(2):107-12.
13. Alberts WM, De Pico GA. Reactive airways dysfunction syndrome. *Chest* 1996;109:1618-26.
14. Weill H. The integration of epidemiology and fundamental biology in occupational lung disease. *Chest* 1996;109(suppl.):S2-S5.
15. Mendonça EM, Algranti E, Freitas JB, Rosa E, Santos Freire JA, Paula Santos UD, et al. Occupational asthma in the city of São Paulo, 1995-2000, with special reference to gender analysis. *Am J Ind Med* 2003;43(6):611-7.
16. Chan-Yeung M. Assessment of asthma in the workplace. ACCP consensus statement. American College of Chest Physicians. *Chest* 1995;108(4):1084-117.
17. Banks DE, Wang M. Occupational asthma: "the big picture". *Occup Med* 2000;15:335-57.

Artigo Asma

Asma na infância.

Childhood Asthma.

Clemax Couto Sant'Anna¹, Maria de Fátima B. Pombo March².

RESUMO

A asma é considerada uma doença infantil, uma vez que suas manifestações clínicas iniciam-se, em geral, na primeira infância. Porém, há ainda há muitas lacunas no conhecimento da doença na faixa pediátrica.

Os autores destacam aspectos epidemiológicos, diagnósticos e terapêuticos da asma infantil que diferem dos observados em adultos.

Descritores: asma; sibilância; criança.

ABSTRACT

Asthma is considered a childhood disease, because its clinical manifestations start in children under 5. However, there are still several gaps in pediatric knowledge of the disease.

The authors describe the epidemiological, diagnostic and therapeutic features of childhood asthma which differ from those observed among adults.

Keywords: asthma; wheezing; child.

INTRODUÇÃO

A asma, em geral, se inicia nos primeiros anos de vida e a intervenção terapêutica, neste período da vida, evitaria sua progressão. Vale ressaltar que a asma da criança e a do adulto não são necessariamente a mesma doença, o que constitui um desafio para os pediatras quanto à orientação, tratamento e acompanhamento da criança asmática. Além disso, a maioria dos estudos sobre fisiopatologia, terapêutica e evolução da doença foram, ou ainda são, realizados apenas em adultos.¹ A pediatria é, portanto, um terreno fértil para o estudo da asma.

EPIDEMIOLOGIA

O mais conhecido estudo epidemiológico de asma nos últimos tempos é o *International Study of Asthma and Allergy in Childhood (ISAAC)* que envolveu cerca de 500.000 crianças, de mais de 155 cidades, de 56 países.² Neste estudo, as taxas de prevalência de asma, rinite e eczema atópico variaram de 20 a 60 vezes, nos diferentes centros colaboradores. As maiores taxas foram as da Inglaterra, Austrália, Nova Zelândia e Irlanda. As cidades estudadas no Brasil também apresentaram alta prevalência de asma. As menores prevalências foram encontradas

1. Professor Associado Doutor do Departamento de Pediatria da Faculdade de Medicina da Universidade Federal do Rio de Janeiro (UFRJ).

2. Professor Adjunto Doutor do Departamento de Pediatria da Faculdade de Medicina da UFRJ. Professor Adjunto Doutor da Faculdade de Medicina da Universidade Federal Fluminense (UFF). Chefe do Serviço de Pneumologia do Instituto de Puericultura e Pediatria Martagão Gesteira da UFRJ. (IPPMG-UFRJ). Não existe conflito de interesse.

em países da Europa Oriental, Indonésia, Grécia, China, Taiwan e Índia. Tal variação nas taxas vem sendo atribuída a fatores genéticos e ambientais.³

A situação no Rio de Janeiro

Boechat *et al.*⁴ investigaram a prevalência de asma na população escolar de Duque de Caxias (RJ), encontrando o elevado percentual de 27,7%, na faixa etária de 6 a 7 anos, e de 19%, em adolescentes de 13 a 14 anos. Além disso, a gravidade foi superior, no grupo mais jovem, independente do gênero considerado. No mesmo município, Santos *et al.*⁵, empregando questionário simplificado em um serviço de saúde, avaliaram 255 crianças e adolescentes, na faixa etária de 5 a 15 anos, encontrando prevalência de asma de 22%. Em Jacarepaguá, Rio de Janeiro, empregando o questionário da American Thoracic Society, o percentual encontrado foi de 21,7%.⁶ O problema do absenteísmo escolar, elemento que agrava a situação social de comunidades pobres, foi investigado em Duque de Caxias, onde mais de 50% dos escolares asmáticos havia faltado à escola, em razão de crises de sibilância. Além disso, a comparação entre asmáticos e não asmáticos mostrou taxas de consultas ambulatoriais de 1,74:0,47, respectivamente, evidenciando a maior procura a serviços de saúde em decorrência da asma.⁵

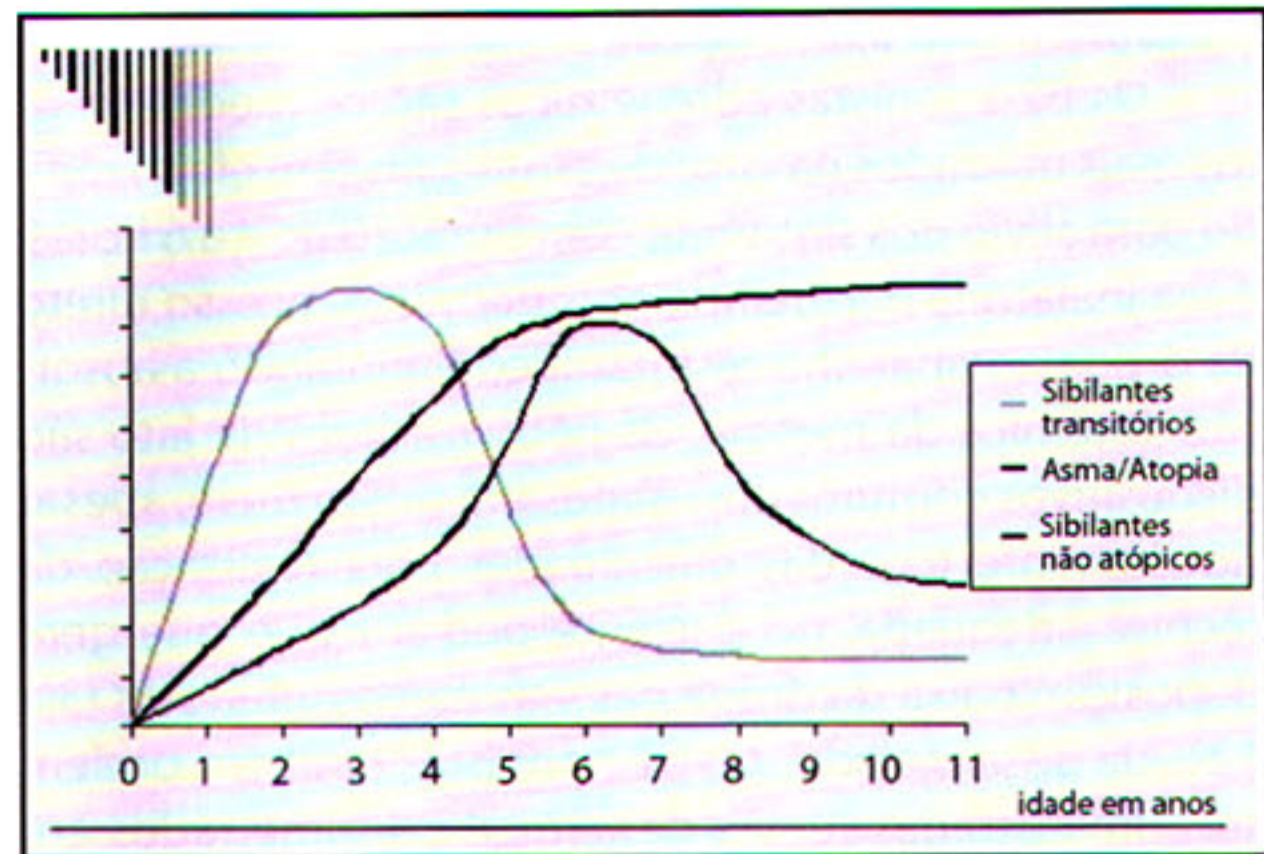
Outro estudo desenvolvido em nosso meio, comparando duas áreas com níveis diferentes de poluição atmosférica, evidenciou que o percentual de escolares asmáticos foi maior na área mais poluída, alcançando valores de 19% e 15% ($p = 0.002$), respectivamente.⁷

Genética

Diversos genes e regiões cromossômicas (5q31, 5q32, 6p, 6p21-6, 11q13, 12q, 13q, 14q) têm sido apontados como possíveis candidatos para o desenvolvimento de atopia e asma. Admite-se que o componente genético da asma decorra mais da interação da expressão de variantes (alelos) de vários genes de pouca penetrância do que de um pequeno número de genes com alelos infreqüentes. Haveria, pois, "variantes asmáticas", o que torna a identificação de indivíduos de alto risco para o desenvolvimento da doença extremamente difícil, devido ao grande número de combinações possíveis.⁸⁻¹⁰

Diagnóstico precoce

A maioria das crianças com asma começa a apresentar sintomas antes dos seis anos e a evolução de cada caso varia consideravelmente. Algumas experimentam remissão dos sintomas, enquanto outras podem persistir sintomáticas até a vida adulta.¹¹ A Figura 1 descreve a persistência, mais ou menos duradoura, da sibilância em crianças, segundo três fenótipos principais. As IV Diretrizes Brasileiras de Asma (2006) propõem critérios que permitiriam identificar risco de desenvolver asma em lactentes e pré-escolares¹² (Quadro 1).



Fonte: Stein R, Martinez F., 2004

Figura 1 – Fenótipos de sibilância na infância

Quadro 1- Índice clínico para o diagnóstico de asma no lactente

Critérios maiores

1. Um dos pais com asma
2. Diagnóstico de dermatite atópica

Critérios menores

1. Diagnóstico médico de rinite alérgica
2. Sibilância não-associada a resfriado
3. Eosinofilia maior ou igual a 4%

Broncospasmo induzido por exercício

O broncospasmo induzido por exercício (BIE), ou asma por exercício, representa um tipo de hiper-responsividade brônquica não-alérgica. Geralmente é reversível, autolimitado, deflagrado, em média, de 5 a 10 minutos após o exercício. Pode ocorrer em 40 a 50% das crianças com rinite alérgica, em 14% dos jovens atletas e em 12% da população geral. É comum em crianças, embora seja de reconhecimento difícil, pois estas não relatam os sintomas ou evitam as atividades físicas que possam provocar ou desencadear o BIE. Teldeschi e Sant'Anna¹³ estudaram 135 crianças asmáticas, de 6 a 14 anos, e encontraram BIE em 57% delas.

TRATAMENTO MEDICAMENTOSO

O tratamento da asma deve ser abordado de forma a contemplar duas situações: a crise e o período intercrise, este de abordagem complexa, pois é difícil "tratar" uma criança que está clinicamente sem doença. Por isso, a educação é mola-mestra no tratamento da asma, buscando conscientizar a família sobre o caráter crônico da doença e a necessidade do tratamento contínuo e das medidas profiláticas. Por outro lado, o Estado deve assumir sua posição de promotor de saúde, dispensando os medicamentos prescritos para a população carente.

Do ponto de vista prático, observa-se com freqüência crianças tratadas com sub-doses de medicamentos, na crise de asma, e não tratadas adequadamente com medicamentos antiinflamatórios, na intercrise.

Tratamento da asma aguda

Os β_2 -agonistas adrenérgicos são os medicamentos mais utilizados na crise de asma, pois tem efeito rápido para alívio dos sintomas, com duração de 4 a 6 horas. A via inalatória é a melhor, pois permite o acesso direto da droga ao aparelho respiratório, diminuindo a absorção sistêmica da mesma. Os nebulizadores de jato são dispositivos comumente usados em nosso meio, apesar do desconforto e das dificuldades para realização da técnica adequada, no paciente pediátrico, o que gera deposição baixa da droga nas vias aéreas inferiores (3 a 13% da dose inalada). Os β_2 -agonistas também podem ser administradas através de aerossóis dosimetrados, em todas as idades, desde que acoplados a um espaçador. Assim, alcança-se maior deposição pulmonar da droga (em torno de 20%), se comparado aos nebulizadores. Além disso, a administração é mais rápida, o que facilita a cooperação da criança. Vilarinho *et al*¹⁴ compararam crianças em crise de asma tratadas com β_2 -adrenérgico, via nebulizador e via aerossol dosimetrado com espaçador artesanal, e concluíram que a utilização do aerossol dosimetrado foi igualmente eficaz, com menor custo e menos efeitos colaterais, permitindo o uso de doses mais baixas da droga. Atualmente, já se dispõe de vários tipos de espaçadores industrializados. As vantagens da técnica inalatória são: resposta terapêutica mais rápida, menor número de admissões hospitalares e menor aumento na frequência cardíaca.

As crises de asma que não melhoram com broncodilatador de curta duração devem ser tratadas com corticosteróide sistêmico. Na maioria das vezes, a prednisona ou a prednisolona, podem ser administradas por via oral, sem necessidade de retirada progressiva se o tratamento durar até 10 dias, alcançando-se boa ação antiinflamatória da droga, sem os efeitos colaterais passíveis pelo seu uso mais prolongado.

O uso abusivo de antibióticos deve ser evitado, pois muitas crianças apresentam febre em vigência de crise de asma, causada por infecções virais que são freqüentes desencadeadoras de crises de broncospasmo.

A teofilina, em geral, fica restrita às crises graves, em crianças internadas, que não tenham apresentado melhora após uso de β_2 -adrenérgico e corticosteróide endovenoso. A dose tóxica da droga é muito próxima da dose terapêutica, o que restringe seu uso rotineiro.¹²

Tratamento intercrise

O tratamento da asma na intercrise visa minimizar os sintomas que limitem as atividades diárias da criança, prevenir crises agudas de asma, diminuir idas a emergência e hospitalizações, mantendo a função pulmonar satisfatória. Medidas educativas como evitar

a exposição a alérgenos ambientais e o tabagismo passivo devem ser enfatizadas.

A terapia medicamentosa baseia-se no uso do corticosteróide por via inalatória, com o objetivo de diminuir a inflamação das vias aéreas, sem efeitos adversos sistêmicos. Ainda assim, seu uso prolongado em crianças preocupa, principalmente pela possível supressão adrenal que causaria uma diminuição na velocidade de crescimento. Por isso, doses inferiores a 800 mcg/dia de beclometasona ou equivalentes são preconizadas para crianças. A candidíase oral e a disfonía podem ocorrer em alguns casos, mas são evitáveis com o uso do espaçador e com lavagem da cavidade oral com água, após uso do medicamento.¹⁵

Os broncodilatadores β_2 -adrenérgicos de ação prolongada (LABA) estariam indicados na asma persistente moderada e grave, como terapêutica adicional ao corticóide inalado, quando este não foi suficiente para obter o controle da asma em maiores de 4 anos. Os LABA em formas leves de asma devem ser evitados, pela falta de estudos em crianças que comprovem sua segurança. Segundo Bisgaard,^{1,16} estudos em menores de 17 anos mostram que os LABA não protegem contra as exacerbações da asma, e podem gerar aumento do número de crises, em pacientes que os utilizam regularmente, com ou sem corticóides inalados associados. O uso abusivo desta associação medicamentosa na infância pode ser de risco para o paciente. Os LABA foram inicialmente liberados para crianças a partir de 12 anos e, posteriormente, autorizados a partir de 4 anos ou mais. No entanto, consta nas especificações do salmeterol e do formoterol, disponíveis no FDA, a advertência de que a segurança e efetividade do medicamento, em menores de 12 anos, não foram estabelecidas.^{17,18}

O montelucaste, antagonista de receptores de leucotrienos, pode ser usado como tratamento alternativo, em casos de asma leve, ou associado ao corticóide inalado, nos moderados e graves, embora o corticóide inalado seja a droga de primeira escolha. Lactentes, a partir de seis meses, com sibilância recorrente após bronquiolite viral aguda, também podem se beneficiar com o uso do antileucotrieno.¹²

Transtornos emocionais e comportamentais

Estes transtornos em adolescentes foram estudados por Alvim CG *et al*,¹⁹ empregando questionário próprio, concluindo pela maior proporção de tais distúrbios em asmáticos, se comparados a não asmáticos (medianas de 14 e 12, respectivamente [$p < 0,01$]). Tais achados reiteram a necessidade de abordagem multiprofissional do adolescente asmático, com ênfase na esfera psicológica.

REFERÊNCIAS

1. Bisgaard H- Long-acting β_2 -agonists in management of childhood asthma: a critical review of the literature. *Pediatric Pulmonology* 2000;29:221-34.
2. Mallol J, Clayton T, Asher I, Williams, Beasley on behalf of the ISAAC Steering Committee. ISAAC findings in children aged 13-14 years-an overview. *Allergy Clin Immunol Inter* 1999;11(5):176-82.
3. Mallol J, Solé D, Asher I, Clayton T, Stein R, Soto Quiroz M on

- behalf of the Latin American ISAAC Collaborators Group. Prevalence of Asthma Symptoms in Latin America: The International Study of Asthma and Allergies in Childhood (ISAAC). *Pediatr Pulmonol* 2000;30: 439-4.
4. Boechat JL, Rios JL, Sant'Anna CC, França AT. Prevalência e gravidade de sintomas relacionados à asma em escolares e adolescentes no município de Duque de Caxias, Rio de Janeiro *J Bras Pneumol* 2005;31:111-17.
 5. Santos MC, Cunha AJLA. Ausenteísmo escolar y uso del servicio de salud en niños y adolescentes com sibilancias. *Rev Alergia Mexico* 2004;51:199-205.
 6. Teldeschi ALG, Sant'Anna CC, Aires VLT. Prevalência de sintomas respiratórios e condições clínicas associadas à asma em escolares de 6 a 14 anos no Rio de Janeiro. *Rev Assoc Med Bras* 2002;48:54-9.
 7. Rios JL, Boechat JL, Sant'Anna CC., França AT. Atmospheric pollution and the prevalence of asthma: study among schoolchildren of 2 areas in Rio de Janeiro, Brazil. *Ann Allergy Asthma Immunol* 2004;92:629-34.
 8. Holgate ST. The cellular and mediator basis of asthma in relation to natural history. *Lancet*. 1997;350 (Supl II):5-9.
 9. [CSGA] The Collaborative Study on the Genetics of Asthma. A genome-wide search for asthma susceptibility loci in ethnically diverse populations. *Nat Genet*. 1997;15:389-92.
 10. Kushnir F. Asma tem cura? *Revista de Pediatria SOPERJ* 2004;5:4-7.
 11. Stein RT, Martinez F. Asthma phenotypes in childhood: lessons from an epidemiological approach. *Paediatr Respir Rev*. 2004;5:155-61.
 12. IV Diretrizes Brasileiras para o Manejo da Asma. *J Bras Pneumol*. 2006; 32 (Supl 7):S447-S474.
 13. Teldeschi ALG, Sant'Anna CC - Broncoespasmo induzido por exercício (BIE). *Pulmão RJ* 2001;10(2):36-43.
 14. Vilarinho LCS, Mendes CMC, Souza LSF. Inalador dosimetrado com espaçador artesanal versus nebulizador no tratamento da crise de sibilância na criança- *J Pediatr (RJ)* 2003;79 (5):403-12.
 15. Udem B J, Lichtenstein L M. - Fármacos usados no tratamento da asma. In: Goodman and Gilman. *As bases farmacológicas da terapêutica*. São Paulo: McGraw-Hill Interamericana do Brasil; 2001:334-340.
 16. Bisgaard H, Szefer S. Long-acting β 2-agonists and paediatric asthma- *Lancet* 2006;367:286-8.
 17. FDA Public Health Advisory - Serevent diskus (salmeterol xinofoate inhalation powder), Advair diskus (fluticasone propionate and salmeterol xinofoate inhalation powder), Foradil aerolizer (formoterol fumarate inhalation powder): <http://www.fda.gov/cder/drug/advisory/LABA.htm> (Capturado em 28 de abril de 2008).
 18. Nelson H. Is there a problem with inhaled long-action beta-adrenergic agonists? *J Allerg Clin Immunol* 2006;117:3-16.
 19. Alvim CG, Ricas J, Camargos PAM, Lasmar LBMLF, Andrade CR, Ibiapina CC. Prevalência de transtornos emocionais e comportamentais em adolescentes com asma. *J Bras Pneumol* 2008;34:196-204.

Artigo Asma

Asma induzida por exercício e asma variante com tosse.

Exercise-induced asthma and cough-variant asthma.

Alex Amarante Costa¹, Arnaldo Noronha².

RESUMO

O exercício é um dos precipitantes mais comuns da broncoconstrição, a qual ocorre após esforços físicos vigorosos, especialmente em corridas de média distância, embora possa ocorrer em qualquer atividade física, desde que seja contínua. Entretanto, exercícios físicos devem ser estimulados, desde que medidas de prevenção e controle da asma sejam adotadas. A asma pode se manifestar apenas como tosse, notadamente em crianças. O diagnóstico diferencial deve abranger outras causas de tosse crônica, como a bronquite eosinofílica.

Descritores: asma; exercício; tosse.

ABSTRACT

The vigorous exercise, as it developed in the middle distance races, is capable of triggering bronchoconstriction. Physical activity, however, should be stimulated in people with asthma, provided that the prevention and control measures are implemented. Asthma can manifest itself only as cough, especially in children. Other causes of chronic cough can be swayed, such as eosinophilic bronchitis.

Keywords: asthma; exercise; cough.

INTRODUÇÃO

O termo asma induzida pelo exercício (AIE) é freqüentemente usado para descrever episódios de broncoconstrição, após exercícios, em pacientes asmáticos. Este termo é equivocado, pois o exercício não é um fator de risco independente para asma, mas, particularmente, um gatilho para a redução da luz dos brônquios, em pacientes com asma.¹ De fato, especula-se que a diminuição das atividades físicas seja um fator de risco para asma e que os exercícios possam auxiliar na prevenção do início da asma em crianças.²

A prevalência estimada da AIE é de, aproximadamente, 7 a 20% da população em geral.^{3,4} Em comparação, 80% dos pacientes com asma sintomática têm algum grau de broncoconstrição após exercício.⁵ Esta magnitude da AIE é fortemente relacionada com o grau de hiper-responsividade das vias aéreas.

PATOGENIA

A AIE provavelmente resulta da mudança das condições fisiológicas do líquido periciliar brônquico, com aumento transitório da sua osmolaridade devido à evaporação de água pela passagem, nas vias aéreas, de um grande volume de ar relativamente frio e seco, inalado durante atividade física vigorosa. Isto é confirmado pela melhora, à medida que o gás inalado é totalmente umidificado e aquecido a níveis próximos da temperatura corporal.^{6,7}

Outra possibilidade para a redução da luz brônquica seria uma hiperemia reativa, que ocorreria após uma constrição microvascular motivada pelo resfriamento da mucosa. A consequência dessa hiperperfusão "de rebote" seria o extravasamento de líquido vascular e edema transitório da submucosa.⁸

1. Residente do Serviço de Pneumologia e Tisiologia do Hospital Universitário Pedro Ernesto da Universidade do Estado do Rio de Janeiro.

2. Professor auxiliar da Disciplina de Pneumologia e Tisiologia da Faculdade de Ciências Médicas da Universidade do Estado do Rio de Janeiro

Não existe conflito de interesse.

Endereço para correspondência: Alex Amarante Costa. Rua Paula Freitas, 99/603, Copacabana, CEP: 22040-010, Rio de Janeiro, RJ, Brasil.

Tel: 55 (21) 2255 9709, e-mail: alex.amarante81@bol.com.br.

Outras observações relevantes incluem:

- Aumento dos níveis de mediadores broncoconstritores e inflamatórios, particularmente os leucotrienos LTC₄ e LTD₄, histamina e IL-8.⁹
- Ativação de linfócitos tipo Th-2 na periferia, com aumento da expressão de CD25(IL-2) nas células T e expressão do CD23 nas células B.¹⁰ Essas mudanças favorecem a produção de IgE e ativam os eosinófilos.
- Aumento do influxo e ativação eosinofílica, mensurado pelos níveis de proteínas catiônicas dos eosinófilos, eosinófilos no escarro e contagem de eosinófilos periféricos.¹¹
- Em contraste, os níveis de óxido nítrico exalado (eNO), que geralmente refletem inflamação nas vias aéreas, não parecem estar relacionados com o desenvolvimento ou a gravidade da AIE.¹²

MANIFESTAÇÕES CLÍNICAS

A AIE ocasionalmente ocorre durante o exercício. A broncodilatação durante o exercício é o fenômeno habitual, associada à liberação de catecolaminas, permanecendo por um a três minutos após o término da atividade física.¹³ Em pacientes com AIE, a broncodilatação inicial é seguida de broncoconstrição, que se inicia três minutos após o fim do exercício, alcança um pico em 10 a 15 minutos e regride depois de 60 minutos.

Em muitos pacientes com AIE, a broncoconstrição é acompanhada por um período refratário, durando até quatro horas. A liberação de inibidores de prostaglandinas (particularmente E₂), durante o período refratário, provavelmente protege contra episódios repetidos de AIE.

A sintomatologia apresentada pelos pacientes com AIE é a mesma de um quadro de asma aguda, dependendo, em gravidade, dos níveis de hiper-responsividade e características da doença previamente existentes.⁸

DIAGNÓSTICO

O teste laboratorial convencional para AIE envolve corrida em esteira ergométrica, com duração média de seis minutos, buscando alcançar 85% da frequência cardíaca máxima prevista (220 - idade do paciente). A espirometria é feita antes e a cada 10-15 minutos após exercício. O teste geralmente é considerado positivo quando o VEF₁ diminui 20% ou mais (15% em crianças).

Na prática, utiliza-se o chamado teste do campo, muito mais simples, quando a avaliação é efetuada através da corrida livre por seis a oito minutos, realizando espirometria antes e depois do exercício, sempre avaliando o VEF₁.^{8,14}

Outras causas de dispnéia induzida pelo exercício devem ser consideradas, principalmente em pacientes sem asma prévia ou sem melhora do tratamento com broncodilatadores. Estas incluem: obstrução central das vias aéreas; disfunção das cordas vocais; laringotraqueomalácia; doença no parênquima pulmonar;

limitação ao exercício normal; doença do refluxo gastroesofágico; insuficiência cardíaca congestiva.

MANEJO DOS PACIENTES

A combinação de medidas gerais e farmacológicas é essencial para evitar a AIE em quase todos os pacientes asmáticos. O maior objetivo é assegurar que o exercício seja estimulado e encorajado em pacientes asmáticos.

Como medidas gerais, destacam-se:

- Melhorar a performance cardiovascular, reduzindo, assim, o volume de gás inspirado por minuto e diminuindo a broncoconstrição.
- Evitar respirar ar frio e seco durante exercício, se necessário utilizando máscaras especiais capazes de preservar o calor e a umidade do ar inspirado.^{15,16}

Dentre as medidas farmacológicas, destacam-se:

- Todos os pacientes com AIE deveriam ser instruídos a usar medicação broncodilatadora inalatória minutos antes do exercício, sejam β 2 agonistas de curta ou longa duração (formoterol, salmeterol ou terbutalina), em doses equipotentes. Pacientes com asma mais severa podem requerer altas doses profiláticas dessas medicações.¹⁷

- Outra abordagem terapêutica/profilática é o cromoglicato de sódio (2mg por *spinaler* ou dois a quatro jatos por via inalatória), 15 a 20 minutos antes do exercício.¹⁸

- Em situações excepcionais, de atletas de alta performance ou pacientes que se exercitam em condições extremas (ar muito seco e frio), a combinação de quatro jatos de β 2-agonista de curta ação mais quatro jatos de cromoglicato é significativamente mais efetiva que uma droga somente.¹⁹

- Os agentes modificadores dos leucotrienos são alternativas atraentes em pacientes com asma crônica complicada com AIE. O montelucaste promove proteção contra AIE, duas horas após a administração de uma dose única, efeito que perdura por 24 horas. Detecta-se aumento de leucotrienos na urina, após atividades físicas, e o tratamento com montelucaste atenua esta resposta.^{20,21}

- A utilização de antiinflamatório, especialmente o corticóide por inalação, é o método mais efetivo para estabilizar a asma, não melhorando, a curto prazo, a AIE. Seu uso rotineiro diminui a hiper-responsividade das vias aéreas e, em semanas a meses, reduz a broncoconstrição relacionada ao exercício.^{14,26}

Outras medidas terapêuticas incluem:

- Dieta rica em ômega 3 (suplementação pelo óleo de peixe), que diminui os leucotrienos, PGD₂, IL-1 alfa, TNF-alfa, melhorando a função pulmonar e a resposta broncodilatadora.²²

- Muitas drogas estão sendo testadas como agentes profiláticos contra AIE. Medicações inaladas como furosemida, prostaglandina E₂, indometacina e heparina podem proteger contra AIE.

ASMA VARIANTE COM TOSSE

Introdução

A tosse é responsável por, aproximadamente, trinta milhões de visitas médicas, anualmente, nos EUA, sendo a asma a segunda principal causa de tosse persistente em adulto e a mais comum em crianças.²³

A tosse na asma, comumente é acompanhada de sibilos e dispnéia, mas também pode ser a única manifestação, em uma forma clínica chamada de asma variante com tosse, que por sua vez pode progredir para sibilos e dispnéia.^{14,25}

Diagnóstico

O diagnóstico é sugerido, quando o paciente é atópico ou tem história familiar de asma. A tosse relacionada à asma pode ser sazonal, acompanhar uma infecção do trato respiratório superior ou piorar pela

exposição ao ar frio e seco ou a certos gases ou fragrâncias. A tosse acompanhada de sibilos e dispnéia, ou iniciada após uso de beta-bloqueadores, também sugere asma.

Em muitos casos, pacientes apresentam obstrução das vias aéreas com reversibilidade, porém a espirometria pode ser normal. Entretanto, a hiper-responsividade pode ser demonstrada pelo teste de bronco-provação. Esses dois testes podem apresentar falso-positivo. Sendo assim, a melhor maneira de confirmar o diagnóstico é através da melhora da tosse, após o início do tratamento apropriado para asma.²⁴

O diagnóstico de bronquite eosinofílica não asmática deve ser considerado em pacientes atópicos com tosse crônica idiopática, com eosinofilia no escarro e ausência de hiper-responsividade das vias aéreas.

REFERÊNCIAS

1. Storms WW. Asthma associated with exercise. *Immunol Allergy Clin North Am* 2005 Feb;25(1):31-43.
2. Lucas SR, Platts-Mills TA. Physical activity and exercise in asthma: relevance to etiology and treatment. *J Allergy Clin Immunol* 2005 May;115(5):928-34.
3. Sonna LA, Angel KC, Sharp MA, Knapik JJ, Patton JF, Lilly CM. The prevalence of exercise-induced bronchospasm among US Army recruits and its effects on physical performance. *Chest* 2001 Jun;119(6):1676-84.
4. Ng'ang'a LW, Odhiambo JA, Mungai MW, Gicheha CM, Nderitu P, Maingi B, et al. Prevalence of exercise induced bronchospasm in Kenyan school children: an urban-rural comparison. *Thorax* 1998 Nov;53(11):919-26.
5. McFadden ER Jr, Gilbert IA. Exercise-induced asthma. *N Engl J Med* 1994 May 12;330(19):1362-7.
6. Anderson SD, Schoeffel RE, Black JL, Daviskas E. Airway cooling as the stimulus to exercise-induced asthma—a re-evaluation. *Eur J Respir Dis* 1985 Jul;67(1):20-30.
7. Freed AN, Davis MS. Hyperventilation with dry air increases airway surface fluid osmolality in canine peripheral airways. *Am J Respir Crit Care Med* 1999 Apr;159(4 Pt 1):1101-7.
8. Telles Filho PA. Asma Brônquica - Tipos de Asma - Asma de Exercício - Broncoconstrição Esforço-induzida. Disponível em: www.asma-bronquica.com.br.
9. Hashimoto S, Gon Y, Matsumoto K, Takeshita I, Maruoka S, Horie T. Inhalant corticosteroids inhibit hyperosmolarity-induced, and cooling and rewarming-induced interleukin-8 and RANTES production by human bronchial epithelial cells. *Am J Respir Crit Care Med* 2000 Sep;162(3 Pt 1):1075-80.
10. Hallstrand TS, Ault KA, Bates PW, Mitchell J, Schoene RB. Peripheral blood manifestations of T(H)2 lymphocyte activation in stable atopic asthma and during exercise-induced bronchospasm. *Ann Allergy Asthma Immunol* 1998 May;80(5):424-32.
11. Kivity S, Argaman A, Onn A, Shwartz Y, Man A, Greif J, Fireman E. Eosinophil influx into the airways in patients with exercise-induced asthma. *Respir Med* 2000 Dec;94(12):1200-5.
12. De Gouw HW, Marshall-Partridge SJ, Van Der Veen H, Van Den Aardweg JG, Hiemstra PS, Sterk PJ. *J Appl Physiol* 2001 Feb;90(2):586-92. Role of nitric oxide in the airway response to exercise in healthy and asthmatic subjects.
13. Inman MD, Watson RM, Killian KJ, O'Byrne PM. Methacholine airway responsiveness decreases during exercise in asthmatic subjects. *Am Rev Respir Dis* 1990 Jun;141(6):1414-7.
14. Telles Filho PA. Asma Brônquica - Asma noturna. Disponível em: www.asma-bronquica.com.br.
15. Millqvist E, Bake B, Bengtsson U, Lowhagen O. A breathing filter exchanging heat and moisture prevents asthma induced by cold air. *Allergy* 1995. Mar; 50(3):225-8.
16. Beuther DA, Martin RJ. Efficacy of a heat exchanger mask in cold exercise-induced asthma. *Chest*. 2006 May;129(5):1188-93.
17. Richter K, Janicki S, Jorres RA, Magnussen H. Acute protection against exercise-induced bronchoconstriction by formoterol, salmeterol and terbutaline. *Eur Respir J* 2002 May;19(5):865-71.
18. de Benedictis FM, Tuteri G, Bertotto A, Bruni L, Vaccaro R. Comparison of the protective effects of cromolyn sodium and nedocromil sodium in the treatment of exercise-induced asthma in children. *J Allergy Clin Immunol* 1994 Oct;94(4):684-8.
19. Latimer KM, O'Byrne PM, Morris MM, Roberts R, Hargreave FE. Bronchoconstriction stimulated by airway cooling. Better protection with combined inhalation of terbutaline sulphate and cromolyn sodium than with either alone. *Am Rev Respir Dis* 1983 Sep;128(3):440-3.
20. Pearlman DS, van Adelsberg J, Philip G, Tilles SA, Busse W, Hendele L, et al. Onset and duration of protection against exercise-induced bronchoconstriction by a single oral dose of montelukast. *Ann Allergy Asthma Immunol* 2006 Jul;97(1):98-104.
21. Philip G, Villaran C, Pearlman DS, Loeys T, Dass SB, Reiss TF. Protection against exercise-induced bronchoconstriction two hours after a single dose of montelukast. *J Asthma* 2007 Apr;44(3):213-7.
22. Mickleborough TD, Lindley MR, Ionescu AA, Fly AD. Protective effect of fish oil supplementation on exercise-induced bronchoconstriction in asthma. *Chest*. 2006 Jan;129(1):39-49.
23. Dicipinigitis PV, Eccles R, Glomb WB, Goldstein LB, Graham LM, Hargreave FE, et al. Diagnosis and management of cough executive summary: ACCP evidence-based clinical practice guidelines. *Chest*. 2006 Jan;129(1 Suppl):1S-23S.
24. Irwin RS, French CT, Smyrniotis NA, Curley FJ. Interpretation of positive results of a methacholine inhalation challenge and 1 week of inhaled bronchodilator use in diagnosing and treating cough-variant asthma. *Arch Intern Med* 1997 Sep 22;157(17):1981-7.
25. Telles Filho PA. Asma Brônquica - Tipos de Asma - Asma Variante com Tosse. Disponível em: www.asma-bronquica.com.br.
26. Jonasson G, Carlsen KH, Hultquist C. Low-dose budesonide improves exercise-induced bronchospasm in schoolchildren. *Pediatr Allergy Immunol* 2000 May;11(2):120-5.

Asma por sulfitos. Sulfite sensitive asthma.

Pierre d'Almeida Telles Filho¹, Agnaldo José Lopes².

RESUMO

Uma em cada 100 pessoas é sensível aos sulfitos, assim como 4 a 8% dos pacientes com asma. A reação adversa mais comum ao SO₂ e a outros sulfitos, no homem, é a broncoconstrição, particularmente em um subgrupo de asmáticos sensíveis aos sulfitos (ASS), geralmente com asma severa. Cerca de 30% das reações são observadas em não-asmáticos. Geralmente, os pacientes com sintomas respiratórios ao poluente aéreo dióxido de enxofre são potencialmente mais suscetíveis aos sulfitos. Outras manifestações relatadas incluem anafilaxia, urticária, angioedema, rubor, hipotensão, náuseas diarreia e parestesias. Os sulfitos estão presentes naturalmente em vários alimentos e são utilizados, há séculos, como potentes agentes redutores para vários produtos nutritivos, visando inibir o processo oxidativo associado com a deterioração dos alimentos. Os sulfitos são utilizados pela indústria farmacêutica, devido às suas propriedades antioxidantes e pelo seu poder antibacteriano e antifúngico. Dentre os medicamentos, deve ser ressaltada a sua utilização em anestésicos, sendo o bissulfito de sódio ou o metabissulfito sódico encontrados em todos os tubetes de anestésico local de uso odontológico, que contêm vasoconstritores (adrenalina, levonordefrina).

Os pacientes com asma sensíveis aos sulfitos necessitam, em sua grande maioria, da utilização de corticóides por longo prazo. A evolução da doença é muito semelhante à da asma por aspirina. A cessação da ingestão de sulfitos evita acidentes mais graves, mas não modifica o curso evolutivo da doença.

Descritores: asma; sulfitos; sensibilidade aos sulfitos.

ABSTRACT

One in a hundred people is sensitive to sulfites as well as 4 to 8% of patients with asthma. The most common adverse reaction to SO₂ and to other sulfites in people is the bronchoconstriction, particularly in a subgroup of asthmatic people sensitive to sulfites (ASS), usually with severe asthma. Around 30% of the reactions are noticed in non-asthmatic people. Generally patients with respiratory symptoms caused by sulphur dioxide found in environmental air-pollution are potentially more susceptible to sulfites. Other stated manifestations include: anaphylaxis, urticaria, angioedema, rubor, hypotension, nausea, diarrhea and paresthesias.

Sulfites are naturally present in various kinds of food and have, for centuries, been used as potent reducing agents in several types of food and beverage aiming to inhibit the oxidative process associated with food deterioration. Sulfites are widely used in pharmaceutical industry thanks to their antioxidant properties and to their antibacterial and antifungal power. Among the countless medicines, it is worth pointing out the use of sulfites in anesthetics, being sodium bisulfite or sodium metabisulfite found in all dental local-anesthetic vials, which contain vasoconstrictors (epinephrine, levonordefrin).

Patients with sulfite sensitivity asthma need, in their great majority, the use of corticosteroids for a long period of time. The evolution of the disease is very similar to that of asthma caused by aspirin. Ceasing the ingestion of sulfites avoids more serious accidents but does not change the evolutionary course of the disease.

Keywords: asthma; sulfite; sulfite sensitivity.

1. Médico pneumologista. Chefe do Serviço de Medicina Interna do Hospital Evangélico do Rio de Janeiro.

2. Chefe do Setor de Provas de Função Respiratória do Hospital Universitário Pedro Ernesto da Universidade do Estado do Rio de Janeiro.

Não existe conflito de interesse.

Endereço para correspondência: Pierre d'Almeida Telles Filho. Rua Almirante Cochrane, 46/902, Tijuca, Rio de Janeiro, RJ, CEP: 20550-040.
Tel: 55 (21) 2568 0630; Fax: 55 (21) 2254 6802; e-mail: patf4444@openlink.com.br.

INTRODUÇÃO

Segundo o FDA (Food and Drug Administration), uma em cada 100 pessoas é sensível aos sulfitos, assim como 4 a 8% dos pacientes asmáticos.¹

Os sulfitos são utilizados desde a antiguidade: os gregos usavam o anidrido sulfuroso para desinfecionar suas casas; os romanos e egípcios os empregavam na sanitização de recipientes destinados ao acondicionamento dos vinhos. Como preservativo de alimentos, sua utilização data do século XVII, tendo sido aprovado o seu uso nos EUA, no início dos anos 1800.

Os sulfitos estão presentes naturalmente em vários alimentos e são utilizados, há séculos, como potentes agentes redutores para vários produtos nutritivos visando:

- Inibir o processo oxidativo associado com a deterioração dos alimentos (prevenir ou reduzir a perda da cor) em frutas e vegetais, como maçã seca, batatas lavadas e desidratadas, para mantê-los com aparência de "frescos" por longos períodos;
- Prevenir a melanose em camarões e lagostas;
- Impedir o crescimento bacteriano em alimentos e bebidas fermentados;
- Manter a estabilidade e potência de certos medicamentos.

Em 1958, o Federal Food, Drug, and Cosmetic Act, responsável, na ocasião, pela regulamentação dos preservativos e aditivos alimentares, considerou os sulfitos como seguros, recebendo a sigla GRAS (Generally Recognized as Safe).

Em 1973 foi descrita, pela primeira vez, uma possível correlação entre sulfitos e asma, em uma criança que apresentava crises de asma após a ingestão de frutas secas. Kochen formulou a hipótese de asma desencadeada pela liberação de dióxido e enxofre (SO₂), quando da abertura da embalagem que estava hermeticamente fechada.² Em 1976, Prenner e Stevens³ descreveram o primeiro caso de anafilaxia devido à ingestão de bissulfito sódico.

Em 1982, o FDA iniciou uma reavaliação do *status* GRAS dos sulfitos, após a notificação de numerosas manifestações de hipersensibilidade relacionadas a estes compostos. Em 1985, a FASEB (Federation of American Societies for Experimental Biology) examinou a ligação entre sulfitos e a dispnéia, a urticária e o choque anafilático, concluindo que os sulfitos eram seguros para a maioria da população, sendo, entretanto, de imprevisível gravidade para asmáticos e hipersensíveis a estes preservativos.

Considerando a necessidade de constante aperfeiçoamento das ações de controle sanitário na área de alimentos, visando a proteção à saúde da população, tornou-se indispensável o estabelecimento de regulamentos técnicos sobre aditivos em alimentos, com vistas a minimizar os riscos à saúde humana. Foram estabelecidas, inicialmente pelo FDA, pela Comunidade Econômica Européia, no Brasil pela atual ANVISA e,

mais recentemente, pelo Mercosul, certas normas sobre os sulfitos, que vigoram até hoje:¹

- Proibiu-se o uso de sulfitos para a manutenção da cor e consistência de frutas e vegetais crus, e em alimentos reconhecidos como fonte de vitamina B1, pois os sulfitos inativam a tiamina

- Obrigaram os fabricantes de alimentos e bebidas a incluir nos rótulos de seus produtos a presença de sulfitos, quando de concentrações iguais ou superiores a 10 ppm (ppm de SO₂ = miligramas de sulfito por quilograma de alimento). Infelizmente concentrações menores que 10 ppm estão isentas desta obrigação, embora sejam capazes de desencadear crises de asma

- Os preservativos que contêm sulfitos são proibidos também nas carnes, pois são capazes de restaurar e manter a cor vermelha, dando o falso aspecto de "carne fresca". Sua utilização na carne vermelha é também contra-indicada, por esta ser uma fonte de tiamina. No Reino Unido, são permitidos em lingüiças e hambúrgueres, respeitando-se um limite de 450 ppm. No Canadá, os sulfitos são permitidos em aves domésticas.

Existem oito nomes pelos quais os sulfitos são encontrados como conservantes: dióxido sulfúrico (SO₂), sulfito sódico (Na₂SO₃), bissulfito de sódio (NaHSO₃), bissulfito de potássio (KHSO₃), metabissulfito de sódio (Na₂S₂O₅), metabissulfito de potássio (K₂S₂O₅), bissulfito de cálcio e sulfito ácido de cálcio. Os sulfitos, bissulfitos e metabissulfitos são formas químicas secas do gás dióxido sulfúrico.

PATOGÊNESE

A reação adversa mais comum ao SO₂ e a outros sulfitos, no homem, é a broncoconstrição, particularmente em um subgrupo de asmáticos sensíveis aos sulfitos (ASS), geralmente com asma severa. Cerca de 30% das reações são observadas em não-asmáticos. Geralmente, os pacientes com sintomas respiratórios ao poluente aéreo dióxido de enxofre são potencialmente mais suscetíveis aos sulfitos. Outras manifestações relatadas incluem anafilaxia, urticária, angioedema, rubor, hipotensão, náuseas diarréia e parestesias.⁴

O mecanismo pelo qual os sulfitos provocam a broncoconstrição ainda é controverso. Em certos indivíduos com ASS, concentrações menores do que 1 ppm de SO₂ são capazes de determinar importantes quedas do volume expiratório forçado no primeiro segundo (VEF₁).⁵ Em indivíduos com asma, a hipersensibilidade induzida pelo SO₂ parece ser mediada via receptores subepiteliais colinérgicos aferentes, presentes na árvore brônquica.^{6,7}

A broncoconstrição ocorre com maior frequência após a inalação/aspiração de SO₂ do que após a sua ingestão, tanto em indivíduos com asma como em não-asmáticos. O broncoespasmo parece estar relacionado à inalação do SO₂ liberado na boca ou no estômago. É possível que a inalação de SO₂ possa ocorrer imediatamente após episódios de eructação. A quantidade

de SO_2 gerada pelos sulfitos em dissolução depende do pH e da temperatura. O ambiente quente e ácido da boca e do estômago favorece esta produção (Figura 1). Em condições ácidas (saliva e suco gástrico) e à temperatura corporal os sulfitos são prontamente convertidos em ácido sulfuroso e dióxido de enxofre. O mecanismo "seletivo" desencadeante pode estar relacionado ao padrão respiratório durante a mastigação, deglutição ou eructação, em conjunção com o grau de hiper-responsividade brônquica do paciente.⁸ As reações aos sulfitos são doses dependentes e ocorrem cerca de cinco minutos após a inalação ou uso parenteral, e 30 minutos após a sua ingestão. No conteúdo gástrico, Allen e Delohery⁹ detectaram concentrações de 4-50 ppm em cinco indivíduos após teste de provocação oral com 25 ou 50 mg de metabissulfito.

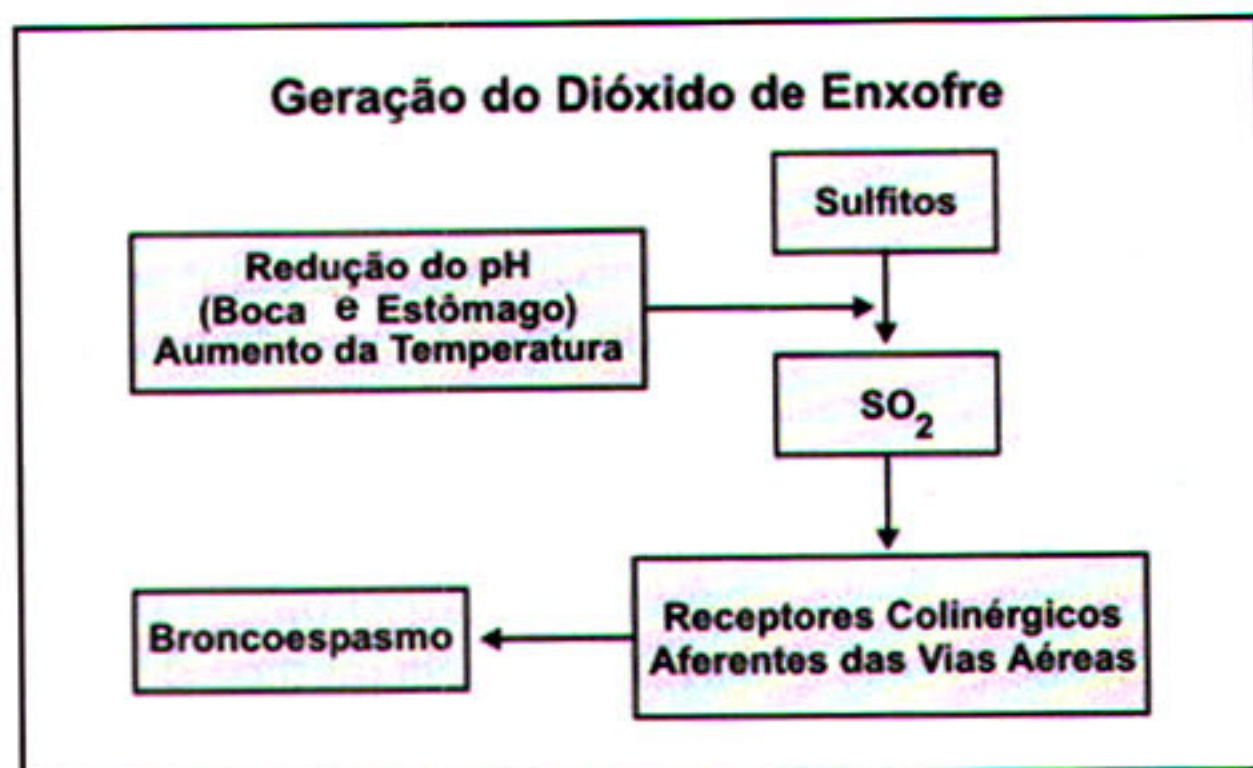


Figura 1 – Geração do dióxido de enxofre

Na boca, a utilização de colutório contendo mais de 100 mg de metabissulfito sódico (MBS) em 30 ml de solução de ácido cítrico, através de bochechos e gargarejos, resultou em queda > 20% do VEF_1 , em 9 de 15 pacientes com asma. O mesmo procedimento, efetuado nos que reagiram inicialmente, foi repetido, em uma segunda etapa, sem que se permitisse aos pacientes respirar durante o procedimento. Nenhum apresentou, desta vez, queda no VEF_1 .⁹

Embalagens hermeticamente fechadas de alimentos que contêm sulfitos, quando de sua abertura, podem liberar o conteúdo gasoso da substância, como descrito por Werth¹⁰, que relatou o caso de um paciente que apresentara broncoespasmo após a inalação de gás que se despreendeu de um pacote de damasco seco. Este mesmo indivíduo, entretanto, não evidenciava nenhuma reação quando de teste oral de provocação com 50 mg de MBS.

Freedman¹¹ avaliou 272 pacientes com asma e relatou broncoconstrição em 30 (11%) após ingestão de suco de laranja contendo na solução o SO_2 . Testes de provocação foram efetuados em 14 destes, utilizando uma única dose de 25 mg de MBS (100 ppm em solução ácida). Em oito pacientes ocorreu queda de no mínimo 12% do VEF_1 (média 37%), entre 2 e 25 minutos (média 5 min). Nesta publicação¹¹ há também o relato de que, em um copo com uma solução de 70

ppm de SO_2 em água, o espaço de ar 3 cm acima da superfície líquida contém 1 ppm de SO_2 à temperatura ambiente. Tal concentração é capaz de determinar broncoconstrição em alguns pacientes com asma.⁵

A hipersensibilidade aos sulfitos na asma pode ser mediada via reflexos colinérgicos e também causada por níveis elevados de mediadores neuropeptídicos. Bellofiore *et al.*¹² descreveram um possível mecanismo para o desencadeamento do broncoespasmo relacionado à inalação do metabissulfito sódico, acreditando-se decorrer de um reflexo colinérgico e liberação de taquicininas por terminações nervosas sensitivas. As taquicininas são potentes broncoconstritores que sofrem clivagem e inativação nas vias aéreas pela enzima endopeptidase neutra (NEP). Para investigar o papel das taquicininas nas vias aéreas, em resposta ao metabissulfito sódico, testaram a ação do tiorfan (1,25 mg), substância que inibe os efeitos da NEP. Avaliaram nove indivíduos não-atópicos e não-asmáticos, através de testes de provocação por inalação com MBS, e demonstraram que a inibição da NEP em normais aumentava o broncoespasmo induzido pelo MBS.

As reações por sulfitos, embora mimetizem reações do tipo alérgico, não parecem mediadas por anticorpos. Entretanto, Stevenson e Simon¹³ identificaram anticorpos reagínicos contra o metabissulfito de potássio, através de testes cutâneos ou liberação de histamina leucocitária em 24 pacientes. O aquecimento do soro a 56°C, durante 30 minutos, suprimia a atividade sensibilizante cutânea, o que apoiaria a tese de que o anticorpo implicado é IgE. Entretanto, o sulfito é uma molécula excessivamente pequena para atuar como um antígeno completo. São necessários mais estudos para demonstrar a hipótese de que o sulfito possa ser considerado como um hapteno, e que atue como tal.

Durante o metabolismo de qualquer aminoácido que contenha enxofre ocorre a geração de sulfito. Na Figura 2 é sumarizada a via metabólica endógena da produção intracelular do sulfito. O sulfito é oxidado *in vivo* para sulfato, através de rápida reação catalisada pela enzima sulfito-oxidase, localizada no espaço intermembranoso mitocondrial. Esta enzima tem sido bem caracterizada como um dímero, com peso molecular de 122.000 dáltons, e dependente de um cofator molibdênio. A concentração celular dos sulfitos é muito pequena para ser medida. Acredita-se que a sua produção endógena seja de aproximadamente 1.000 mg/dia, completamente oxidada pela enzima sulfito-oxidase. Esta enzima, ubíqua, está largamente distribuída nos tecidos de mamíferos, apresentando maior atividade no fígado, coração e rins.¹⁴ O fígado é a sua principal fonte, porém, em estudos animais¹⁵, sua atividade pôde ser detectada no epitélio das grandes vias aéreas, ainda que em menor intensidade do que no fígado.

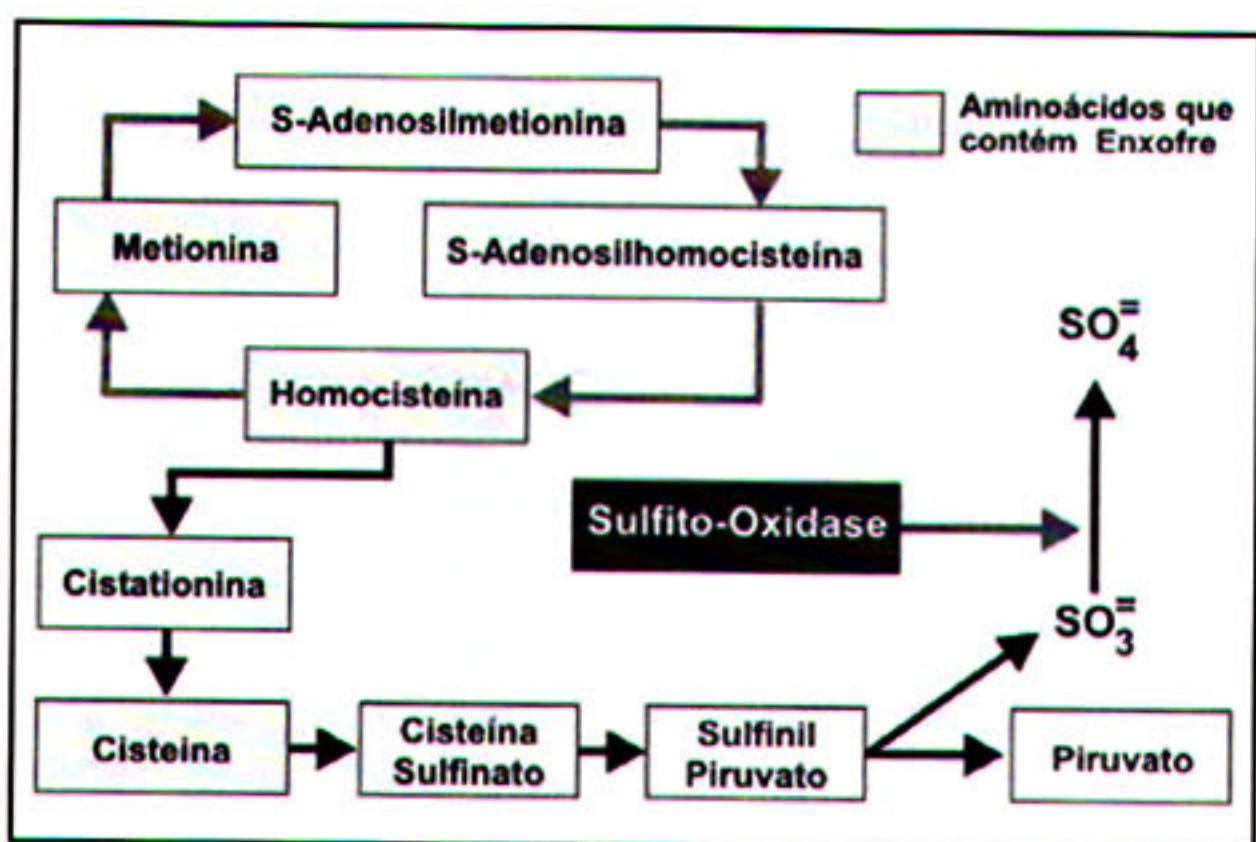


Figura 2 – Produção intracelular de sulfitos. A oxidação do sulfito na última reação via oxidativa é catalisada pela enzima sulfito-oxidase.

Supõe-se que alguns pacientes asmáticos com deficiência da enzima sulfito-oxidase, embora capazes de oxidar sua produção endógena de sulfitos, não conseguem metabolizar sobrecargas de sulfitos no ar, nos alimentos e nos produtos alimentícios.¹⁶

Simon¹⁷ descreveu uma diminuição da atividade da enzima sulfito-oxidase em culturas de fibroblastos, obtidos através de biópsias de pele, de seis pacientes sensíveis à substância. Não existem, entretanto, estudos com uma amostra maior de pacientes com ASS, ou com um grupo-controle, que corrobore esta teoria. A deficiência da sulfito-oxidase é uma doença autossômico-recessiva muito rara, resultando em anormalidades neurológicas e inclusive morte.¹⁸ O gene humano já foi clonado, e as mutações resultantes dos alelos anormais identificados.^{18,19} Não há relato de estudos genéticos específicos em indivíduos com asma por sulfitos. Acredita-se que, se um indivíduo apresenta uma deficiência parcial da enzima sulfito-oxidase, conseqüentemente com menor capacidade para metabolizar os sulfitos ingeridos, em conjunção com uma maior sensibilidade colinérgica respiratória, o desencadeamento de broncoespasmo poderia ser hipoteticamente explicado pela soma destes dois fatores.

Os sulfitos são utilizados pela indústria farmacêutica devido às suas propriedades antioxidantes e pelo seu poder antibacteriano e antifúngico. Sua presença é encontrada em, aminas pressoras (dopamina, metaraminol, noradrenalina), aminosalicilatos (mesalamina), analgésicos (meperidina), anestésicos locais (lidocaína, procaína), antiarrítmicos (procainamida, lidocaína), antibióticos (gentamicina, ampicilina, tobramicina), broncodilatadores (catecolaminas, terbutalina injetável), colutórios (tintura de malva), contrastes, soluções tópicas (hidroquinona), soluções de nutrição parenteral e diálise, etc.

Dentre os medicamentos deve ser ressaltada a sua utilização em anestésicos, sendo o bissulfito de sódio ou o metabissulfito de sódio encontrados em todos os tubetes de anestésico local de uso odontológico, que contêm vasoconstritores (adrenalina, le-

vonordefrina). As concentrações variam de 0,15 a 2,0 mg. Huang e Fraser²⁰ descreveram reações de hipersensibilidade aos sulfitos em concentrações de 0,6 a 0,9 mg, quantitativo facilmente alcançado com injeções de 1-2 ml de anestésico local. Estes autores acreditam que estas quantidades de sulfitos nos anestésicos de uso odontológico constituem séria ameaça aos pacientes asmáticos. A utilização de anestésicos locais com vasoconstritores é formalmente contraindicada na asma grave, em pacientes dependentes de corticóide.

DIAGNÓSTICO

O diagnóstico da asma por sulfitos depende de testes de provocação, principalmente quando se deseja esclarecer se existe sensibilidade a um ou múltiplos alimentos ou a outros aditivos, como o glutamato monossódico, a tartrazina, os benzoatos e os parabens, que raramente provocam a asma. Os sulfitos são administrados sob a forma de cápsulas de metabissulfito de potássio, ou sob a forma de solução, em meio neutro ou ácido (ácido cítrico, suco de limão).²¹ Eles são administrados em doses crescentes, de 1 mg a 200 mg, com uma tomada a cada 30 minutos, ou a cada hora. Certos autores recomendam iniciar o teste com cápsulas e se o teste for negativo passar para a solução. Os efeitos são avaliados pela medida do VEF₁ (Figura 3). O teste duplo-cego também pode ser útil (Quadros 1 e 2). Os testes cutâneos com solução de sulfitos utilizam duas concentrações: uma fraca de 1 mg/ml e outra forte de 10 mg/ml. Doses maiores de 10 mg causam intolerância local e devem ser evitadas. Os testes cutâneos são geralmente negativos, sendo que um teste cutâneo positivo nem sempre se correlaciona com um teste de provocação positivo.

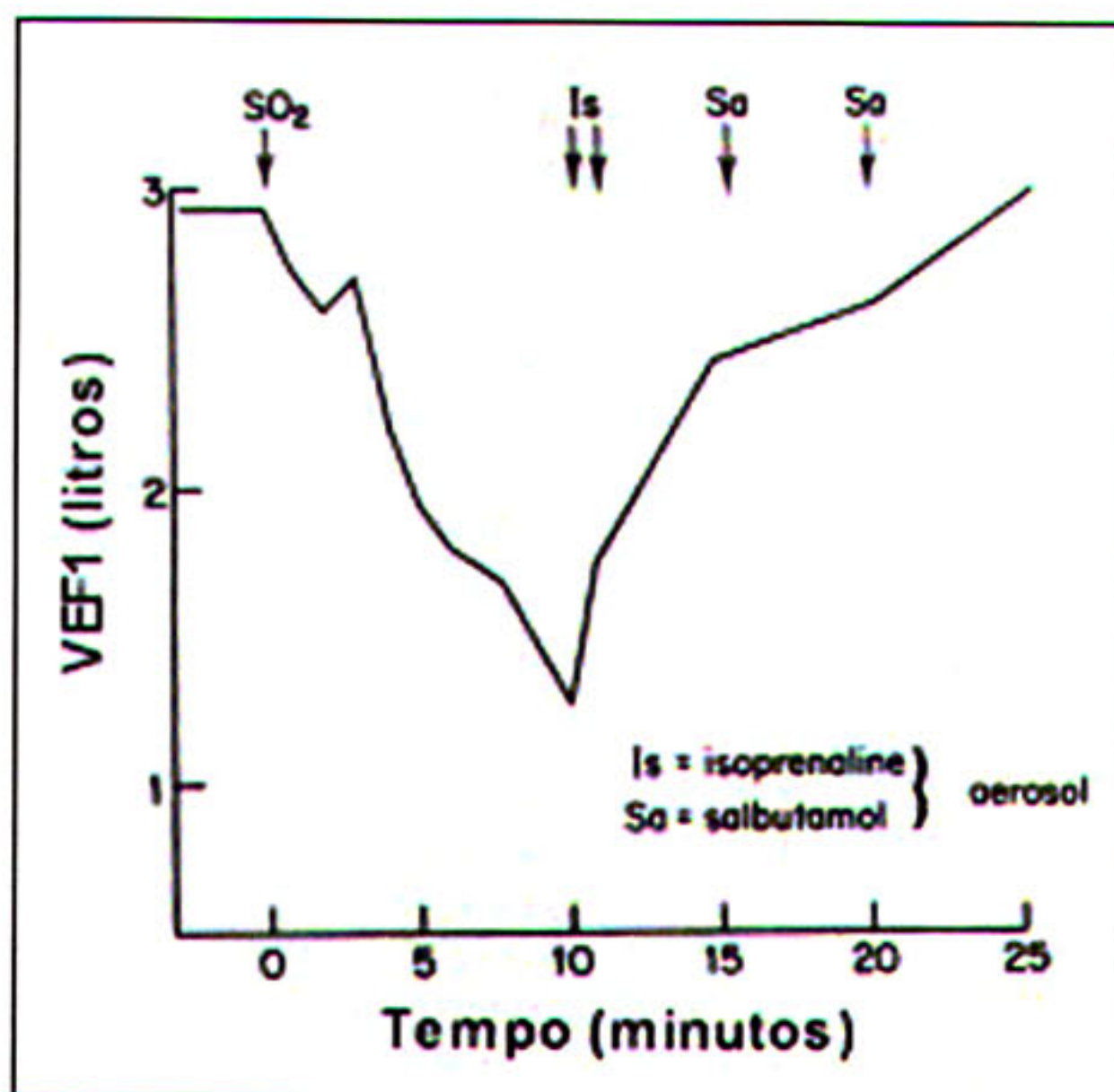


Figura 3 – Broncoespasmo de início rápido em jovem de 16 anos após ingestão de 25 mg de SO₂ em 250 ml de água (Adaptado da referência 11).

Quadro 1 – Teste de Provocação com o Metabissulfito de Potássio através de Cápsulas ou Solução Oral Neutra (Adaptado da referência 22).

- Suspender β 2-agonistas cerca de 8 horas antes das provas de função pulmonar.
- Avaliar o VEF₁ – O VEF₁ deve ser $\geq 70\%$ do teórico e ≥ 1.500 ml em adultos. O teste está contra-indicado para valores inferiores aos descritos. Não existem parâmetros definidos para as crianças.
- Teste de Provocação – Estudo cego
- Administrar placebo sob a forma de cápsulas (açúcar em pó). Medir o VEF₁.
- Administrar cápsulas de metabissulfito de potássio contendo 1, 5, 25, 50, 100 e 200 mg, a intervalos de 30 minutos. Medir o VEF₁ 30 minutos após cada dose ou se o paciente apresentar sintomas.
- Se não houver resposta, administrar 1, 10 e 25 mg de metabissulfito de potássio em solução açucarada a intervalos de 30 minutos. Medir VEF₁ após cada dose, ou se ocorrer sintomas. Um teste é considerado positivo se ocorrer uma queda do VEF₁ $\geq 20\%$.
- Teste de Provocação – Estudo duplo-cego
- Efetuar o teste de provocação e placebo em dias separados, por randomização.
- Dia "Placebo" — administrar apenas açúcar em cápsulas ou solução. Medir o VEF₁ 30 minutos após cada dose, ou se ocorrer sintomas.
- Dia "Provocação" — Mesmo protocolo do estudo cego.

Quadro 2 – Teste de Provocação com o Metabissulfito de Potássio Utilizando Solução Oral Ácida

- Suspender β 2-agonistas cerca de 8 horas antes das provas de função pulmonar.
- Avaliar o VEF₁ – O VEF₁ deve ser $\geq 70\%$ do teórico e ≥ 1.500 ml em adultos. O teste está contra-indicado para valores inferiores aos descritos. Não existem parâmetros definidos para as crianças.
- Teste de Provocação com Metabissulfito de Potássio
- Dissolver 0,1 mg de metabissulfito de potássio em 20 ml de limonada sem sulfito. Manter a solução por 10 - 15 segundos na boca, engolindo-a em seguida.
- Medir o VEF₁ 10 minutos após a primeira dose. Administrar a intervalos de 10 minutos, 0,5, 1, 5, 10, 15, 25, 50, 75 e 100 mg/20 ml da solução. Medir o VEF₁ 10 minutos após cada dose progressiva. - Um teste será considerado positivo se ocorrer queda do VEF₁ $\geq 20\%$.

Em uma amostra de 203 pacientes adultos com asma, Bush *et al.*²³ encontraram uma resposta positiva ao teste de provocação oral com sulfitos, em aproximadamente 8,4% dos pacientes corticóide-dependentes, sendo baixa a frequência (0,8%) em não-dependentes de corticóide.

Alguns cuidados a serem seguidos por pacientes asmáticos sensíveis aos sulfitos:

1. Verificar sempre na embalagem do produto a presença ou não da substância;
2. Evitar comprar alimentos e bebidas que notoriamente

REFERÊNCIAS

1. Papazian R. Sulfites: safe for most, dangerous for some. FDA Consumer Magazine 1996;30:10.
2. Kochen J. Sulfur dioxide. A respiratory tract irritant, even if ingested. Pediatrics 1973;52:145-6.
3. Prenner BM, Stevens JJ. Anaphylaxis after ingestion of sodium bisulfite. Ann Allergy 1976;37:180-2.
4. NIH1984. Adverse reactions to food. American Academy of Allergy and Immunology, Committee on Adverse Reactions to

te contenham sulfitos como frutas secas, vegetais enlatados, vinhos etc. (Quadro 3);

3. Se pretender comer batatas solicitar batata assada, evitando as fritas, *chips* e palha, ou qualquer prato que utilize batatas previamente descascadas;
4. Sempre que comer fora levar *spray* de β 2-agonista. Se já tiver no passado apresentado reação alérgica cutânea urticariforme ou simples prurido, ter sempre consigo anti-histamínico ou mesmo adrenalina para se auto-administrar (Epipen®). Os alimentos preparados em restaurantes podem conter de 100 a 400 mg de sulfitos (não incluídos – cerveja e vinho).

Quadro 3 — Alimentos que Podem Apresentar Sulfitos (Lista Parcial)

- Bebidas alcoólicas:** Vinhos, cervejas.
- Artigos de padaria:** Pães que contenham condicionador de massa, biscoitos, bolachas, tortas, pizza, pão de milho, waffles.
- Bebidas:** Bebidas que contenham açúcar ou xarope de milho, bebidas de frutas cítricas, sucos de fruta congelados, enlatados ou engarrafados.
- Condimentos:** Raiz-forte, mostarda, pepinos em conserva, azeitonas, vinagre de vinho.
- Laticínio:** Alimentos de queijo processado (requeijão).
- Comidas secas:** Ervas, temperos e frutas secas.
- Peixes, crustáceos e moluscos: Camarão fresco, mexilhões, bacalhau seco, enlatados de moluscos, de camarão, de lagosta e de caranguejo.
- Frutas:** Uvas frescas, frutas secas (inclusive passas e ameixas secas e frutas que não "descoram"), enlatados de frutas e sucos, cerejas de marasquino.
- Gelatinas, recheios, glacês:** Recheios de fruta, gelatina com e sem sabor, geléias, glacês.
- Produtos de grão:** Maisena, macarrão de espinafre, molhos, canjica, massas, macarrão e misturas de arroz.
- Doces duros:** Goiabada, marmelada, doce de leite duro. Sorvetes e geléias
- Frutos secos: indeiscentes:** Amêndoas, amendoim, nozes, avelãs, castanha-do-caju, castanha-do-pará, coco.
- Grãos:** Produtos de proteína de soja inclusive tofu, lentilha, ervilha, grão-de-bico.
- Açúcares:** Mascavo, açúcar branco, cristal.
- Diversos:** Legumes enlatados (inclusive batatas), legumes conservados (inclusive couve-flor, pimentas, chucrute), batatas cortadas "frescas" (como a entregue para restaurantes), legumes congelados (inclusive batatas fritas e salada de batata).

Os pacientes com asma sensíveis aos sulfitos necessitam, em sua grande maioria, da utilização de corticóides por longo prazo. A evolução da doença é muito semelhante à da asma por aspirina. Os sintomas são perenes, severos e agravados pela ingestão de sulfitos, havendo em muitos casos a associação com a sinusite. A cessação da ingestão de sulfitos evita acidentes mais graves mas não modifica o curso evolutivo da doença.

Food, National Institute of Allergy and Infectious Diseases, National Institutes of Health. NIH Publication Np. 84-2442. 220 pp. Available from: US Government Printing Office, Washington, DC, USA.

5. Boushey HA. Bronchial hyper reactivity to sulphur dioxide: physiologic and political implications. J Allergy Clin Immunol 1982; 69:335-8.
6. Nadel JA. Aerosol effects on smooth muscle and airway visual-

- ization technique. *Arch Inter Med* 1973;131:83-7.
7. Nadel JA, Salem H, Tamplin B, Tokiva Y. Mechanism of bronchoconstriction during inhalation of sulphur dioxide. *J Appl Physiol* 1965;20:164-7.
 8. Cockcroft D. - Provocation Tests. In : O'Byrne PM, Thomson NC. *Manual of Asthma Management*. London: W.B.Saunders; 2001:91-97.
 9. Allen D, Delohery J. Metabisulfite-induced asthma. *J Allergy Clin Immunol* 1985; 75:145 (Abstract).
 10. Werth GR. Inhaled metabisulfite sensitivity. *J Allergy Clin Immunol* 1982;70:143-5.
 11. Freedman BJ. Asthma induced by sulphur dioxide, benzoate and tartrazine contained in orange drinks. *Clin Allergy* 1977;7:407-15.
 12. Bellofiore S, Caltagione F, Pennisi A, Ciancio N, Mistretta A, Di Maria GU. Neutral endopeptidase inhibitor thiorphan increases airway narrowing to inhaled sodium metabisulfite in normal subjects. *Am J Respir Crit Care Med* 1994;150:853-6.
 13. Stevenson DD, Simon RA. Sensitivity to ingested metabisulfites in asthmatics subjects. *J Allergy Clin Immunol* 1981;68:26-32.
 14. Gunnison AF. Sulfite toxicity: A critical review of in vitro and in vivo data. *Food Cosmet Toxicol* 1981;19:667-82.
 15. Maier KL, Wippermann U, Leuschel L et al. Xenobiotic-metabolizing enzymes in the canine respiratory tract. *Inhal Toxicol* 1999;11:19-35.
 16. Fisher AA. Reactions to injectable local anesthetics. Part IV: Reactions to sulfites in local anesthetics. *Cutis* 1989;44:283-4.
 17. Simon RA. Sulfite sensitivity. *Ann Allergy* 1986;56:281-8.
 18. Kisher C, Schindelin H, Pacheco A, et al. Molecular basis of sulfite oxidase deficiency from the structure of sulfite oxidase. *Cell* 1997;91:973-83.
 19. Garrett RM, Bellissimo DB, Rajagopalan KV. Molecular cloning of human liver sulfite oxidase. *Biochim Biophys Acta* 1995;1262:147-9.
 20. Huang AS, Fraser WN. Are sulfite additives really safe? {Letter}. *N Engl J Med* 1984;311:542.
 21. Bush RK, Taylor SL, Busse WA . A critical evaluation of clinical trials in reactions to sulphites. *J Allergy Clin Immunol* 1986;78:191-202.
 22. Bush RK. Sulfite and aspirin sensitivity: who is most susceptible? *J Respir Dis* 1987;8:23-34.
 23. Bush RK, Taylor SL, Holden K, Nordlee JA, Busse WW. Prevalence of sensitivity to sulfiting agents in asthmatics patients. *Am J Med* 1986;81:816-20.

Asma brônquica e refluxo gastroesofágico.

Gastroesophageal reflux and bronchial asthma.

*Carlos Leonardo Carvalho Pessoa¹, Roberta Suarez Pessoa².***RESUMO**

Apesar da relativa concordância da existência da associação entre asma e doença do refluxo gastroesofágico (DRGE), ainda não há consenso de que haja uma relação causal entre as doenças. Os mecanismos fisiopatológicos envolvidos nesta possível relação são: reflexo esôfago-brônquico, desencadeado por estímulo de receptores vagais no terço distal do esôfago e microaspiração do conteúdo gástrico refluído. Ainda não está perfeitamente estabelecido se o tratamento da DRGE interfere no curso clínico e funcional da asma. Há falhas metodológicas importantes nos estudos, como amostras pequenas e tempo curto de acompanhamento.

Pacientes com sintomas de DRGE devem ter a doença investigada e tratada, independentemente de terem hiper-reatividade brônquica ou asma brônquica associadas. As medidas comportamentais associadas a tratamento, clínico ou não, podem beneficiar um número variável de indivíduos. A comparação direta entre os tratamentos clínico e cirúrgico, para o controle de sintomas respiratórios em pacientes com DRGE, são escassas, mas parecem demonstrar que a cirurgia é mais eficiente, mas deve ser realizada apenas em grupos selecionados de pacientes.

Apesar das limitações dos estudos, há indícios de que associação entre as doenças de fato existe, mas não necessariamente há relação causal. São necessárias pesquisas que tenham número maior de pacientes e com acompanhamento mais longo, para avaliar melhora clínica e funcional respiratória nos pacientes com asma e DRGE.

A investigação desta associação ainda é um campo aberto e cheio de interrogações.

Descritores: asma; refluxo gastroesofágico; DRGE.

ABSTRACT

Despite the agreement on the existence of the association between asthma and gastroesophageal reflux disease (GERD), yet there is no consensus that there is a causal link between the diseases. The pathophysiological mechanisms in this regard are possible: bronchial-esophageal reflex, triggered by vagal stimulation of receptors in the distal third of the esophagus and gastric reflux microaspiration of the content.

It is still not fully established whether the treatment of GERD interfere in the clinical and functional course of asthma. There are major methodological flaws in the studies, as small samples and short follow-up time.

Patients with symptoms of GERD must be investigated and treated, regardless of having bronchial asthma related. The behavioral measures associated with clinical treatment or isolated can benefit a variable number of individuals.

A direct comparison between the clinical and surgical treatments for the control of respiratory symptoms in patients with GERD are scarce, but seem to demonstrate that the surgery is more effective, but should be performed only in selected groups of patients.

Despite the limitations of the studies, there is evidence that association between the diseases in fact exist, but are not necessarily a causal relationship. We need research that have larger number of patients and with longer monitoring to assess clinical improvement and respiratory function in patients with asthma and GERD. The investigation of this association is still an open field and full of questions.

Keywords: asthma; gastroesophageal disease; reflux; GER.

1. Pneumologista do Hospital Municipal Luiz Palmier em São Gonçalo

2. Acadêmica de medicina da Fundação Técnico Educacional Souza Marques

Não existe conflito de interesse.

INTRODUÇÃO

Suspeita-se que a DRGE seja um fator causal de asma brônquica, mas a relação entre as duas doenças permanece controversa.¹

A DRGE é afecção crônica decorrente do fluxo retrógrado de parte do conteúdo gastroduodenal para o esôfago e/ou órgãos adjacentes a este, acarretando variável espectro de sintomas e/ou sinais esofágicos e/ou extra-esofágicos, associados ou não a lesões teciduais.²

Os mecanismos fisiopatológicos envolvidos nesta possível relação são ainda hipotéticos, mas dois deles são usualmente aceitos: reflexo esôfago-brônquico, desencadeado por estímulo de receptores vagais no terço distal do esôfago³ e microaspiração do conteúdo gástrico refluído.⁴ É possível que haja, também, relação entre hiper-responsividade brônquica e número de episódios de refluxos gastroesofágicos.⁵

Outra hipótese para a patogenia do refluxo está relacionada aos medicamentos utilizados para o controle da asma: alguns podem favorecer o refluxo, por serem relaxantes da musculatura lisa do esôfago e do estômago, como a teofilina e agonistas beta-adrenérgicos, determinando redução na capacidade de clearance esofágico e um retardo no esvaziamento gástrico, o que gera um efeito pró-refluxo, principalmente nos pacientes com esfíncter esofágico inferior mecanicamente defeituoso.^{6,7}

Alguns autores sugerem maior prevalência de DRGE também em pacientes com doença pulmonar obstrutiva crônica, indicando que a mecânica respiratória alterada predispõe a DRGE.⁸

Os sintomas mais comuns da DRGE são pirose e regurgitação, mas vários outros sintomas podem estar presentes, como os relacionados ao aparelho respiratório, dentre eles tosse.^{9,10} A DRGE responde por 10 a 40% das causas de tosse crônica.¹¹

O diagnóstico da DRGE é realizado a partir de anamnese detalhada, capaz de identificar as seguintes características dos sintomas: intensidade, duração, frequência, fatores desencadeantes e de melhora, evolução da enfermidade ao longo do tempo e impacto na qualidade de vida do paciente. A duração e a frequência dos sintomas devem ser questionadas. É consenso que pacientes que apresentam sintomas com frequência mínima de duas vezes por semana, com história de 4 a 8 semanas, devem ser considerados possíveis portadores da DRGE.^{2,12}

A asma é uma doença com alta prevalência, atingindo 5% a 10% da população mundial, cuja incidência tem aumentado nas últimas décadas.¹³ Apesar das inúmeras publicações que analisaram a associação asma e DRGE, inúmeras controvérsias básicas persistem. Há, por exemplo, uma grande variação na prevalência de DRGE (30 a 90%) em indivíduos com asma.^{14,15}

Apesar de ser um estudo com desenho transversal (portanto com menor poder), e com amostra relativamente pequena e selecionada, já se demonstrou,

através de análise multivariada, que sexo, índice de massa corporal e, principalmente, tabagismo estão associados com DRGE.¹⁶ Há também várias evidências da relação entre obesidade em crianças e DRGE.¹⁷

A asma, quando associada a DRGE, gera custos mais significativos do que isoladamente, em vários aspectos estudados: uso de fármacos, consultas médicas, exames complementares, hospitalizações, visitas a emergência e absenteísmo.¹⁸

De acordo com o III Consenso Brasileiro no Manejo da Asma¹⁹, os pacientes que apresentam asma e alguma entidade clínica, como a DRGE, causando ou exacerbando seus sintomas, devem ser avaliados por um especialista.

Monitorização da pHmetria esofágica é o método mais objetivo de medida de refluxo ácido. É uma ferramenta útil para se documentar o refluxo patológico. Entretanto, este exame tem limitações por apresentar alta taxa de resultados falso-negativos (20% a 50%), não sendo possível se excluir o diagnóstico de DRGE.²⁰ Além disso, um teste positivo somente confirma a coexistência do refluxo gastroesofágico patológico com os sintomas, não garantindo uma relação de causa e efeito. Essa relação pode ser estabelecida somente quando os sinais ou sintomas extra-esofágicos apresentam resolução, ou melhora significativa, com tratamento clínico antiácido eficaz ou cirurgia anti-refluxo.^{21,22}

O percentual de tempo (em 24 horas) com pH < 4 durante o exame é o parâmetro mais comumente utilizado para o diagnóstico de DRGE. Considera-se o número e duração dos episódios de refluxos, valorizando-se freqüentes episódios com curta duração igualmente a escassos episódios de longa duração.⁵

Endoscopia é um dos métodos diretos de investigação da presença de esofagite, mas não é capaz de distinguir alterações microscópicas da mucosa do esôfago. Esofagite erosiva está presente em aproximadamente 20 a 40% dos indivíduos portadores de DRGE.^{23,24} Deve ser ressaltado que a ausência de alterações endoscópicas da DRGE não exclui o seu diagnóstico, já que 25% a 50% dos pacientes com sintomas típicos apresentam exame endoscópico normal.^{2,12,25}

A combinação de teste de broncoprovocação com metacolina e pHmetria pode ser capaz de estabelecer o diagnóstico de hiper-responsividade brônquica; contudo, estudos prospectivos com as alternativas terapêuticas são necessários para confirmar o valor clínico desta associação.²⁶

O tratamento deve ser iniciado com medidas comportamentais anti-refluxo na DRGE: elevar a cabeceira da cama (15 cm), moderar a ingestão dos seguintes alimentos (na dependência da correlação com os sintomas): gordurosos, cítricos, café, bebidas alcoólicas, bebidas gasosas, menta, hortelã, produtos de tomate, cuidados especiais para medicamentos potencialmente "de risco": anticolinérgicos, teofilina, antidepressivos tricíclicos, bloqueadores de canais de cálcio, agonistas

β -adrenérgicos, alendronato, evitar deitar-se nas 2 horas que se seguem às refeições, evitar refeições copiosas, reduzir drasticamente ou cessar o fumo, reduzir o peso corporal.²

Pacientes com menos de 40 anos de idade e que apresentam manifestações típicas (pirose e regurgitação), sem manifestações de alarme, podem ser considerados para receber teste terapêutico com inibidores da bomba protônica (IBP) em dose plena diária (omeprazol 20 mg, lansoprazol 30 mg, pantoprazol 40 mg, rabeprazol 20 mg), por 4 semanas, como conduta inicial.^{2,27} Em condições excepcionais, nas quais os IBP não podem ser utilizados, podem ser empregados os bloqueadores dos receptores H₂ da histamina (BH₂), em dose plena diária (cimetidina 800 mg, ranitidina 300 mg, famotidina 40 mg, nizatidina 300 mg) ou anti-ácidos. A resposta satisfatória ao teste terapêutico permite inferir o diagnóstico de DRGE.^{2,12,27} Recomenda-se, contudo, a realização prévia de exame endoscópico, nesses casos, para o estabelecimento *ab initio* do diagnóstico diferencial com outras afecções, como úlcera péptica, gastrite, neoplasia.²

Já foi sugerido que o tratamento clínico ou cirúrgico do DRGE reduz sintomas de asma, e necessidade de medicações para asma, não havendo, contudo, efeito sobre a função pulmonar.^{28,29} A questão, na verdade, é mais complexa. Apesar de todos os avanços no conhecimento da relação entre asma e DRGE, ainda não está perfeitamente estabelecido se o tratamento da DRGE interfere no curso clínico e funcional da asma.

Em metanálise²⁸ observou-se que, em 326 pacientes com asma que tinham DRGE, a terapia anti-refluxo melhorou os sintomas da asma em 69%, reduziu o uso de medicamentos para asma em 62% e melhorou o pico de fluxo expiratório em apenas 26% dos pacientes. Uma revisão dos estudos de tratamento cirúrgico da DRGE,²⁹ que incluiu 417 pacientes com asma que foram operados, houve redução dos sintomas de asma, do uso de medicamentos para asma e melhora da função pulmonar em 79, 88 e 27% dos pacientes, respectivamente.

Se a metanálise acima²⁹ aponta uma perspectiva de melhora de sintomas, ainda que sem melhora significativa da função pulmonar, em outras oportunidades³⁰⁻³² demonstrou-se que o tratamento de DRGE não melhora consistentemente os sintomas da asma, não reduz o uso de medicações, nem possui impacto significativo na função pulmonar. Contudo, os próprios autores reconheceram as limitações metodológicas dos estudos incluídos nestas revisões, ressaltando a necessidade de outros ensaios clínicos voltados a esta questão, com número maior de pacientes e com tempo de acompanhamento maior. Um dos pontos controversos descritos é que, dos ensaios clínicos estudados, apenas seis utilizaram IBP. Além disso, demonstrou-se que pacientes com manifestações respiratórias da DRGE necessitariam de doses maiores de um IBP para o controle de seus sintomas.²⁹

Em concordância com outros estudos,^{33,34} não foram demonstradas mudanças na função respiratória de pacientes tratados com ablação ácida. Este paradoxo foi encontrado também em outros estudos, em que o tratamento clínico, ou mesmo cirúrgico, da DRGE melhoraram os sintomas de asma, a despeito de não demonstrarem melhora da função pulmonar.³⁵⁻³⁹ Mais uma vez, havia limitações, como já descrito em outros estudos, tais como o número reduzido de pacientes, insuficiente adesão ao uso de drogas ou mesmo um tempo de ablação ácida demasiadamente curto, o que pode ter contribuído para tais resultados.

Santos *et al.*⁴⁰ estudaram pacientes com asma e DRGE que receberam IBP (pantoprazol 40 mg, em dose única diária). O estudo foi prospectivo, randomizado, duplo cego e placebo-controlado. Observaram que os pacientes que receberam terapia com pantoprazol tiveram melhora no escore de sintomas respiratórios e de qualidade de vida, mas não nos parâmetros de função respiratória. O tamanho final da amostra foi pequeno, no entanto, podendo assim ter contribuído para a ausência de achados mais contundentes nos desfechos analisados.

Sugeriu-se que o tratamento da DRGE tenha melhorado significativamente a qualidade de vida e o índice de sintomas dos pacientes asmáticos sem, no entanto, alterar significativamente os parâmetros funcionais respiratórios. Dentre os pacientes estudados, aqueles que possuíam sintomas respiratórios associados ao refluxo e que foram submetidos à ablação ácida farmacológica foram os que apresentaram redução objetiva no escore de asma e melhora na qualidade de vida, ao final do período de avaliação. Em ensaios clínicos, em que a amostra de pacientes foi maior, como o de Kiljander *et al.*⁴¹ que estudaram 57 pacientes de forma controlada e cruzada, verificou-se uma melhora funcional de 20% em 35% dos pacientes tratados. O tempo de seguimento de três meses pode ter sido curto para a verificação de melhora consistente nos parâmetros funcionais respiratórios.

Refluxo, ainda que não ácido, pode estar associado à asma brônquica. A inibição da secreção ácida, obtida pelo tratamento medicamentoso, diminui a quantidade de ácido refluído, porém isoladamente não evita que outros elementos como alimentos, bile e enzimas, tais como pepsina e tripsina, continuem refluindo ao esôfago e, em alguns casos, tendo acesso às vias aéreas superior e inferior. Sabe-se, inclusive, que as enzimas gástricas, pancreáticas e a bile são as principais responsáveis pelas complicações da DRGE.^{42,43}

O tempo mínimo de tratamento clínico da DRGE é de 6 semanas, embora 4 semanas também possa ser utilizado. O prazo de administração para reavaliação nesses casos é de 12 semanas.⁴⁴ Em princípio, apenas os pacientes com a doença em sua forma moderada ou grave devem ser considerados para a realização de exame endoscópico de controle. Os pacientes que

não apresentaram resposta totalmente satisfatória ao tratamento com IBP por 12 semanas devem ter a dose dobrada de IBP, por mais 12 semanas, antes de serem considerados como insucesso terapêutico. Nos casos em que é requerido o tratamento de manutenção, este deve ser considerado caso a caso.^{45,46} A possibilidade, por exemplo, da redução da dose de medicação anti-secretora gástrica para a mínima eficaz e a tentativa sucessiva da supressão do uso de fármacos com a manutenção das medidas comportamentais anti-refluxo devem ser consideradas.²

Por ser uma doença com causa eminentemente mecânica, a correção da barreira anti-refluxo através da cirurgia anti-refluxo controla dois dos principais fatores etiológicos da DRGE: o esfíncter esofágico inferior defeituoso e a hérnia hiatal. Seria interessante comprovar que a cirurgia constitui-se em importante recurso terapêutico, em razão das limitações do tratamento clínico descritas na literatura. Ademais, o elevado custo do tratamento de manutenção com IBP, o torna inviável para uma significativa proporção de pacientes e o uso de IBP em altas doses, ou por longos períodos de tempo, pode gerar efeitos adversos como, infecções gastrintestinais (*Clostridium difficile*, por exemplo), pneumonias comunitárias e fraturas de costelas por absorção deficiente de cálcio nos idosos,⁴⁷ o que configura uma preocupação extra, visto que um estudo demonstrou que 2 a 3 semanas após suspensão de IBP houve recidiva dos sintomas da DRGE, o que sugere que as medidas comportamentais anti-refluxo devem se tornar rotina na vida dos pacientes, bem como a manutenção regular da medicação.⁴⁸

A cirurgia preconizada atualmente é a fundoplicatura videolaparoscópica (VLP). Com ela, é possível manter-se a junção gastroesofágica em posição intra-abdominal e construir uma válvula com o fundo gástrico, restabelecendo-se com segurança a competência da cárdia, pelo aprimoramento mecânico de sua função.²

Os estudos com metodologia adequada que compararam diretamente os tratamentos clínico e cirúrgico para o controle de sintomas respiratórios em pacientes com DRGE são escassos. Um estudo⁴⁹ avaliou os sintomas respiratórios em pacientes com DRGE, tratados inicialmente com IBP e posteriormente com cirurgia anti-refluxo, e verificou-se que, após seis meses de tratamento com IBP, os sintomas respiratórios diminuíram em apenas 14% dos pacientes e nenhum paciente permaneceu assintomático durante esse período. Após a fundoplicatura VLP, a diminuição dos sintomas respiratórios ocorreu em 86% dos pacientes e 67% permaneceram assintomáticos até o término do estudo. Depreende-se que o tratamento clínico com IBP deva ser a abordagem inicial para a asma associada a DRGE.^{42,50}

O tratamento cirúrgico tem morbidade e mortalidade baixas e pode ser indicado na DRGE não complicada nas seguintes eventualidades: pacientes que não

respondem satisfatoriamente ao tratamento clínico orientado segundo as etapas descritas,^{51,52} impossibilidade financeira de arcar com os custos do tratamento clínico a longo prazo⁵³ ou casos em que é exigido tratamento contínuo de manutenção com IBP, especialmente em pacientes com menos de 40 anos.^{52,53}

Confirmou-se que a cirurgia de correção de refluxo poderia melhorar tosse crônica decorrente de DRGE cujo controle não foi obtido com medicações. Teoricamente, no entanto, mesmo a cirurgia pode falhar no controle da tosse por DRGE, por razões técnicas ou em razão de sensibilidade exacerbada do local onde a DRGE causava tosse antes da cirurgia; neste caso, qualquer pequeno refluxo restante após a cirurgia, poderia ainda gerar sintomas. O paciente que mais provavelmente se beneficiará da cirurgia deve ter um perfil: ter radiografia de tórax normal, não ser tabagista, não estar em uso de inibidores da enzima conversora de angiotensina, ter apresentado falha no tratamento adequado da asma e da rinosinusite, não ter eosinofilia no escarro nem melhora da tosse com corticóides inaláveis ou sistêmicos e, finalmente, não apresentar também resposta ao tratamento clínico da DRGE.⁴³

Ressalte-se, no entanto, a importância do tratamento de co-morbidades em relação à asma. Em estudo com 73 pacientes com asma de difícil controle, 34% deles com outros diagnósticos associados aos sintomas respiratórios, a frequência de DRGE (57%), rinosinusite (95%) e co-morbidades psiquiátricas (49%) não diferiu entre os grupos. Após tratar essas co-morbidades, mais de 50% dos pacientes obtiveram o controle clínico da doença.⁵⁴

O que parece razoável é que os pacientes com sintomas de DRGE devem ter a doença investigada e tratada, independentemente de terem hiper-reatividade brônquica ou asma brônquica associadas. Apesar das limitações dos estudos, há indícios que medidas comportamentais associadas a tratamento, clínico ou não, podem beneficiar um número variável de indivíduos. Há ainda a possibilidade cirúrgica, a se considerar para os casos de insucesso com as alternativas não cirúrgicas.

Há associação entre asma e DRGE. Se a relação é causal ou não, ainda é uma incógnita. É importante recordar-se desta associação, especialmente quando o controle da asma ocorre em ritmo diferente do esperado. Mais importante, no entanto, é avaliar se há adesão ao tratamento da asma, se a rinosinusite concomitante está sendo tratada e se a técnica do uso dos medicamentos inaláveis é a mais adequada.

A investigação desta associação ainda é um campo aberto e cheio de interrogações. Faz-se necessária realização de estudos amplos de prevalência da DRGE, avaliando asmáticos em uma população não referenciada e, ainda, dispondo da confirmação objetiva da presença de exposição esofágica anormal ao ácido gástrico neste grupo de pacientes. Fundamentais também seriam pesquisas sobre efeito do tratamento de

DRGE no curso clínico e funcional da asma, que tenham número maior de pacientes e com acompanhamento mais longo. Outro ponto é tentar identificar quais as

características dos pacientes com asma que melhoram com a terapia da DRGE que os fazem diferentes dos pacientes que não melhoram.

REFERÊNCIAS

- Goldstein RA, Paul WE, Metcalfe DD, Busse WW, Reece ER. Asthma. *Ann Intern Med* 1994; 121:698-708.
- Moraes-Filho J, Cecconello I, Gama-Rodrigues J, Castro L, Henry MA, Meneghelli UG et al. Brazilian Consensus Group. Brazilian consensus on gastroesophageal reflux disease: proposals for assessment, classification, and management. *Am J Gastroenterol*. 2002;97(2):241-8.
- Mansfield LE, Hameister HH, Spaulding HS, Smith NJ, Glab N. The role of vagus nerve in airway narrowing caused by intraesophageal hydrochloric acid provocation and esophageal distension. *Ann Allergy* 1981;47:431-434.
- Perrin-Fayolle M, Gormand F, Braillon G, et al. Long-term results of surgical treatment for gastroesophageal reflux? A double blind, placebo-controlled crossover study. *Dig Dis Sciences* 1994;39:2127-2133.
- Vincent D, Cohen-Jonathan AM, Leport J, Merrouche M, Geronimi A, Pradaliere A, Soule JC. Gastro-oesophageal reflux prevalence and relationship with bronchial reactivity in asthma. *Eur Respir J* 1997;10:2255-2259.
- Crowell MD, Zayat EN, Lacy BE, Schettler-Duncan A, Liu MC. The effects of an inhaled beta-2 adrenergic agonist on lower esophageal function: a dose-response study. *Chest*. 2001;120(4):184-9.
- Ekstrom TK, Tibbling L. Influence of theophylline on gastro-oesophageal reflux and asthma. *Eur J Clin Pharmacol*. 1988;35(4):353-6.
- Mokhlesi B, Morris AL, Huang CF, Curcio AJ, Barrett TA, Kamp DW. Increased prevalence of gastroesophageal reflux symptoms in patients with COPD. *Chest*. 2001;119(4):1043-8.
- Vakil N, van Zanten SV, Kahrilas P, Dent J, Jones R. The Montreal definition and classification of gastroesophageal reflux disease: a global evidence-based consensus. *Am J Gastroenterol* 2006;101:1900-20.
- Hungin AP, Raghunath A, Wiklund I. Bad heartburn: a review of the spectrum of reflux-induced disease. *Fam Pract* 2005;22:591-603.
- Fontana GA, Pistolesi M: Cough. 3: chronic cough and gastro-oesophageal reflux. *Thorax* 2003;58(12):1092-1095.
- Dent J, Brun J, Frendrick AM et al. An evidence based appraisal of reflux disease management. The Genval Workshop Report. *Gut* 1999;44(Suppl):S1-S16.
- Woolcock AJ, Peat JK. Evidence for the increase in asthma worldwide. *Ciba Found Symp*. 1997;206:122-34;134-9.
- Field SK. A critical review of the studies of the effects of simulated or real gastroesophageal reflux on pulmonary function in asthmatic adults. *Chest* 1999;115:848-56.
- Sontag SJ, O'Connell S, Khandelwal S, Miller T, Nemchausky B, Schnell TG, et al. Most asthmatics have gastroesophageal reflux with or without bronchodilator therapy. *Gastroenterology*. 1990;99(3):613-20. Comment in: *Gastroenterology*. 1990;99(3):613-20.
- Nozu T, Komiyama H. Clinical characteristics of asymptomatic esophagitis. *J Gastroenterol* 2008;43:27-31.
- Gunnbjornsdottir MI, Omenaas E, Gislason T, Norrman E, Okin AC, Jogi R, et al. Obesity and nocturnal gastro-oesophageal reflux are related to onset of asthma and respiratory symptoms. *Eur Respir J* 2004;24:116-121.
- Dal Negro RW, Turco P, Micheletto C, Tognella S, Bonadiman L, Guerriero M, et al. Cost analysis of GER-induced asthma: A controlled study vs. Atopic asthma of comparable severity. *Respiratory Medicine* 2007;101:1814-1820.
- Sociedade Brasileira de Pneumologia e Tisiologia. Sociedade Brasileira de Pediatria. Sociedade Brasileira de Alergia e Imunologia; Sociedade Brasileira de Clínica Médica. III Consenso Brasileiro no Manejo da Asma. *J Pneumol*. 2002;28 Supl 1:S1-S28.
- Vaezi MF, Schroeder PL, Richter JE. Reproducibility of proximal pH parameters in 24-hour ambulatory esophageal pH monitoring. *Am J Gastroenterol*. 1997;92(5):825-9.
- Gurski RR, da Rosa AR, do Valle E, de Borba MA, Valiati AA. Extraesophageal manifestations of gastroesophageal reflux disease. *J Bras Pneumol*. 2006 Mar-Apr;32(2):150-60. Review.
- Bhat YM, McGrath KM, Bielefeldt K. Wireless esophageal pH monitoring: new technique means new questions. *J Clin Gastroenterol* 2006;40:116.
- Ronkainen J, Aro P, Storskrubb T, et al. High prevalence of gastroesophageal reflux symptoms and esophagitis with or without symptoms in the general adult Swedish population: a Kakixanda study report. *Scand J Gastroenterol* 2005;40:275-85.
- Thomson AB, Barkun AN, Armstrong D, et al. The prevalence of clinically significant endoscopic findings in primary care patients with uninvestigated dyspepsia: the Canadian Adult Dyspepsia Empiric Treatment-Prompt Endoscopy (CADET-PE) STUDY. *Aliment Pharmacol Ther* 2003;17:1481-91.
- Moss SF, Arnold R, Tytgat GNJ. Consensus statement for management of gastroesophageal reflux disease. Result of workshop meeting at Yale University School of Medicine, Department of Surgery, November 16 and 17, 1997. *J Clin Gastroenterol* 1998;27:6-12.
- Rosztoczy A, Makk L, Izbéki F, Róka R, Somfay A, Wittmann T. Asthma and Gastroesophageal Reflux: Clinical Evaluation of Esophago-Bronchial Reflex and Proximal Reflux. *Digestion*. 2008 Jul 19;77(3-4):218-224.
- Katz, PO. Treatment of gastroesophageal reflux disease: use of algorithms to aid in management. *Amer J gastroenterol* 1999;94(Suppl):S3-S10.
- Field SK, Sutherland LR. Does medical antireflux therapy improve asthma in asthmatics with gastroesophageal reflux?: a critical review of the literature. *Chest* 1998;114:275-283.
- Field SK, Gelfand GA, McFadden SK. The effects of antireflux surgery on asthmatics with gastroesophageal reflux. *Chest* 1999; 116:766-774.
- Coughlan JL, Gibson PG, Henry RL. Medical treatment for reflux oesophagitis does not consistently improve asthma control: a systematic review. *Thorax*. 2001;56(3):198-204.
- Gibson P, Henry R, Coughlan J. The effect of treatment for gastroesophageal reflux on asthma in adults and children. Review [latest version 10 Feb]. In: *Cochrane Library*. Oxford: Update Software;1999.
- Harding SM. Gastroesophageal reflux: a potential asthma trigger. *Immunol Allergy Clin North Am*. 2005;25(1):131-48.
- Sontag SJ, O'Connell S, Khandelwal S, Greenlee H, Schnell T, Nemchausky B, et al. Asthmatics with gastroesophageal reflux: long term results of a randomized trial of medical and surgical antireflux therapies. *Am J Gastroenterol*. 2003 98(5):987-99.
- Boeree MJ, Peters FT, Postma DS, Kleibeuker JH. No effects of high-dose omeprazole in patients with severe airway hyperresponsiveness and (a)symptomatic gastro-oesophageal reflux. *Eur Respir J*. 1998;11(5):1070-4.
- Harding SM, Richter JE, Guzzo MR, Schau CA, Alexander RW, Bradley LA. Asthma and gastroesophageal reflux: acid suppressive therapy improves asthma outcome. *Am J Med* 1996;100:395-405.
- Havemann BD, Henderson CA, El-Serag HB. The association between gastro-oesophageal reflux disease and asthma: a systematic review. *Gut* 2007; 56:1654-1664. Kjellén G, Tibbling L, Wranne B. Effect of conservative treatment of oisophageal dysfunction on bronchial

- asthma. *Eur J Respir dis* 1981;62:190-197.
37. Larrain A, Carrasco E, galleguillos F, Sepulveda R, Pope CE. Medical and surgical treatment of nonallergic asthma associated with gastroesophageal reflux. *Chest* 1991;99:1330-1335.
 38. Gustafsson PM, Kjellman N-IM, Tibbling L. A trial of ranitidine in asthmatic children and adolescents with or without pathological gastro-oesophageal reflux. *Eur Respir J* 1992;5:201-206.
 39. Meier JH, McNally PR, Punja M. Does omeprazole improve respiratory function in asthmatics with gastroesophageal reflux: A double-blind, placebo-controlled crossover study. *Dig Dis Sci* 1994;39:2127-2133.
 40. Santos L, Hetzel JL, Ribeiro I, Cardoso PFG. Avaliação da resposta de pacientes asmáticos com refluxo gastroesofágico após terapia com pantoprazol: estudo prospectivo, randomizado, duplo cego e placebo-controlado. *J Bras Pneumol*. 2007;33(2):119-27.
 41. Kiljander TO, Salomaa ER, Hietanen EK, Terho EO. Gastroesophageal reflux in asthmatics: a double-blind, placebo-controlled, crossover study with omeprazole. *Chest* 1999;116(5):1257-64.
 42. Wong WM, Fass R. Extraesophageal and atypical manifestations of GERD. *J Gastroenterol Hepatol*. 2004;19Suppl 3:S33-43.
 43. Irwin RS, Zawacki JK, Wilson MM, French CT, Callery MP. Chronic cough due to gastro-oesophageal reflux disease: Failure to resolve despite total/near-total elimination of esophageal acid. *Chest* 2002;121:1132-1140.
 44. Katz, PO. Treatment of gastroesophageal reflux disease: use of algorithms to aid in management. *Amer J gastroenterol* 1999; 94(Suppl):S3-S10.
 45. Klinkenberg-Knol EC, Festen HPM, Jansen JBMJ et al. Long-term treatment with omeprazole for refractory reflux esophagitis: efficacy and safety. *Ann Intern Med* 1994;121:161-7.
 46. Vigneri S, Termini R, Leandro G. A comparison of five maintenance therapies for reflux oesophagitis. *N Engl J Med* 1995;333:1106-10.
 47. Côté GA, Howden CW. Potential adverse effects of proton pump inhibitors. *Curr Gastroenterol Rep*. 2008 Jun;10(3):208-14.
 48. Morales JE, Leal de Hernández L, González Spencer D. Asthma associated with gastroesophageal reflux. *Rev Alerg Mex*. 1998;45(1):16-21.
 49. Wetscher GJ, Glaser K, Hinder RA, Perdakis G, Klingler P, Bammer T, et al. Respiratory symptoms in patients with gastroesophageal reflux disease following medical therapy and following antireflux surgery. *Am J Surg*. 1997;174(6):639-42; discussion 642-3.
 50. Bak YT. Management strategies for gastroesophageal reflux disease. *J Gastroenterol Hepatol*. 2004;19Suppl 3:S49-53.
 51. Waring JP. Management of post-fundoplication complications. In: *GI in the next century. Clinical advances in esophageal and gastrointestinal disorders*. AGA Postgraduate Course 1999;51-7.
 52. Hinder RA. Gastroesophageal reflux disease: surgical options, choice of operations and outcomes. In: *GI in the next century. Clinical advances in esophageal and gastrointestinal disorders*. AGA Postgraduate course 1999;29-32.
 53. Coley CM, Barry MJ, Spechler SJ et al. Initial medical versus surgical therapy for complicated chronic gastroesophageal reflux disease: a cost effectiveness analysis. *Gastroenterology* 1993;104:45.
 54. Heaney LG, Conway E, Kelly C, Johnston BT, English C, Stevenson M, et al. Predictors of therapy resistant asthma: outcome of a systematic evaluation protocol. *Thorax*. 2003;58(7):561-6.

Tratamento da asma leve e moderada persistentes.

Mild and moderate persistent asthma treatment.

Rodolfo Fred Behrsin¹.

RESUMO

O autor faz uma revisão sobre a classificação da asma em leve e moderada, descrevendo importantes aspectos terapêuticos envolvidos em seu controle.

Descritores: asma; asma leve e moderada.

ABSTRACT

The author present a revision about principals aspects involveds in classification and treatment of mild and moderate asthma.

Keywords: asthma, mild and moderate asthma.

INTRODUÇÃO

Uma vez que se tenha o diagnóstico de asma, é importante a sua classificação de acordo com a gravidade.

O GINA 2006¹ - Global Initiative For Asthma, classificou a asma por níveis de gravidade em quatro classes, a saber: intermitente, persistente leve, persistente moderada e persistente grave.

Tal classificação permite ajustar o tratamento inicial de acordo com as necessidades do paciente, possibilitando otimização do tratamento, como escolha da melhor droga e sua dosagem, além de ajustes que se façam necessários ao longo do tratamento.

Neste capítulo, abordamos o tratamento da asma persistente leve e persistente moderada, procurando estimular a classificação de gravidade para uma melhor utilização dos recursos atualmente disponíveis.

Asma Persistente Leve:^{1,2} É caracterizada por sintomas que se manifestam mais de uma vez por semana, porém não diariamente, com exacerbações podendo afetar o sono e as atividades diárias, além de sintomas noturnos ocorrendo mais de 2 vezes por mês.

VEF₁ ou PFE igual ou acima de 80% do previsto e apresentando variabilidade destes parâmetros de até 20-30%.

Asma Persistente Moderada:^{1,2} Caracteriza-se por sintomas diários, com exacerbações podendo afetar as atividades diárias e o sono, além de sintomas noturnos ocorrendo mais de uma vez por semana e conseqüente uso de drogas β_2 -agonistas de curta ação quase que diariamente.

VEF₁ e PFE entre 60 e 80% do valor previsto e apresentando variabilidade destes parâmetros acima de 30%.

A importância da classificação da gravidade tem como principal objetivo a determinação das opções farmacológicas e das doses mais adequadas para se atingir o controle da doença, no menor tempo possível. Contudo, essa classificação não é estática, pois pode variar de acordo com diferentes situações. Muitas vezes um paciente é classificado com determinada gravidade, mas, ao se iniciar o tratamento, evolui com rápida resposta e melhora, sendo então reclassificado em outro nível de gravidade.¹

1. Mestre em Pneumologia pela Universidade Federal Fluminense
O autor não tem conflito de interesses com o teor deste manuscrito.

Controle da Asma

O principal objetivo do tratamento da asma é o controle de suas manifestações clínicas e funcionais, além de se evitar o desenvolvimento do remodelamento brônquico.¹⁻⁴

O tratamento inicial deve ser iniciado de acordo com critérios de gravidade encontrados na avaliação inicial, mas a manutenção deve ser baseada, fundamentalmente, na resposta encontrada nesta primeira abordagem e, conseqüentemente, no estado de controle da doença.

De acordo com o resultado obtido podemos classificar a asma em controlada, parcialmente controlada e não controlada.

Asma controlada pode ser definida como:

- 1- Ausência de sintomas diurnos;
- 2- Sem despertares noturnos devido a asma;
- 3- Sem necessidade de uso de medicação de resgate;
- 4- Ausência de exacerbações;
- 5- Sem limitações a atividades físicas e ao exercício;
- 6- Função pulmonar dentro da normalidade.⁴

Na asma parcialmente controlada o paciente apresenta alguns sintomas que revelam não haver um controle tão eficaz, encontrando-se, neste grupo, pelo menos um dos achados a seguir:

- 1- Sintomas diurnos por duas ou mais vezes na semana;
- 2- Pelo menos um despertar noturno por semana;
- 3- Necessidade de usar medicação de resgate por 2 ou mais vezes por semana;
- 4- Limitação de atividades físicas e VEF₁ abaixo de 80% do valor previsto, ocorrendo exacerbações uma ou mais vezes durante o ano.

Na asma não controlada encontram-se três ou mais achados descritos na asma parcialmente controlada e as exacerbações são mais freqüentes, podendo ocorrer a qualquer momento.

Antes de falar em abordagem farmacológica é fundamental considerar aspectos não farmacológicos, mas decisivos no bom resultado terapêutico, descritos a seguir.

Cuidados ambientais

Alguns cuidados tomados podem melhorar, de maneira significativa, o resultado do tratamento do paciente asmático.³

Evitar contato com alérgenos domiciliares tem a capacidade de reduzir a exposição a substâncias desencadeantes de asma, melhorando a resposta à terapia farmacológica e reduzindo exacerbações, principalmente em pacientes com histórico de alergia.

Sensibilizantes ocupacionais: atenção deve ser dada a possíveis exposições a alérgenos em ambiente de trabalho, que podem induzir a asma ocupacional.

Tabagismo: é outro importante irritante das vias aéreas e o paciente deve ser orientado a evitar exposição à fumaça de cigarro, que aumenta a freqüência de exacerbações.

Poluição: pacientes que vivem em ambientes poluídos tendem a apresentar maior dificuldade de con-

trole da asma, devido à irritação brônquica causada pelas substâncias as quais se expõem.

Educação

É fundamental para uma boa evolução do tratamento uma adequada educação do paciente asmático, e sua família, sobre a doença.⁵

Para tal, é importante uma boa relação médico-paciente, para se poder orientar adequadamente o paciente, em relação a questões importantes de sua doença e tratamento.

É importante que o paciente esteja ciente dos fatores agravantes e corretamente orientado de como evitá-los, tendo um plano de ação para o caso de exacerbações.

Saber manejar de forma eficaz o mecanismo inalatório escolhido para administração da medicação é fundamental no controle adequado da asma e a técnica utilizada deve, sempre que possível, ser revista pelo médico, solicitando ao paciente que utilize este medicamento em sua presença, a cada consulta.

Outro dado importante que é necessário informar é que se trata de doença crônica e qualquer mudança na medicação deve, obrigatoriamente, ser orientada pelo médico assistente.

Adesão

Adesão ao tratamento é fundamental para a boa evolução do paciente asmático.⁶

Alguns fatores que comumente associados à baixa adesão podem ser citados, como a interrupção da medicação ao apresentar melhora dos sintomas, uso de forma inadequada dos dispositivos inalatórios e falta de conhecimentos básicos da doença. A adesão pode ser melhorada com adequada orientação de pacientes e familiares sobre a doença.

Tratamento Farmacológico

Na asma persistente leve²⁻⁴ recomenda-se iniciar a terapia antiinflamatória com corticoesteróides inalatórios (CI), em baixas doses. Trata-se de medicamento utilizado, tanto como antiinflamatório, na manutenção, quanto profilático, podendo ser usado não apenas em adultos, mas também em crianças. Tem a capacidade de reduzir o número de exacerbações, o número de internações e a ida aos serviços de emergência, produzindo uma gradativa redução da hiper-responsividade brônquica e da broncoconstrição induzida pelo exercício.

Os efeitos colaterais mais comumente observados com os CI são: candidíase oral, tosse crônica e rouquidão, devido à irritação do laringe e das cordas vocais.

Os efeitos colaterais sistêmicos são menos comuns, ocorrendo em uso de doses elevadas e por tempo prolongado. Dentre tais efeitos podemos citar perda de massa óssea, desequilíbrio do eixo hipotálamo-hipófise-adrenal e alterações do crescimento.⁴

Dentre os CI utilizados no Brasil temos beclometasona, budesonida, ciclesonida e fluticasona e, previsto para o próximo ano, a mometasona inalatória, como

mais uma opção terapêutica, com a vantagem de ser utilizada uma vez ao dia.⁷

A tabela 1 mostra dosagens dos CI disponíveis no Brasil.

Tabela 1 - Dosagem dos diferentes corticosteróides inalatórios nos adultos

Fármaco	Dose Baixa (mcg)	Dose Média (mcg)	Dose Alta (mcg)
Beclometasona	200-500	500-1000	>1000
Budesonida	200-400	400-800	>800
Ciclesonida	80-160	160-320	>320
Fluticasona	100-250	250-500	>500

Como opção terapêutica alternativa, podemos tentar utilizar os antileucotrienos ou cromoglicato disódico, principalmente em crianças, visto que, com frequência, se depara com pais receosos e refratários ao uso de drogas corticosteróides, mesmo após correta orientação.²

Estes pacientes devem também estar orientados para situações em que se faça necessário o uso de medicação para alívio de sintomas. Neste caso, devem-se utilizar drogas β_2 -agonistas de curta ação de uso inalatório, como salbutamol, fenoterol e combinações destas com brometo de ipatropio.

Na asma persistente moderada, recomenda-se iniciar o tratamento com CI inalatório, em dose moderada a altas, ou CI inalatório em doses baixa a moderada, associado a broncodilatores β_2 -agonistas de longa ação (LABA). Dentre os LABA disponíveis pode-se citar o formoterol e o salmeterol.

Comparativamente⁸, o salmeterol e o formoterol tem a propriedade farmacológica de serem agonistas potentes e seletivos ao receptores β_2 , mas apresentam diferenças importantes. Ambos apresentam tempo de ação de cerca de 12 horas após a sua administração, mas o formoterol tem efeito mais imediato, enquanto o salmeterol leva cerca de 15 minutos para começar a atuar.

O formoterol apresenta uma maior flexibilidade de uso, pois sua dose pode ser ajustada de acordo com

as necessidades, podendo ser aumentada, o que não se recomenda com o salmeterol, devido a seus efeitos colaterais sistêmicos prolongados.

O salmeterol é um agonista parcial, com ação mais lenta na musculatura brônquica do que o agonista total formoterol, porém este apresenta a desvantagem de poder induzir o desenvolvimento de crescente tolerância à sua ação.

De forma alternativa, podemos associar antileucotrienos com baixas a moderadas doses de CI inalatório.

Estes pacientes devem também estar orientados para situações em que se faça necessário o uso de medicação para alívio de sintomas. Neste caso, deve-se utilizar drogas β_2 -agonistas de curta ação de uso inalatório como salbutamol, fenoterol e combinações destas com brometo de ipatropio.

Tratamento de Manutenção

O tratamento de manutenção é focado em controlar os sintomas e prevenir possíveis exacerbações.¹⁻⁴

O uso de CI tem a capacidade de, além de controlar sintomas, reduzir, no longo prazo, o risco de desenvolvimento de remodelamento pulmonar.

A manutenção envolve princípios citados anteriormente, como controle ambiental, educação do paciente e familiares, com conseqüente melhora de adesão ao tratamento para melhores resultados.

Inicia-se o tratamento de acordo com a classificação da gravidade da doença e a manutenção varia de acordo com a evolução e controle apresentado pelo paciente, devendo-se tentar usar a menor dose possível de medicação.

Uma vez que se obtenha o controle sintomático por 3 meses, deve-se tentar reduzir a dose, de forma gradativa, mantendo o acompanhamento.

Caso não se obtenha uma resposta satisfatória, deve-se considerar: inadequada adesão ao tratamento, técnica de uso inadequada do mecanismo inalador, presença de fatores desencadeantes associados (rinite persistente, sinusite crônica, doença do RGE, exposição a alérgenos, tabagismo, problemas psiquiátricos).

REFERÊNCIAS

1. Global Initiative For Asthma (GINA) (home page on the internet) 2006. <http://www.ginasthma.com>
2. Sociedade Brasileira de Pneumologia e Tisiologia. IV Diretrizes Brasileiras para o Manejo da Asma. J Bras Pneumol 2006 ;32(S 7):447-474.
3. American Thoracic Society Documents. Guidelines for assessing and managing asthma risk at work, school, and recreation. Am J Respir Crit Care Med 2004;169:873-881.
4. British Thoracic Society. British Guideline on The Management of Asthma. Thorax 2008;63(S IV):iv1-iv121.
5. Oliveira MA, Bruno VF, Ballini LS, Brito Jardim JR, Fernandes AL. Evaluation of an educational program for asthma in adults. J Asthma. 1997;34(5):395-403
6. Drazen JM, Bocuzzi SJ, Wojen J. Adherence to prescribed treatment for asthma. Am J Respir Crit Care Med. 2000;16:A402
7. Bensch GW, Prenner B, Berkowitz R, Galant Stanley, Ramsdell J, Lutsky B. Once-daily evening administration of mometasone furoate in asthma treatment initiation. Annals of Allergy, Asthma & Immunology 2006;96:533-540
8. Hansel TT, Barnes P. An atlas of Chronic Obstructive Pulmonary Disease and COPD. Parthenon Publishing; 2004.

Artigo Asma

Asma grave em adultos. Severe asthma in adults.

Pierre d'Almeida Telles Filho¹.

RESUMO

A maioria dos pacientes com asma se enquadra nos tipos leve e moderada, sendo que uma pequena parcela apresenta asma severa que, dependendo da definição adotada, oscila entre 5-10%. Este menor percentual, entretanto, é o responsável pelos maiores custos do tratamento da asma. Ao contrário dos pacientes com asma leve e moderada, facilmente controlados com corticóides por inalação e broncodilatadores β_2 -agonistas, os com asma severa constituem um grupo em que a doença se manifesta de uma forma de difícil controle, às vezes refratária, apesar de doses máximas da terapêutica empregada por inalação.

A asma severa não se apresenta de forma homogênea, como a asma atópica, sendo subdividida em diferentes fenótipos que se baseiam em fatores clínicos e etiológicos, fisiológicos ou fisiopatológicos. Esta divisão em subtipos auxilia na orientação da terapêutica, desenvolvendo alvos mais específicos para o tratamento. Entretanto, pouco se sabe por que pacientes acometidos com asma severa não respondem bem à terapêutica. Apresentam alta prevalência de co-morbidades e associação a vários fatores desencadeantes e agravantes.

Na asma severa, o perfil inflamatório se modifica, com maior presença de neutrófilos e evidências de destruição tecidual e remodelamento brônquico. A evolução para fibrose subepitelial pode ser um dos fatores que contribui para a obstrução irreversível das pequenas vias aéreas e persistência da hiper-responsividade, mesmo após tratamento com corticóides.

Uma das características da asma severa é a dependência e resistência aos corticóides. O motivo pelo qual estes pacientes são resistentes às doses consideradas adequadas de corticóides por inalação e necessitam de altas doses sistêmicas da droga ainda é desconhecido.

Descritores: asma severa; corticóide; remodelamento brônquico; exacerbação da asma, inflamação das vias aéreas.

ABSTRACT

Most patients with asthma fall into two categories: the mild type and the moderate one, while a small percentage of people suffer from severe asthma, which depending on the adopted definition, oscillates between 5 – 10%. This smaller percentage, however, is responsible for the highest costs of asthma treatment.

Unlike the patients with mild and moderate asthma, easily controlled with inhaled corticosteroids and β_2 -agonists bronchodilators, the ones with severe asthma form a group within which the disease manifests itself in a very difficult way to control, sometimes refractory, despite the maximum doses of therapeutics employed through inhalation.

Unlike the atopic asthma, the severe asthma does not manifest itself in a homogeneous way, being subdivided in different phenotypes which base themselves upon clinical and etiologic, physiological or pathophysiological factors. Such a division in subtypes helps in the therapeutic orientation, thus developing more specific targets for the treatment. Yet, little is known as to why patients afflicted with severe asthma do not respond positively to the therapeutics.

Such patients show high prevalence of comorbidity and association with various "trigger" and aggravating factors.

In severe asthma the characteristics of inflammation change, with larger presence of neutrophils and evidences of tissue destruction and airway remodelling. The evolution to subepithelial fibrosis can be one of the factors which contributes to the irreversible obstruction of small airways and the persistence of airway hyperresponsiveness even after the treatment with corticosteroids.

One of the characteristics of severe asthma is the dependence and resistance to corticosteroids. The reason why those patients are resistant to the regular doses of inhaled corticosteroids and need high systemic doses of the drug is still unknown.

Keywords: severe asthma; corticosteroids; airway remodeling; asthma exacerbation; airway inflammation.

1. Médico pneumologista. Chefe do Serviço de Medicina Interna do Hospital Evangélico do Rio de Janeiro
O autor não tem conflito de interesses com o teor deste manuscrito.

A asma é uma doença inflamatória crônica das vias aéreas, cuja causa não está completamente elucidada. Em consequência da inflamação, as vias aéreas tornam-se hiper-responsivas e se estreitam, facilmente, em resposta a inúmeros estímulos. Isto pode resultar em tosse, sibilos, sensação de opressão torácica e dispnéia, sendo estes sintomas mais comuns à noite. O estreitamento das vias aéreas é geralmente reversível, porém, em pacientes com asma crônica persistente, a inflamação pode determinar obstrução irreversível ao fluxo aéreo. As características patológicas incluem a presença de células inflamatórias nas vias aéreas, exsudação de plasma, edema, hipertrofia muscular, rolhas de muco e descamação do epitélio.

A maioria dos pacientes com asma se enquadra nos tipos leve e moderado, sendo que uma pequena parcela apresenta asma severa que, dependendo da definição adotada, oscila entre 5-10%. Este menor percentual, entretanto, é o responsável pelos maiores custos do tratamento da asma. Por exemplo, no Canadá estima-se que estes 10% sejam os responsáveis por 51% dos gastos médicos diretos do tratamento e 54% dos custos totais desembolsados com a doença.¹ Ao contrário dos pacientes com asma leve e moderada, facilmente controlados com corticóides por inalação e broncodilatadores β_2 -agonistas, aqueles com asma severa constituem um grupo em que a doença se manifesta de uma forma de difícil controle, às vezes refratária, apesar de doses máximas da terapêutica empregada por inalação.

Em 2000, a Sociedade Americana de Tórax definiu a asma severa/refratária em função de critérios maiores e menores (Quadro 1).²

Quadro 1 - Critérios diagnósticos para a asma severa/refratária

Critérios Maiores

- Tratamento contínuo ou $\geq 50\%$ do ano com corticóide oral
- Uso contínuo de altas doses de corticóides por inalação (≥ 1.200 mcg de beclometasona ou equivalente)

Critérios Menores

- Necessidade de uso diário de β_2 -agonistas de longa duração, antagonistas de leucotrienos ou teofilina
- Sintomas diários de asma, necessitando medicação de resgate
- Persistente obstrução brônquica ($VEF_1 < 80\%$ do teórico); variação diária do PFE $> 20\%$
- Uma ou mais visitas por asma a serviço de emergência no último ano
- Três ciclos ou mais de corticóide oral no último ano
- Piora da asma quando de redução de $\leq 25\%$ nas doses de corticóide oral ou por inalação
- História de asma quase-fatal no passado

VEF_1 – volume expiratório no primeiro segundo;
PFE – pico de fluxo expiratório

Desta forma, para que o paciente se enquadre nesta definição torna-se necessário, no mínimo, um critério maior e dois menores. Outras patologias que causam dispnéia (Quadro 2) devem ser afastadas e deve ser assegurada a certeza de que o paciente observa regularmente o tratamento proposto, fazendo uso de forma correta dos dispositivos de inalação.^{2,3}

Quadro 2 - Doenças que causam dispnéia e devem ser descartadas para o diagnóstico da asma severa/refratária

Diagnósticos Alternativos de Doenças que Causam Dispnéia

- | | |
|---|--|
| - Bronquiectasias | - Bronquiolite obstrutiva |
| - ICC | - Aspiração recorrente |
| - Disfunção de cordas vocais | - Aspergilose bronco-pulmonar alérgica |
| - Fibrose cística | - Síndrome de Churg-Strauss |
| - Embolia pulmonar recorrente | - DPOC |
| - Obstrução central das vias aéreas: tumores (benignos ou malignos), sarcoidose, traqueobronquiomalácia | |

O National Heart Lung and Blood Institute (NHLBI) e a Organização Mundial de Saúde (OMS), na versão atualizada em 2007 do Global Initiative for Asthma,⁴ definem pacientes com asma severa quando apresentam provas de função pulmonar alteradas, fazem uso de corticóides por via oral para manter o controle da doença ou necessitam de doses moderadas de corticóides por inalação, associadas ao uso contínuo de broncodilatadores β_2 -adrenérgicos de longa duração. Cerca de 23-49% de pacientes com asma severa desenvolvem persistente limitação ao fluxo aéreo das vias aéreas, apesar do uso apropriado dos medicamentos utilizados e da ausência de outros fatores de risco, como o tabagismo e insultos ambientais.⁵ Fatores de risco potenciais para o declínio do VEF_1 na asma incluem, além da hiper-responsividade brônquica, broncoconstricção irreversível e inflamação brônquica eosinofílica refratária. A asma fatal e a asma quase fatal representam a mais grave condição da evolução da asma severa e são responsáveis por alta morbidade e mortalidade.

A asma severa não se apresenta de forma homogênea, como a asma atópica, sendo subdividida em diferentes fenótipos que se baseiam em fatores clínicos e etiológicos, fisiológicos ou fisiopatológicos. Esta divisão em subtipos auxilia na orientação da terapêutica, desenvolvendo alvos mais específicos para o tratamento. Entretanto, pouco se sabe por que pacientes acometidos com asma severa não respondem bem à terapêutica. Apresentam alta prevalência de co-morbidades e associação a vários fatores desencadeantes e agravantes.⁶

ASMA SEVERA – FATORES ETIOLÓGICOS, CO-MORBIDADES E FATORES AGRAVANTES

Infecções respiratórias recorrentes

Os vírus são os principais responsáveis pela indução das exacerbações da asma. Vários estudos têm demonstrado aumento da hiper-responsividade brônquica (HRB) após infecções respiratórias. Infecções experimentais, em humanos, com rinovírus (RV) aumentam a HRB a estímulos não-específicos por mais de quatro semanas após a infecção, em pacientes alérgicos.⁷ Disfunção de receptores β_2 -adrenérgicos pode também ocorrer por mediação viral.⁸ Alterações do tono muscular podem estar relacionadas à perda de substâncias protetoras expressas ou produzidas pelo epitélio infectado, como o fator relaxante derivado do epitélio (EpDIF) e a endopeptidase neutra (NEP), uma enzima que degrada neuropeptídeos.⁹

Existem evidências que sugerem um papel das bactérias atípicas (*C. pneumoniae* e *M. pneumoniae*), tanto no estado crônico-estável da doença, como nas suas exacerbações.¹⁰ Também tem sido proposto que a infecção pela *Chlamydia pneumoniae* possa inibir a apoptose das células epiteliais e, desta forma, elevar o potencial de sobrevivência dos patógenos nas células epiteliais infectadas, mantendo a asma severa.¹¹

Rinite alérgica e sinusite crônica

A asma e a rinite alérgica freqüentemente coexistem. Cerca de 58% dos pacientes com rinite apresentam asma. A rinite alérgica é um fator de risco para o desenvolvimento da asma e a torna mais severa. Em função da obstrução nasal, o paciente com asma respira pela boca e a perda da função de filtração nasal determina maior inalação de alérgenos, que contribui para o aumento da inflamação brônquica.

Em alguns casos, há forte relação entre doença inflamatória crônica dos seios paranasais e a asma, particularmente a severa e refratária. Esta piora da doença está relacionada a três fatores: aos reflexos rinosinobronquiais,^{12,13} que alteram a resistência das vias aéreas; ao aumento da resposta inflamatória em pacientes com rinosinusite, implicando a liberação na circulação pela mucosa das vias aéreas superiores de mediadores inflamatórios que influenciariam o trato respiratório baixo, e ao gotejamento pós-nasal, com projeção direta de material inflamatório para o trato respiratório baixo via orofaringe.¹⁴

Refluxo ácido gastresofágico (RAGE)

É considerado como um fator desencadeante e agravante da asma, mesmo na ausência de sua sintomatologia. Estudos em animais e humanos estabeleceram, pelo menos, três mecanismos que podem determinar a asma induzida pelo RAGE: tono vagal exacerbado, decorrente da estimulação dos receptores do esôfago inferior pelo refluxo ácido;¹⁵ intensificação da HRB e microaspiração de ácido, determinando broncoconstrição e edema da mucosa.^{16,17} A asma, por si só, pode desencadear um refluxo transitório

ou agravar um refluxo preexistente, pelo aumento do gradiente de pressão entre o tórax e o abdome, ou pela utilização de broncodilatadores β_2 -agonistas, que podem determinar relaxamento do esfíncter gastresofágico e atuam, também, na redução da amplitude de contração da musculatura lisa do corpo do esôfago, sendo dose dependente. A retificação dos diafragmas devido ao *air trapping* pode modificar o ângulo de His, de agudo para obtuso, determinando tração do esfíncter esofágico inferior, com perda de sua competência, propiciando o refluxo.

Obesidade

Recentemente reconhecida como fator de risco, tanto para a asma como para a sua gravidade, a obesidade pode ser a responsável por fenótipo de asma mais severa, acometendo principalmente as mulheres,^{18,19} sendo que a perda de peso proporciona melhora no controle da asma.²⁰ Obesos apresentam sintomas mais severos da doença, com sintomas permanentes, maior número de visitas a serviços de emergência, padrão inflamatório neutrofílico, maior falta ao trabalho, menor qualidade de vida, estando associada a outras co-morbidades agravantes, como refluxo gastresofágico, síndrome da apnéia do sono obstrutiva (SASO) e transtornos psicológicos. A inflamação brônquica pode ser induzida pelo aumento da síntese de leptina pelos adipócitos ou pela inflamação sistêmica associada à obesidade, com aumento do fator de necrose tumoral alfa (TNF- α).

Síndrome da apnéia do sono obstrutiva (SASO)

A SASO e a asma noturna são duas entidades distintas, sob a mesma classificação de desordens respiratórias do sono. A prevalência da concomitância entre asma e SASO tem aumentado, nos últimos anos, em decorrência da chamada emergente epidemia da obesidade. No paciente obeso, muitas vezes uma se confunde com a outra, pois apresentam despertares repetitivos, esforço respiratório, mudanças no fluxo oronasal e queda da saturação de oxigênio durante o sono. Além disso, podem causar sonolência diurna ou outras alterações neurocognitivas. A SASO está associada a um tipo de asma mais severa,²¹ refratária e, às vezes, ambas se sobrepõem quanto à presença de obstrução das vias aéreas com inflamação neutrofílica, à obesidade e a outros fatores agravantes para o broncospasmo (refluxo gastresofágico, congestão da nasofaringe e dos seios da face).²²

Tabagismo

A poluição pela fumaça do cigarro aumenta a freqüência e a gravidade de episódios de asma, tanto em crianças como em adultos. A fumaça do cigarro contém milhares de substâncias que interferem na função celular e exacerbam a HRB. O remodelamento brônquico é mais intenso em asmáticos que fumam. Embora não haja consenso,²³ vários estudos têm apontado uma ação limitada dos corticóides por inalação em pacientes com asma e que fumam.²⁴⁻²⁷ Estes dados

sugerem que os fumantes com asma possam ser resistentes aos efeitos benéficos da terapia antiinflamatória com corticóides.

Fatores psicogênicos

A asma severa está relacionada a transtornos psicológicos e psiquiátricos, principalmente a depressão. Além da depressão, manifestam ansiedade, pânico, medo e distúrbios psicossociais que podem afetar o controle da doença, como o alcoolismo, abuso de drogas, isolamento social, sentimento de rejeição, problemas no trabalho, etc. Estes pacientes apresentam maior número de atendimento em salas de emergência e hospitalizações.²⁸ São pacientes que têm menor percepção da gravidade da doença e menor aderência ao tratamento. Pacientes com asma severa com um ou mais fatores psicossociais adversos apresentam maior risco de morte.

Fatores ambientais

Estão mais relacionados à asma ocupacional. A atopia é menos comum na asma severa, entretanto, quando esta se apresenta, torna-se menos dependente à exposição aos alérgenos. Assumem, neste caso, particular importância os fatores ambientais, tais como as infecções e a exposição aos poluentes do ar. Uma exceção ocorre com os sensibilizantes ocupacionais dependentes da IgE como, por exemplo, a asma dos moleiros e padeiros. Quando a asma ocupacional é diagnosticada e o indivíduo continua exposto ao agente desencadeante, os sintomas tornam-se mais severos e freqüentes, inclusive fora do local de trabalho, podendo ser desencadeada, também, por outros alérgenos ambientais (fumaça de cigarro, perfumes, dióxido de enxofre). Quando afastado do trabalho, livre da exposição ao agente causal, cerca de 60 a 80% dos trabalhadores sensibilizados continuarão a apresentar sintomas, porém em proporção menor aos que permanecem sob exposição.

Endócrinos

Entre os adultos, as mulheres de qualquer raça apresentam maior morbidade e mortalidade por asma, respondendo por 75% das internações hospitalares e 65% das visitas a serviços de emergência.²⁹ A piora da asma, com aumento na variabilidade do PFE, se desenvolve no período de dois a cinco dias que antecede à menstruação e acomete cerca de 30-40% das mulheres,²⁹ tendo Frank³⁰, em 1931, introduzido o conceito de asma pré-menstrual. Na atualidade, acredita-se que este tipo particular de asma ocorra em mulheres que já apresentem certo grau de resistência aos corticóides. Supõe-se que oscilações hormonais na mulher sejam as responsáveis pela maior tendência à asma brônquica. A asma pré-menstrual é considerada, na atualidade, como que um marcador de doença grave, ocorrendo maior número de hospitalizações neste grupo.³¹ Dependendo do ambiente, ambos os hormônios, tanto o estrogênio quanto a progesterona, têm ação potencial pró-inflamatória ou antiinflamatória. Uma teoria rela-

ciona a asma pré-menstrual à queda da progesterona e à elevação da relação estrogênio-progesterona. Baseia-se na hipótese de que a progesterona normalmente determina uma ação protetora, possivelmente antiinflamatória, nestas pacientes.

O curso da asma na gravidez não pode ser previsto, podendo ocorrer estabilização, melhora ou piora. Um estudo recente de Schatz *et al.*³², abrangendo 16 centros médicos, avaliou uma população de 1.739 mulheres com asma e gravidez. Estas mulheres foram acompanhadas, prospectivamente, até o termo. A grande maioria foi classificada ao entrar no estudo como portadora de asma leve (50,2%) ou moderada (46,8%). Cerca de 3% apresentavam doença severa. Durante o curso gestacional, 30% das mulheres inicialmente classificadas como asma leve migraram para a categoria moderada-severa, enquanto 23% das classificadas como moderada-severa se converteram à asma leve, principalmente a partir da metade da gravidez. A descoberta de polimorfismos do receptor de estrogênio associados à HRB, afetando a gravidade da doença, também fornece uma base genética para alguns destes efeitos endócrinos em mulheres com asma.³³

A tireotoxicose é reconhecida como um fator que dificulta o controle da asma.³⁴

O tecido adiposo é considerado, atualmente, um órgão endócrino, pela diversidade de substâncias secretadas que podem exercer suas ações em outros órgãos ou sistemas. Na obesidade, um significativo número de substâncias é sintetizado pelo tecido adiposo, entre elas as interleucinas, o fator de necrose tumoral alfa, o inibidor do ativador de plasminogênio (PAI-1), a leptina e outras adipocininas (adiponectina e resistina) que apresentam ações na imunidade e nas células inflamatórias.³⁵

Efeitos adversos de drogas

Os pacientes com asma são altamente dependentes da contínua estimulação dos receptores β_2 -adrenérgicos. A administração de β -bloqueadores pode desencadear asma severa, mesmo quando em doses ínfimas, utilizadas como colírios. Outras drogas com contra-indicação, que determinam piora da asma, são a adenosina e os inibidores de angiotensina, utilizadas no âmbito da cardiologia.

Cerca de 3 a 21%³⁶ dos pacientes adultos com asma, dependendo do método de diagnóstico utilizado, e 20% de portadores de asma severa apresentam idiosincrasia à aspirina ou a outros antiinflamatórios não-hormonais (AINH). A intolerância à aspirina nos estudos ENFUMOSA (European Network for Understanding Mechanisms of Severe Asthma)¹⁸ e TENOR (The Epidemiology and Natural History of Asthma: Outcomes and Treatment Regimens)³⁷ é considerada como fator proeminente na asma severa. Num detalhado estudo em 500 pacientes com asma induzida por aspirina (AIA)³⁸, 51% necessitaram de corticóide oral e 24% receberam corticóides por inalação, nos dois meses

que precederam o estudo. No TENOR, a intolerância à aspirina correlacionava-se com persistente obstrução das vias aéreas. De acordo com as características clínicas, a intolerância à aspirina e a outros AINH foi dividida em três grandes grupos: Tipo A – asma e/ou rinite; Tipo B – urticária/angioedema e Tipo C – a combinação dos tipos A e B. Os pacientes do grupo A apresentam uma síndrome clínica constituída por rinosinusite, geralmente com pólipos nasais, sensibilidade à aspirina e asma, e que foi descrita por Widal *et al.*³⁹ em 1922. Esta entidade clínica, posteriormente chamada de “tríade da aspirina” (síndrome de Samter) foi popularizada em 1968 por trabalhos de Samter e Beers.⁴⁰⁻⁴² A atopia está presente em aproximadamente um terço dos pacientes,³⁶ determinando manifestações precoces de rinite e asma, sem que haja, entretanto, relação com a intolerância à aspirina ou polipose nasal. Acredita-se que a crise asmática ocorra devido à inibição específica da enzima ciclooxigenase (COX) pela aspirina, promovendo a ativação dos leucotrienos (cis-LTs) pela supressão dos efeitos endógenos da prostaglandina E₂ (PGE₂), que apresenta importante papel na regulação da inflamação. A PGE₂ produzida nos pulmões previne a excessiva atividade da via da 5-lipoxigenase (5-LO), a liberação de mediadores pelos mastócitos, a broncoconstrição induzida pela aspirina e inibe a transmissão colinérgica.

Inflamação Crônica das Vias Aéreas

A asma atópica alérgica é a principal responsável pelas manifestações obstrutivas da asma leve e da asma moderada. A reação mediada pela IgE pode também evoluir para uma resposta tardia, que configura a fase de inflamação crônica persistente da mucosa das vias aéreas, com confluência de linfócitos T (CD4+), mastócitos, eosinófilos e basófilos, associados a um estado de hiper-responsividade brônquica. Estudos epidemiológicos têm demonstrado que o grau de HRB está associado ao aumento dos níveis totais de IgE. Ficou demonstrado que as vias aéreas de pacientes com altos níveis de IgE total no soro são mais reativas à histamina *ex vivo*, quando comparada às vias aéreas de indivíduos com baixos níveis de IgE.⁴³

Na atualidade, os eosinófilos são considerados uma das principais células pró-inflamatórias que medeiam as manifestações das doenças alérgicas, incluindo-se a asma. A infiltração de eosinófilos na parede e luz brônquicas, e o dano resultante no epitélio, são duas características patológicas proeminentes da asma.

Estas células, que modulam as respostas inflamatórias alérgicas, são capazes de sintetizar mais de 28 substâncias, cujos mRNAs e proteínas já foram totalmente identificados. Dentre estas, incluem-se as interleucinas, as quimiocinas e os fatores de crescimento, que modulam a resposta imune. Os eosinófilos são células capazes de estocar a maioria destas substâncias em seus grânulos cristalóides e em pequenas vesículas secretórias, liberando-as rapidamente no meio circundante, após serem recrutados e estimulados.

Os alérgenos podem também interagir e ativar os linfócitos, que apresentam importante papel na orquestração da inflamação, através da síntese e ativação de citocinas responsáveis pela interação entre as várias células envolvidas no processo. Com a progressão, tomam parte os monócitos, macrófagos e plaquetas. Na asma alérgica crônica, os mastócitos estão em estado de contínua ativação na mucosa brônquica, pela presença de triptase e histamina no líquido do lavado broncoalveolar (BAL), pelas características de degranulação, quando vistas pela microscopia eletrônica, e pelas evidências de síntese contínua de IL-4 e IL-5. Secretam um grande número de mediadores capazes de explicar, não só os sintomas de asma mas todas as características patológicas presentes na parede brônquica.

Inflamação Neutrofílica

As alterações brônquicas no fenótipo da asma severa/refratária diferem daquelas da asma leve e moderada, encontrando-se uma resposta de configuração inflamatória mais heterogênea,⁴⁴ com a participação só de neutrófilos¹⁸ ou em associação aos eosinófilos, com intensa participação do pulmão distal⁴⁵ e remodelamento brônquico.⁴⁶ Inicialmente, acreditava-se que este processo ocorresse em decorrência da resposta aos corticóides inalados, pois, contrariamente ao efeito pró-apoptose nos eosinófilos, os corticóides estimulam a sobrevivência dos neutrófilos.⁴⁷ Na asma severa, os neutrófilos parecem estar em estado de ativação,⁴⁸ havendo correlação entre o seu número e o grau de dano tecidual das vias aéreas,^{49,50} configurando uma resposta terapêutica reduzida aos corticóides.⁵¹

O recrutamento dos neutrófilos nos pulmões é multifatorial e depende de mediadores quimiotáticos de neutrófilos, como o leucotrieno B₄ (LTB₄); anafilotoxinas – fragmentos C3a e C5a e quimiocinas (*cysteine-X-cysteine* (CXC)) de células residentes das vias aéreas, como a IL-8, conhecida como *cysteine-X-cysteine* chemokine ligand (CXCL8); GRO- α (*growth-related oncogene- α*), também denominado de CXCL1, e ENAP 78 (*epithelial-neutrophil activating peptide 78*) ou CXCL5.⁵²

As concentrações LTB₄, um potente mediador lipídico, estão aumentadas no exalado respiratório de pacientes com asma severa.⁵³ Os neutrófilos são a maior fonte de LTB₄. O LTB₄ é gerado pela via da 5-LO e atua na quimioatração dos neutrófilos, via receptor de leucotrieno B₄ (BLT) expresso na superfície dos neutrófilos.

As concentrações de IL-8 encontram-se aumentadas no escarro de pacientes com asma grave e se correlacionam com o número de neutrófilos.⁵⁴⁻⁵⁷ A expressão do gene da IL-8 e a presença da proteína foram evidenciadas nas células epiteliais brônquicas e esta citocina pode ser induzida por infecção viral, pelo fumo, por alérgenos e poluentes aéreos. A IL-8 é um potente quimiotático e ativador de neutrófilos. Ela ativa os neutrófilos via receptor específico acoplado de baixa afinidade proteína-G (receptor para quimiocinas CXC [CXCR]1), e também pelo receptor [CXCR]2, e

dentre suas várias atividades está a degranulação dos neutrófilos, com liberação de elastase, lactoferrina, beta-glucoronidase e mieloperoxidase. A IL-8 também *upregulate* a expressão de duas integrinas (CD11b/CD18 e CD11c/CD18) durante a exocitose dos grânulos específicos.^{15,16} A IL-8 ativa a 5-LO do neutrófilo, determinando a formação do LTB₄ e do ácido 5-hidroxi-eicosatetraenóico, e induz a produção do fator de ativação plaquetário (PAF).⁵⁸

A inflamação neutrofílica pode, também, ser induzida pela IL-17 liberada por um subtipo de linfócito T, denominado TH17. No escarro induzido de pacientes com asma, principalmente nos com maior gravidade, existe um aumento nas células TH17,⁵⁹ medido através do aumento no IL-17 mRNA (1 de 6 membros da família IL-17 de citocinas). Estes achados se correlacionam com a elevação da IL-8. A IL-17A também está aumentada no escarro de pacientes com asma muito severa.⁵⁹ A IL-17A estimula a liberação pelas células epiteliais brônquicas das citocinas IL-8, GRO- α e TNF- α , que participam na orquestração da inflamação neutrofílica da asma. A IL-17F, outro membro desta família, tem efeitos semelhantes sobre os neutrófilos.⁶⁰ As células TH17 são reguladas pela IL-23, uma citocina IL-12-like, porém seu papel na asma não é ainda bem conhecido.⁶¹ Anticorpos que bloqueiam a IL-17 e a IL-23 são efetivos contra a inflamação neutrofílica em várias doenças, e estão em fase de desenvolvimento para aplicação terapêutica. As anafilotaxinas C3a e C5a estão também aumentadas na asma, apresentando potente ação de quimioatração para neutrófilos.^{62,63}

Os vírus podem estimular as células epiteliais a liberar IL-8 e GRO- α . Os alérgenos, por outra via, induzem as células dendríticas a liberar IL-23. Esta interleucina recruta os linfócitos TH17, os quais secretam IL-17 que vai atuar sobre as células do epitélio brônquico, liberando TNF- α , IL-8 e GRO- α , os quais agravam a inflamação brônquica, atraindo mais neutrófilos. Estes, por sua vez, liberam mais IL-8 e o TGF- β (*transforming growth factor*- β), que ativa os fibroblastos que determinam fibrose, participando do processo de remodelamento brônquico; liberam a elastase do neutrófilo e a matrix metaloproteinase (MMP)-9. Ambas estimulam a secreção de muco pelas células caliciformes.⁵²

O recrutamento de neutrófilos na asma severa/refratária envolve, ainda, a interação com moléculas de adesão expressas no endotélio dos vasos pulmonares e brônquicos, dentre elas, a ICAM-1 e a E-selectina, que interagem com selectinas expressas nas superfícies dos neutrófilos.⁵² Estas mudanças são explicadas pela modificação na conformação inflamatória na direção TH2 para TH1, com aumento da expressão do TNF- α e do interferon- γ (IFN- γ).⁶⁴

Fator de necrose tumoral alfa

O TNF- α foi originalmente descrito como um fator indutor da necrose de alguns tumores. Na atualidade, é reconhecido como uma importante citocina pró-infla-

matória, relacionada a doenças inflamatórias crônicas TH1 dependentes, como a artrite reumatóide e a doença de Crohn. O TNF- α pode estar *up-regulated* em pacientes com asma, particularmente nos com asma severa e nos dependentes de corticóides. O TNF- α apresenta ação imunoregulatória, com largo espectro de ação, que inclui recrutamento de neutrófilos e eosinófilos para as vias aéreas, através da indução de moléculas de adesão na parede vascular endotelial e indução da síntese de citocinas e quimocinas, sendo importante em ambos os fenótipos da asma severa.

Níveis elevados de TNF- α foram detectados no escarro,^{65,66} no lavado broncoalveolar⁶⁷ e em biópsias de pacientes com asma.⁶⁸ A inalação de TNF- α determina hiper-responsividade brônquica e aumento da neutrofilia do escarro em voluntários.⁶⁹ A importância do TNF- α como uma citocina multifuncional, na asma severa refratária, tem sido reforçada pela constatação de aumento de mais de 30 vezes na sua expressão gênica nas vias aéreas. Detecta-se aumento na expressão do precursor de membrana TNF- α de células mononucleares, na enzima TNF convertase (TACE) e seus receptores p75 e p55,⁷⁰ assim como no incremento da secreção de TNF- α solúvel, mesmo na presença de altas doses de corticóides. De especial relevância deve ser salientado que o TNF- α tem o efeito potencial de estimular fibroblastos, miofibroblastos e células musculares lisas, induzindo e liberando proteases.^{71,72} Através destas variadas atuações, o TNF- α contribui de forma substancial na patogênese da inflamação crônica das vias aéreas, incluindo o remodelamento brônquico. O TNF- α tem potente efeito direto no músculo liso, determinando hiper-responsividade das vias aéreas. Os mecanismos responsáveis por esta mudança no fenótipo inflamatório não são conhecidos, embora o TNF- α tenha demonstrado aumentar os níveis da isoforma- β dos receptores de corticóides⁷³, apresentando múltiplos efeitos na inflamação e na estrutura celular das vias aéreas. Vários estudos encontraram associações entre o polimorfismo 308-G/A do gene TNF- α (TNF, 6p21.3), tanto para a asma como para a obesidade.⁷⁴

Remodelamento brônquico

A asma leve e a moderada se caracterizam, ambas, pela resposta à terapêutica antiinflamatória aos corticóides. Embora os corticóides sejam efetivos na supressão da inflamação, eles não influenciam a história natural da doença, quando iniciada na infância, e são menos eficazes nas exacerbações induzidas por vírus e nos pacientes que fumam.

As doenças inflamatórias agudas habitualmente se resolvem através de um processo de reparação, restaurando-se a estrutura normal e, em consequência, a sua função. Em certos pacientes com asma, a resposta epitelial à injúria é falha, conduzindo a um longo e anormal processo de reparação, o qual resulta em alterações estruturais, que evoluem para obstrução fixa, e são coletivamente chamadas de remodelamento brôn-

nquico. Todos os estudos sobre asma crônica severa identificaram um grau de obstrução fixa como característica.^{18,37,75}

Na asma severa, o perfil inflamatório se modifica, com maior presença de neutrófilos e evidências de destruição tecidual e remodelamento das vias aéreas.

A evolução para fibrose subepitelial pode ser um dos fatores que contribui para a obstrução irreversível das pequenas vias aéreas e persistência da HRB, mesmo após tratamento com corticóide.

As respostas à injúria criam estímulos necessários para a reparação, através da liberação de fatores de crescimento, como o EGF (*epidermal growth factor*), TGF- α (*transforming growth factor- α*), anfiregulina, HB-EGF (*heparin-binding like growth factor*), KGF (*keratinocyte growth factor*), FGFs (*fibroblast growth factors*), IGFs (*insulin-like growth factors*), VEGFs (*vascular endothelial growth factors*) e TGF- β (*transforming growth factor- β*) que, juntos, promovem o remodelamento e vasculogênese.⁷⁶

A lesão do epitélio brônquico na asma, com perda da barreira de proteção, expõe as estruturas mais profundas das vias aéreas aos fatores exógenos, como alérgenos, vírus e poluentes atmosféricos, e aos componentes endógenos, como as enzimas proteolíticas. O conjunto do epitélio e o tecido conjuntivo subepitelial, conhecido como EMTU (*epithelial-mesenchymal trophic unit*), responde à injúria, através de uma superprodução de fatores de crescimento pró-fibróticos, como por exemplo o TGF- β , que estimula os fibroblastos a se diferenciarem em miofibroblastos. O gene ADAM33 apresenta potencial papel no remodelamento brônquico da asma severa, pois está fortemente expresso nos fibroblastos das vias aéreas e nas células do músculo liso,⁵ implicando mudanças estruturais no epitélio, (mio)fibroblastos e matriz extracelular, incluindo membrana basal e músculo liso.

O dano estrutural do epitélio brônquico é uma das características mais descritas em estudos *post mortem* de pacientes com asma severa. As células do epitélio colunar soltam-se de suas bases (desnudamento epitelial), provavelmente em consequência de uma apoptose prematura. Pode ocorrer a perda da adesão intercelular, por ruptura do epitélio nos chamados "pontos cerrados de junção" (Tight Junction), localizados na região apical das células colunares. Este rompimento possibilita a ação de agentes infecciosos, a penetração de partículas na parede das vias aéreas, com respostas tóxicas, imunes e inflamatórias, que resultam em dano tecidual.⁷⁷ A extensão do dano epitelial relaciona-se com a gravidade da asma e com o nível de HRB.

Pacientes com asma apresentam brônquios com angiogênese exacerbada, mais vasos e maior percentual de área vascular do que em não-asmáticos. Os com asma severa apresentam um número significativamente maior de vasos do que portadores de asma leve ou moderada. Os capilares e vênulas apresentam

edema de suas paredes e espessamento da membrana basal subendotelial. Nas arteríolas, evidenciam-se miócitos hipotróficos ou atróficos, além de fibroialinose de parede.⁷⁸ A rede é muito rica na *lamina propria*, porém restrita entre as fibras musculares lisas, onde ocorre menor infiltração inflamatória.

Na asma ocorre o espessamento da *lamina reticularis* da membrana basal, que é composta por uma densa camada de colágeno fibrilar, cuja espessura varia de 10-15 μ m, o dobro do normal, decorrente de deposição anormal de componentes da matriz intersticial extracelular, tais como fibras colágenas tipos I, III e V, fibronectina, tenascina-C e laminina β 2, sem os componentes da lâmina basal (colágeno tipo IV, laminina). O espessamento subepitelial, avaliado através de fragmentos de biópsias brônquicas obtidas por broncofibroscopia, apresenta estreita correlação com a gravidade da doença.

O aumento da expressão de genes mucina, gerados pelas EGFs (*epidermal growth factors*), decorrente do dano epitelial, e pelas interleucinas IL-4 e IL-13, originadas da resposta inflamatória mediada via TH2, explica o aumento do número de células caliciformes no epitélio da asma crônica severa. Esta hiperplasia caliciforme possivelmente representa uma resposta compensatória ao dano epitelial.

Outra anormalidade estrutural caracteriza-se pelo aumento do número de miofibroblastos, cuja magnitude correlaciona-se com a espessura subepitelial (*lamina reticularis*).^{79,80} Como os miofibroblastos representam uma fonte bem conhecida de colágeno intersticial, é plausível atribuir-lhes responsabilidade como fonte de fibrose subepitelial. Quando ativados, produzem vários fatores de crescimento e citocinas, que promovem a fibrose, a proliferação de músculo liso nas vias aéreas, o aumento da permeabilidade da microcirculação e o aumento da rede neural.

O aumento da massa do músculo liso brônquico, causado pela hiperplasia celular, hipertrofia e/ou aumento da deposição de matriz extracelular, é um importante componente da alterada estrutura das vias aéreas, na asma, e acredita-se que seja o maior determinante da intensificação da broncoconstrição e HRB na asma.⁸¹ O crescimento da massa muscular ocorre em toda a árvore respiratória, sendo o principal responsável pelo aumento da área interna da parede brônquica na asma. Estas alterações na massa muscular estão relacionadas à gravidade da doença,⁸¹ enquanto a quantidade de músculo liso e mudanças em sua plasticidade são importantes na dinâmica do estreitamento brônquico.^{82,83}

Asma refratária com corticóide resistência ou dependência

Uma das características da asma severa/refratária é a dependência e resistência aos corticóides. O motivo pelo qual estes pacientes são resistentes às doses habituais de corticóides por inalação e necessitam de altas doses sistêmicas da droga ainda é desconhecido.

Deve ser salientado, entretanto, que pacientes com asma de difícil controle não são, necessariamente, esteróide-resistentes. A resistência dita completa aos corticóides é uma condição extremamente rara na asma, sendo definida como ausência de qualquer resposta aos corticóides sistêmicos, por longo período de tempo (p. ex. 40 mg de prednisolona por dia durante 14 dias), em presença de sintomas de asma, uso de broncodilatadores β_2 -agonistas e variação > 15% no PFE.

A resistência ao corticóide é encontrada em outras doenças inflamatórias e em doenças de causa imunológica, como nas doenças intestinais inflamatórias, no lúpus eritematoso sistêmico e na artrite reumatóide. Torna-se importante a distinção entre a resistência ao corticóide das doenças inflamatórias e a rara síndrome endócrina conhecida como resistência familiar ao corticóide (RFC). A RFC caracteriza-se por altos níveis circulantes de cortisol e do hormônio adrenocorticotrófico (ACTH), com ausência de sinais e sintomas da síndrome de Cushing e sinais e sintomas de excesso de androgênio (hirsutismo e alterações menstruais nas mulheres). A RFC ocorre por provável anormalidade estrutural do receptor de glicocorticóide (GR),⁸⁴ tendo sido descritas várias alterações na função dos GRs nos leucócitos do sangue periférico e também em fibroblastos destes pacientes. Estas alterações incluem a redução na afinidade do GR pelo cortisol, a redução no número dos GRs, a termolabilidade do GR e anormalidades na ligação do complexo GR com o DNA. A base molecular da doença, em pacientes com redução nos GRs, parece ser um ponto de mutação no domínio de ligação ao esteróide do GR.

Existem dois tipos de asma esteróide resistente (AER): a forma adquirida, ou Tipo I, e a forma primária, ou Tipo II.^{85,86} A maioria dos pacientes com AER se inclui na do Tipo I. Estes pacientes desenvolvem os efeitos colaterais inerentes ao uso crônico e em altas doses da droga, como a osteoporose, a supressão das adrenais e a síndrome de Cushing iatrogênica. Isto ocorre porque, nos pacientes com AER do Tipo I, a resistência aos corticóides acontece somente nas células imuno-inflamatórias (p. ex. células T). O resto dos tecidos orgânicos permanece sensível aos efeitos deletérios da terapêutica sistêmica da droga.

Na AER do Tipo II, a resistência aos corticóides é generalizada, afetando todos os tecidos, estando associada a uma mutação no gene do GR ou nos genes que modulam a sua função. Ocorre um defeito irreversível do GR, envolvendo todos os tipos de célula.

Na AER do Tipo II, os pacientes não apresentam deficiência na afinidade com os GRs, porém o número destes é extremamente baixo, o que parece ser uma alteração irreversível. Estes pacientes são refratários aos efeitos colaterais dos corticóides, sugerindo que o baixo número de GRs ocorra também em outros tecidos.

Como tratar do paciente com asma severa?

O atendimento ao paciente com asma severa é multidisciplinar. Sua educação acerca da doença é essencial, constituindo-se em um ato terapêutico, pois tem como objetivos conseguir a cooperação no tratamento e redução da ansiedade diante da doença.

A informação, por si só, não modifica o comportamento. Faz-se necessário estabelecer uma boa relação médico-paciente, para determinar os objetivos do tratamento, captar desde o início a confiança do paciente, compreender expectativas e reduzir suas preocupações.

O paciente deve ser informado da natureza crônica da doença, para ser capaz de identificar os fatores que pioram a sua asma, além de ser instruído a tomar corretamente os medicamentos prescritos. É muito importante saber sobre o manuseio dos dispositivos para inalação de antiinflamatórios e broncodilatadores, compreender o porquê da necessária aderência ao tratamento antiinflamatório, e como e quando utilizar a medicação sintomática de alívio. O paciente deve evitar os agentes que desencadeiam suas crises e saber monitorizar sua doença através dos sintomas, ou utilizar medidores de PFE, para reconhecer o agravamento do quadro. O reconhecimento precoce possibilita a aplicação de um plano de autotratamento, previamente elaborado pelo médico.

A medida diária do PFE, segundo alguns *guidelines*, permite ao paciente conhecer seu valor basal, seu melhor valor, a variação diurna e detectar uma real deterioração da função pulmonar nos pacientes com importante HRB associada à baixa percepção da dispnéia. Consultas para revisão com o médico assistente precisam ser agendadas a cada 1-6 meses, de acordo com a gravidade do caso, salientando-se sempre a necessidade de adesão ao tratamento.

Abordagem ao paciente com asma severa

1. Anamnese detalhada, exame físico e provas de função pulmonar para confirmar o diagnóstico de asma. Considerar outras patologias como: disfunção das cordas vocais, traqueomalácia, refluxo gastroesofágico e sinusite crônica (Quadro 2).

2. Identificar alérgenos que possam desencadear ou perenizar a doença, instituindo-se o controle ambiental apropriado. Pacientes com asma crônica, alérgicos aos pêlos de animais e que mantêm a co-habitação requerem doses mais elevadas de corticóide para controlar a doença. O tratamento da rinite alérgica deve ser efetuado para reduzir a morbidade por asma. Crystal-Peters *et al.*⁸⁷ efetuaram estudo coorte retrospectivo em 4.944 pacientes com asma e rinite. Compararam a morbidade por asma nos pacientes que se beneficiaram de tratamento para rinite alérgica, com corticóide tópico e/ou anti-histaminico H1 (73%), versus os que não foram tratados (27%). Internações e atendimentos de emergência ocorreram em 6,6% dos pacientes do grupo dos não tratados, contra 1,3% nos que se sub-

meteram a tratamento específico ($p = 0,001$).⁸⁷ Um IDR (razão de densidades de incidência) de 0,49 para o grupo tratado indicou que o risco de eventos relacionados a asma era a metade do grupo não tratado.

3. Verificar se o paciente utiliza de forma correta os dispositivos de inalação para os corticóides e broncodilatores: i) sincronia ao utilizar o *spray*; ii) uso correto do espaçador e iii) nos dispositivos que utilizam pó, checar se o paciente é capaz de gerar um fluxo inspiratório suficiente para dispersar a droga no fluxo de ar. Dar preferência aos sistemas de liberação de medicamento que demandam fluxos inspiratórios baixos, como 20 l/min.

4. Descartar fatores psicossociais. Uma grande proporção de pacientes com história de resistência aos corticóides apresenta, na realidade, baixa aderência ao tratamento prescrito. Doenças como a asma demandam dos pacientes um esforço considerável para ser efetivamente controlada. A educação acerca da doença é essencial, tendo como objetivos conseguir cooperação no tratamento e redução da ansiedade diante da doença. Um plano de autotratamento deve ser elaborado e fornecido sempre por escrito. Levar em consideração fatores cognitivos como: motivação, estigma social, desatenção, distúrbios da memória e déficits cognitivos associados ao envelhecimento.

5. Avaliar a presença de infecções brônquicas concomitantes, principalmente em pacientes que inalam ou ingerem altas doses de corticóides. Estes pacientes podem apresentar uma resposta imune local deficiente, predispondo a colonização de espécies oportunistas, como o *Mycoplasma* e a *Clamydia*, que podem desencadear inflamação. Os macrolídeos são drogas passíveis de utilização no tratamento da inflamação não-eosinofílica das vias aéreas, particularmente na asma neutrofílica refratária. Simpson *et al.*, através de um estudo duplo-cego, randomizado, placebo controlado, em pacientes com asma refratária, demonstraram que a claritromicina, na dose de 500 mg duas vezes ao dia por oito semanas, reduzia significativamente a IL-8 das vias aéreas e o número de neutrófilos, com melhora dos índices de qualidade de vida. Reduções nas concentrações de MMP-9 e elastase também ocorreram, sugerindo uma *downregulation* na ativação neutrofílica e na liberação de mediadores.²⁹

6. Maximizar a terapêutica através de associações de drogas que facilitem a aderência e proporcionem efeito sinérgico. A combinação de corticóides com broncodilatores de longa duração é a opção preferida. Eickelberg *et al.*⁸⁸ demonstraram que o salmeterol aumenta a translocação nuclear do GRs. A inalação de aerossol de corticóide com partículas ultrafinas tem sido utilizada, beneficiando os pacientes com doença inflamatória principalmente em pequenas vias aéreas mais distais. Recentemente, entretanto, demonstrou-se a ação dos broncodilatores de longa duração nos pacientes com componente neutrofílico no escarro induzido, provavelmente mediado via inibição da IL-8⁸⁹ ou

de outras citocinas. O formoterol inibe a produção de IL-8, reduz o número de neutrófilos do escarro, a liberação de oxidantes pelos neutrófilos humanos⁹⁰ e inibe a adesão de neutrófilos em vênulas pós-capilar de vias aéreas de ratos,⁹¹ atenuando desta forma a inflamação neutrofílica. Um outro estudo demonstrou que o salmeterol reduz, de forma significativa, o número de neutrófilos e a quantidade de mieloperoxidase, em fragmentos de biópsia brônquica de pacientes com asma.⁹² Provavelmente, talvez seja este um dos motivos de sua boa atuação na asma moderada e severa persistentes, quando associados aos corticóides por inalação. Anticorpos que bloqueiam a IL-17, a IL-23 e antagonistas [CXCR]2 são capazes de reduzir o influxo de neutrófilos e podem se constituir em novas estratégias para o tratamento.

7. Avaliar os efeitos farmacocinéticos sistêmicos dos corticóides, objetivando observar se ocorre a absorção incompleta do corticóide, a conversão para a forma ativa da droga ou uma eliminação mais rápida. Pacientes com má absorção de prednisona respondem melhor com a utilização de veículo líquido, sob a forma de solução oral. Em pacientes com uma eliminação rápida, deve-se considerar uma segunda dose no meio da tarde.

8. Nos últimos anos, ocorreram progressos no desenvolvimento de agentes que modulam a síntese ou a ação dos leucotrienos. Sua utilização, na prática clínica, é direcionada para a asma induzida pela aspirina. Seu emprego tem sido preconizado quando se busca efeito aditivo ao tratamento da asma crônica severa, visando a redução nas doses dos corticóides e broncodilatores. Os efeitos dos inibidores de leucotrienos, em pacientes com asma, incluem a broncodilatação aguda, a melhora nas provas funcionais pulmonares e a redução dos sintomas diurnos e noturnos, com melhora na qualidade de vida.

9. Avaliar a presença de inflamação brônquica persistente, através de marcadores (p. ex. NO exalado, escarro induzido). Estudos seriados do escarro induzido permitem avaliar a celularidade e marcadores solúveis de inflamação, possibilitando acompanhar a evolução da doença. Entretanto, esta metodologia, de boa reprodutibilidade, validade e responsividade, ainda não é largamente utilizada em nosso meio, nem na prática clínica, nem como instrumento para o diagnóstico ou para o acompanhamento seriado da doença, pois se trata de um exame com certas características técnicas especializadas, que demandam recursos. Se necessário, efetuar broncofibroscopia com biópsias. A presença de resistência aos corticóides deve ser considerada, na persistência de critérios de inflamação, nos pacientes em uso de altas doses de corticóides por inalação, ou nos que não responderam ao teste com prednisona oral durante duas semanas.

10. Considerar a utilização de antiinflamatórios alternativos, embora os resultados não sejam gratificantes. Existem vários estudos em andamento, sugerindo que

o TNF- α se constitua em um importante mediador inflamatório na asma severa e refratária, através da ativação do NF- κ B, AP-1 e outros fatores de transcrição. Duas modalidades terapêuticas, ainda em fase experimental, utilizam esta nova via, utilizando os receptores de TNF (TNFR) solúveis recombinantes e anticorpos monoclonais contra o TNF- α . Os TNFRs solúveis recombinantes mimetizam a atividade dos TNFRs naturais e, quando de sua ligação com o TNF, previnem a interação com o TNFR da membrana celular. A droga mais avaliada é o Etanercept, já utilizado no tratamento da artrite reumatóide, e em fase de análise na asma brônquica, com resultados promissores.⁹³ A segunda abordagem terapêutica utiliza o infliximab, um anticorpo monoclonal IgG1 quimérico constituído por 75% de proteína humana e 25% de proteína de camundongo.⁹⁴ A porção de camundongo contém o sítio de ligação para o TNF- α , enquanto a porção humana é responsável pela função efetora da droga. O infliximab liga-se especificamente ao TNF- α e, assim, neutraliza tanto o TNF- α transmembrana como o TNF- α solúvel. Além disso, estudos *in vitro* mostraram que o infliximab provoca lise de células produtoras de TNF, através de fixação do complemento ou citotoxicidade dependente de anticorpos (ADCC: *Antibody-Dependent Cytotoxicity*).⁹⁵ A TACE (TNF- α -*converting enzyme*) é a enzima metaloprotease importante para a liberação do TNF- α pela superfície celular. Pequenas moléculas que bloqueiam a TACE estão sendo desenvolvidas como inibidoras do TNF- α porém sem aplicação clínica, até o momento, devido a efeitos residuais. A terapia mensal com altas doses de imunoglobulina venosa (IVIG) (1-2 g/kg), por 2 dias a cada 4 semanas, tem se mostrado potencialmente importante na asma severa, reduzindo a demanda de corticóides e seus efeitos colaterais, com melhora nos parâmetros da função respiratória, principalmente em adolescentes e crianças, apresentando efeitos supressivos na inflamação persistente.^{96,97} O mecanismo de ação da IVIG ocorre por bloqueio na produção de citocinas IL-2 e IL-4 de células T ativadas, que contribuem para a resposta inflamatória; *downregulation* da resposta IgE alérgeno específica; além de um efeito imunomodulador, melhorando as defesas do organismo.⁹⁸⁻¹⁰⁰ Spahn et al. puderam confirmar que a terapia com IVIG pode restaurar a afinidade de ligação dos GRs.¹⁰¹ Outros estudos demonstram que a administração de IVIG reduz os níveis de anticorpos IgE circulantes.^{97,102,103}

11. Terapia anti-IgE – O omalizumabe é um anticorpo monoclonal recombinante humanizado. Os resíduos de aminoácidos, da região variável da imunoglobulina do camundongo que se ligam a IgE, foram enxertados na região constante da IgG1 humana, resultando em uma nova proteína/imunoglobulina com características humanas > 95% (IgG1-k), minimizando os riscos de reações imunes, pois apenas três resíduos de aminoácidos do omalizumabe estão ausentes no conjunto de anticorpos humanos. O omalizumabe se liga a IgE li-

vre circulante e forma pequenos complexos triméricos ou hexaméricos. Após a sua aplicação subcutânea ou intravenosa, os níveis séricos da IgE livre caem rapidamente (> 99%), através de uma ação dose-dependente.¹⁰⁴ Da mesma forma, ocorre a redução da expressão do receptor de alta afinidade Fc ϵ RI (96%) e na liberação de histamina antígeno-estimulada pelos basófilos (90%).¹⁰³ Para a obtenção de eficácia terapêutica, sem a formação de anticorpos anti-IgE anafilactogênicos, deve ser aplicada a maior dose possível que diminua os níveis de IgE. O omalizumab foi testado por mais de 7.500 pacientes adultos e adolescentes, com asma, rinite e outras condições alérgicas¹⁰⁵, sendo que, destes, 3.700 apresentavam asma de moderada a severa. A eficácia e a tolerabilidade do omalizumab têm sido bem estudadas em pacientes com asma alérgica severa. O estudo INNOVATE,¹⁰⁶ que analisou exclusivamente pacientes com asma alérgica grave malcontrolada, demonstrou a eficácia do omalizumab nesta população de alto risco, com redução de 50% nas exacerbações severas e diminuição em 44,2% nos atendimentos de emergência. Os resultados do estudo INNOVATE foram confirmados pelos achados da análise de um *pool* de sete outras experimentações clínicas.¹⁰⁷ O omalizumab é recomendado para pacientes alérgicos acima de 12 anos, com dosagem da IgE sérica na faixa de 30-700 KUI/ml, que não estão controlados com doses medianas de corticóide por inalação, associado ao broncodilatador de longa duração.

12. Co-morbidades – O tratamento farmacológico do RGE com manifestações extra-esofágicas, como na asma brônquica, é efetuado com inibidores de bomba protônica, iniciando-se o tratamento com dose dupla da preconizada habitualmente, por 4 a 12 semanas. A obesidade deve ser reconhecida como uma doença e tratada como tal. Conscientizar o paciente de que a perda ponderal é vital para a redução da morbidade e mortalidade. Mudanças no estilo de vida e dieta adequada devem ser prescritas, com correção nos erros de alimentação. Evitar medicamentos, mas quando necessário usá-los para facilitar a adaptação às mudanças dietéticas. A perda de peso em pacientes obesos com asma tem efeito favorável no fluxo aéreo, com aumento do fluxo expiratório forçado médio 25-75% (FEF_{25-75%}) e diminuição da variabilidade do PFE, reduzindo a dispnéia e as exacerbações da asma, com melhora na qualidade de vida.¹⁰⁸⁻¹¹⁰ A síndrome da apnéia obstrutiva do sono deve ser orientada pelo especialista. Avaliar a utilização de tratamentos mecânicos, incluindo os geradores de fluxo aéreo nasal com pressão positiva (CPAP), primeiro método não-invasivo e verdadeiramente eficaz para o tratamento da SASO. Na maioria dos pacientes, obtém-se normalização no sono, desaparecimento da sonolência diurna, redução do edema e da hiperemia dos tecidos da orofaringe, com melhora acentuada e concomitante da asma, nos que se adaptam e não abandonam o tratamento.

REFERÊNCIAS

1. Moore BD, Weiss KB, Sullivan SD. Epidemiology and socioeconomic impact of severe asthma. In: SJ Szefer, and DYM Leung Editors. Severe asthma: pathogenesis and management. Marcel Dekker, New York, 1996, 1-34.
2. Proceedings of the ATS workshop on refractory asthma: current understanding, recommendations, and unanswered questions. American Thoracic Society. Am J Respir Crit Care Med 2000;162:2341-51.
3. Harrison BD. Difficult asthma in adults: recognition and approaches to management. Intern Med J 2005;35:543-47.
4. National Institutes of Health, National Heart, Lung, and Blood Institute. Global initiative for asthma. Global strategy for asthma management and prevention. NHLBI/WHO Workshop Report. Updated 2007 version; NIH Publication number 07-4051.
5. Bel EH. Severe asthma. Breathe 2006;3:129-39.
6. National Institutes of Health, National Heart, Lung, and Blood Institute. Expert Panel Report 3 (EPR3): Guidelines for the Diagnosis and Management of Asthma. Summary report 2007. Disponível em: <http://www.nhlbi.nih.gov/guidelines/asthma/asthgdln.htm>
7. Gern JE, Calhoun W, Swenson C, Shen G, Busse WW. Rhinovirus infection preferentially increases lower airway responsiveness in allergic subjects. Am J Respir Crit Care Med 1997;155:1872-6.
8. Buckner CK, Clayton DE, Ain-Shoka AA et al. Parainfluenza 3 infection blocks the ability of a beta-adrenergic receptor agonist to inhibit antigen-induced contraction of guinea pig isolated-induced airway smooth muscle. J Clin Invest 1981;67:376-84.
9. Nadel JA, Borson DB. Modulation of neurogenic inflammation by neutral endopeptidase. Am Rev Respir Dis 1991;143:533.
10. Johnston SL, Martin RJ. Chlamydia pneumoniae and Mycoplasma pneumoniae: a role in asthma pathogenesis? Am J Respir Crit Care Med 2005;172:1078-89.
11. Byrne GI, Ojcius DM. Chlamydia and apoptosis: life and death decisions of an intracellular pathogen. Nat Rev Microbiol 2004;2:802-8.
12. Settipane GA. Rhino-sino-bronchial reflex. Immunol Allergy Prac 1985;VII: 498-501.
13. Patow CA, Kaliner M. Nasal and cardiopulmonary reflexes. Ear Nose Throat J 1984;63:78-81.
14. Fish JE, Peters SP. - Gastroesophageal reflux and upper airways disease in severe asthma. In: Stephen Holgate, Homer A Boushey, Leonardo M. Fabri. Difficult Asthma. Malden: Martin Dunitz; 1999:77-91.
15. Mansfield LE, Stein MR. Gastroesophageal reflux and asthma: a possible reflex mechanism. Ann Allergy 1978;41:224-6.
16. Holmes PW, Campbell AM, Barter CE, et al. Changes of lung volumes and lung mechanics in asthma and normal subjects. Thorax 1978;33:394-400.
17. Moote DW, Lloyd DA, McCourtie DR, et al. Increase in gastroesophageal reflux during methacholine-induced bronchospasm. J Allergy Clin Immunol 1986;78:619-23.
18. European Network for Understanding Mechanisms of Severe Asthma. The ENFUMOSA cross-sectional European multicentre study of the clinical phenotype of chronic severe asthma. Eur Respir J 2003;22:470-7.
19. Shore SA, Johnston RA. Obesity and asthma. Pharmacol Ther 2006;110:83-102.
20. Saint-Pierre P, Bourdin A, Chanez P, Daures JP, Godart P. Are overweight asthmatics more difficult to control? Allergy 2006;61:79-84.
21. Yigla M, Tov N, Solomonov A, Rubin AH, Harlev D. Difficult-to-control asthma and obstructive sleep apnea. J Asthma. 2003;40:865-71.
22. Kasasbeh A, Kasasbeh E, Krishnaswamy G. Potential mechanisms connecting asthma, esophageal reflux, and obesity/sleep apnea complex - a hypothetical review. Sleep Med Rev. 2007;11:47-58.
23. Convery R, Leitch D, Bromly C, Ward R, Bartlett G, Hendrick D. Effect of inhaled fluticasone propionate on airway responsiveness in treatment-naive individuals: a lesser benefit in females. Eur Respir J 2000;15:19-24.
24. Kerstjens H, Overbeek S, Schouten J, Brand P, Postma D. Airways hyperresponsiveness, bronchodilator response, allergy and smoking predict improvement in FEV1 during long-term inhaled corticosteroid treatment. Eur Respir J 1993;6:868-876.
25. Pedersen B, Dahl R, Karlstrom R, Peterson C, Venge P. Eosinophil and neutrophil activity in asthma in one-year trial with inhaled budesonide. Am J Respir Crit Care Med 1996;153:1519-29.
26. Chalmers GW, Macleod KJ, Little SA, Thomson LJ, McSharry CP, Thomson NC. Influence of cigarette smoking on inhaled corticosteroid treatment in mild asthma. Thorax 2002;57:226-30.
27. Chaudhuri R, Livingston E, McMahon AD, Thomson L, Borland W, Thomson NC. Cigarette smoking impairs the therapeutic response to oral corticosteroids in chronic asthma. Am J Respir Crit Care Med 2003;168:1308-11.
28. Nouwen A, Freeston MH, Labbe R, Boulet LP. Psychological factors associated with emergency room visits among asthmatic patients. Behav Modif 1999;23:217-33.
29. Skobeloff EM. - Premenstrual Asthma. In : Barry E. Brenner. Emergency Asthma. New York: Marcel Dekker; 1999:145-55.
30. Frank RT. The hormonal causes of premenstrual tension. Arch Neurol Psychiatr 1931;26:1053-7.
31. Eliasson O, Scherzer HH, De Greff AC. Morbidity in asthma in relation to the menstrual cycle. J Allergy Clin Immunol 1986;77:87-94.
32. Schatz M, Dombrowski MP, Wise R, Thom EA, Landon M, Mabie W, Newman RB et al. Asthma morbidity during pregnancy can be predicted by severity classification. J Allergy Clin Immunol 2003;112:283-8.
33. Dijkstra A, Howard TD, Vonk JM et al. Estrogen receptor 1 polymorphisms are associated with airway hyperresponsiveness and lung function decline, particularly in female subjects with asthma. J Allergy Clin Immunol 2006;117:604-11.
34. Luong KV, Nguyen LT. Hyperthyroidism and asthma. J Asthma 2000;37:125-30.
35. Sood A, Ford ES, Camargo CA Jr. Association between leptin and asthma in adults. Thorax 2006;61:300-05.
36. Szczeklik A, Nizankowska E, Duplaga M. Natural history of aspirin-induced asthma. Eur Respir J 2000;16:432-6.
37. Mascia K, Heselkorn T, Deniz YM, Miller DP, Bleeker ER, Borish L. Aspirin and the sensitivity of asthma: evidence for irreversible airway obstruction in patients with severe or difficult-to-treat asthma. J Allergy Clin Immunol 2005;116: 970-75.
38. Szczeklik A, Nizankowska E, Duplaga M. Natural history of aspirin-induced asthma. AIANE Investigators. European Network on Aspirin-Induced Asthma. Eur Respir J 2000;16:432-36.
39. First complete description of the aspirin idiosyncrasy-asthma-nasal polyposis syndrome (plus urticaria)--1922 (with a note on aspirin desensitization). By F. Widal, P. Abrami, J. Lermoyez. J Asthma. 1987;24:297-300.
40. Szczeklik A. Mechanisms of aspirin-induced asthma. In: From Genetics to Quality of Life. Seattle, Hogrefe & Huber Publishers, pg 58, 1996.
41. Farr RS. The need to re-evaluate acetylsalicylic acid (aspirin). J Allergy 1970; 45:321-28.
42. Samter M, Beers RF Jr. Intolerance to aspirin: clinical studies and consideration of its pathogenesis. Ann Intern Med 1968;68:975-83.
43. Schmidt D, Watson N, Ruehlmann E et al. Serum immunoglobulin E levels predict human airway reactivity in vitro. Clin Exp Allergy 2000;30:233-41.
44. Wenzel SE, Schwartz LB, Langmack EL, et al. Evidence that severe asthma can be divided pathologically into two inflammatory subtypes with distinct physiologic and clinical characteristics. Am J Respir Crit Care Med 1999;160:1001-08.
45. Berry M, Hargadon B, Morgan A, et al. Alveolar nitric oxide in adults with asthma: evidence of distal lung inflammation in re-

- fractory asthma. *Eur Respir J* 2005;25:986-91.
46. Busse W, Elias J, Sheppard D, Banks-Schlegel S. Airway remodeling and repair. *Am J Respir Crit Care Med* 1999;160:1035-42.
 47. Nguyen LT, Lim S, Oates T, Chung KF. Increase in airway neutrophils after oral but not inhaled corticosteroid therapy. *Respir Med* 2005;99:200-7.
 48. Gibson PJ, Simpson JL, Saltos N. Heterogeneity of airway inflammation in persistent asthma: evidence of neutrophilic inflammation and increased sputum IL-8. *Chest* 2001;119:1329-36.
 49. Hamilton LM, Torres-lozano C, Puddicombe SM, et al. Role of the epidermal growth factor receptor in sustaining neutrophil inflammation in severe asthma. *Clin Exp Allergy* 2003;33:233-40.
 50. Wenzel SE, Schwartz LB, Langmack EL, et al. Evidence that severe asthma can be divided pathologically into two inflammatory subtypes with distinct physiologic and clinical characteristics. *Am J Respir Crit Care Med* 1999;160:1001-8.
 51. Green RH, Brightling CE, Woltmann G, Parker D, Wardlaw AJ, Pavord ID. Analysis of induced sputum in adults with asthma: identification of a subgroup with isolated sputum neutrophilia and poor response to inhaled corticosteroids. *Thorax* 2002;57:875-9.
 52. Barnes PJ. New molecular targets for the treatment of neutrophilic diseases. *J Allergy Clin Immunol* 2007;119:1055-62.
 53. Montuschi P, Barnes PJ. Exhaled leukotrienes and prostaglandins in asthma. *J Allergy Clin Immunol* 2002;109:615-20.
 54. Jatakanon A, Uasaf C, Maziak W, Lim S, Chung KF, Barnes PJ. Neutrophilic inflammation in severe persistent asthma. *Am J Respir Crit Care Med* 1999;160:1532-9.
 55. Simpson JL, Scott R, Boyle MJ, Gibson PG. Inflammatory subtypes in asthma: assessment and identification using induced sputum. *Respirology* 2006;11:54-61.
 56. Norzila MZ, Fakes K, Henry RL, Simpson J, Gibson PG. Interleukin-8 secretion and neutrophil recruitment accompanies induced sputum eosinophil activation in children with acute asthma. *Am J Respir Crit Care Med* 2000;161:769-74.
 57. Gibson PG, Simpson JL, Saltos N. Heterogeneity of airway inflammation in persistent asthma: evidence of neutrophilic inflammation and increased sputum interleukin-8. *Chest* 2001;119:1329-36.
 58. Bussolino F, Sironi M, Bocchietto E, Mantovani A. Synthesis of platelet-activating factor by polymorphonuclear neutrophils stimulated with interleukin-8. *J Biol Chem* 1992;267:14598-603.
 59. Sun YC, Zhou QT, Yao WZ. Sputum interleukin-17 is increased and associated with airway neutrophilia in patients with severe asthma. *Chin Med J (Engl)* 2005;118:953-6.
 60. Hizawa N, Kawaguchi M, Huang SK, Nishimura M. Role of interleukin-17F in chronic inflammatory and allergic lung disease. *Clin Exp Allergy* 2006;36:1109-114.
 61. Iwakura Y, Ishigame H. The IL-23/IL-17 axis in inflammation. *J Clin Invest* 2006;116:1218-22.
 62. Guo RF, Ward PA. Role of C5a in inflammatory responses. *Annu Rev Immunol* 2005;23:821-52.
 63. Marc MM, Korosec P, Kosnik M, Kern I, Flezar M, Suskovic S, et al. Complement factors C3a, C4a, and C5a in chronic obstructive pulmonary disease and asthma. *Am J Respir Cell Mol Biol* 2004;31:216-19.
 64. Truyen E, Coteur L, Dilissen E, et al. Evaluation of airway inflammation by quantitative Th1/Th2 cytokine mRNA measurement in sputum of asthma patients. *Thorax* 2006;61:202-8.
 65. Keatings VM, Collins PD, Scott DM, Barnes PJ. Differences in interleukin-8 and tumor necrosis factor-alpha in induced sputum from patients with chronic obstructive pulmonary disease or asthma. *Am J Respir Crit Care Med* 1996;153:530-4.
 66. Keatings VM, Jatakanon A, Worsdell YM, Barnes PJ. Effects of inhaled and oral glucocorticoids on inflammatory indices in asthma and COPD. *Am J Crit Care Med* 1997;155:542-8.
 67. Broide DH, Lotz M, Cuomo AJ, Coburn DA, Federman EC, Wasserman SI. Cytokines in symptomatic asthma airways. *J Allergy Clin Immunol* 1992;89:958-67.
 68. Ackerman V, Marini M, Vittori E, Bellini A, Vassali G, Mattoli S. Detection of cytokines and their cell sources in bronchial biopsy specimens from asthmatic patients. Relationship to atopic status, symptoms, and level of airway hyperresponsiveness. *Chest* 1994;105:687-96.
 69. Thomas PS, Yates DH, Barnes PJ. Tumor necrosis factor-alpha increases airway responsiveness and sputum neutrophilia in normal human subjects. *Am J Respir Crit Care Med* 1995;152:76-80.
 70. Erzurum SP. Inhibition of tumor necrosis factor α for refractory asthma. *N Engl J Med* 2006;354:754-8.
 71. Schwingshackl A, Duszyk M, Brown N, Moqbel R. Human eosinophils release matrix metalloproteinase-9 on stimulation with TNF-alpha. *J Allergy Clin Immunol* 1999;104:983-9.
 72. Amrani Y, Panettieri RA Jr, Frossard N, Bronner C. Activation of the TNF alpha-p55 receptor induces myocyte proliferation and modulates agonist-evoked calcium transients in cultured human tracheal smooth muscle cells. *Am J Respir Cell Mol Biol* 1996;15:55-63.
 73. Webster JC, Oakley RH, Jewell CM, Cidlowski JA. Proinflammatory cytokines regulate human glucocorticoids receptor gene expression and lead to the accumulation of the dominant negative beta isoform: mechanism for the generation of glucocorticoids resistance. *Proc Natl Acad Sci USA* 2001;98:6865-70.
 74. Litonjua AA, Gold DR. Asthma and obesity: Common early-life influences in the inception of disease. *J Allergy Clin Immunol* 2008;121:1075-84.
 75. Bel EH. Clinical phenotypes of asthma. *Curr Opin Pulm Med* 2004;10:44-50.
 76. Holgate ST, Holloway J, Wilson S et al. Understanding the pathophysiology of severe asthma to generate new therapeutic opportunities. *J Allergy Clin Immunol* 2006;117:496-506.
 77. Knight D. Increased permeability of asthmatic epithelial cells to pollutants: does this mean that they are intrinsically abnormal? *Clin Exp Allergy* 2002;32:1263-5.
 78. Salvato G. Quantitative and morphological analysis of the vascular bed in bronchial biopsy specimens from asthmatic and non-asthmatic subjects. *Thorax* 2001;56:902-6.
 79. Roche WR, Beasley R, Williams JH, Holgate ST. Subepithelial fibrosis in the bronchi of asthmatics. *Lancet* 1(8637):520-4.
 80. Brewster CEP, Howarth PH, Djukanovic R, Wilson J, Holgate ST, Roche WR. Myofibroblasts and subepithelial fibrosis in bronchial asthma. *Am J Respir Cell Mol Biol* 1990;3:507-11.
 81. James A. Remodelling of airway smooth muscle in asthma: what sort do you have? *Clin Exp Allergy* 2005; 35:703-7.
 82. Lambert RK, Wiggs BR, Kuwano K, Hogg JC, Pare PD. Functional significance of increased airway smooth muscle in asthma and COPD. *J Appl Physiol* 1993;74: 2771-81.
 83. Gunst SJ, Fredberg JJ. The first three minutes: smooth muscle contraction, cytoskeletal events, and soft glasses. *J Appl Physiol* 2003;95:413-25.
 84. Lamberts SWJ, Kioper JW, de Jong FH. Familial and iatrogenic cortisol receptor resistance. *J Steroid Biochem Mol Biol* 1992;43:385-88.
 85. Leung DYM, Spahn JD, Szeffler SJ. Immunologic bases and management of steroid-resistant asthma. *Allergy Asthma Proc* 1999;20:9-14.
 86. Leung DYM, Hamid Q, Vottero A et al. Association of glucocorticoid insensitivity with increased expression of glucocorticoid receptor β . *J Exp Med* 1997;186:1567-74.
 87. Crystal-Peters J, Neslusan C, Crown WH, Torres A. Treating allergic rhinitis in patients with comorbid asthma: the risk of asthma-related hospitalizations and emergency department visits. *J Allergy Clin Immunol*; 2002;109:57-62.
 88. Eickelberg O, Roth M, Lorx R, Bruce V, Rudiger J, Johnson M, et al. Ligand-independent activation of the glucocorticoid receptor by beta2-adrenergic receptor agonists in primary human lung fibroblasts and vascular smooth muscle cells. *J Biol Chem* 1999; 274:1005-10.

89. Maneechotesuwan K, Essilfie-Quaye S, Meah S, Kelly C, Kharitonov SA, Adcock IA, Barnes PJ. Formoterol attenuates neutrophilic airway inflammation in asthma. *Chest* 2005;128:1936-42.
90. Anderson P, Lotvall J, Linden A. Relaxation kinetics of formoterol and salmeterol in the guinea pig trachea in vitro. *Lung* 1996;174:159-70.
91. Bowden JJ, Sulakvelidze I, McDonald DM. Inhibition of neutrophil and eosinophil adhesion to venules of rat trachea by B2-adrenergic agonist formoterol. *J Appl Physiol* 1994;77:397-405.
92. Jeffery PK, Venge P, Gizycki MJ, et al. Effects of salmeterol on mucosal inflammation in asthma: a placebo-controlled study. *Eur Respir J* 2002;20:1378-85.
93. Erzurum SP. Inhibition of tumor necrosis factor α for refractory asthma. *N Engl J Med* 2006;354:754-8.
94. McDonnell ND, Abbott NN, Mohler KM, Hansel TT, Kips JC. –TNF Antagonism. In: Hansell TT, Barnes PJ. *New Drugs for Asthma Allergy and COPD*. Prog Respir Res. Basel: Karger: 2001:247-50.
95. Scallon BJ, Moore MA, Trinh H, Knight DM, Ghayeb J. Chimeric anti-TNF alpha antibody cA2 binds recombinant transmembrane TNF-alpha and activates immune effector functions. *Cytokine* 1995;7:251-59.
96. Landwer LP, Jeppson, JD, Katlan NG, Esterl B, McCormick D, Hamilos DL, Gelfand, EW. Benefits of high-dose IV immunoglobulin in patients with severe steroid-dependent asthma. *Chest* 1998;114:1349-56.
97. Haque S, Boyce N, Thien FC, O'Hehir RE, Douglass J. Role of intravenous immunoglobulin in severe steroid-dependent asthma. *Intern Med J* 2003;33:341-44.
98. Mazer BD, Gelfand EW. An open-label study of high-dose intravenous immunoglobulin in severe childhood asthma. *J Allergy Clin Immunol* 1991;87:976-83.
99. Andersson JP, Andersson WG. Human intravenous immunoglobulin modulates monokine production in vitro. *Immunology* 1990;71:372-6.
100. Modiano JF, Amran D, Lack G et al. Post transcriptional regulation of T cell IL-2 production by human pooled immunoglobulin. *Clin Immunol Immunopathol* 1997;83:75-88.
101. Spahn JD, Leung DYM, Chan MTS, Szeffler SJ, Gelfand EW. Mechanisms of glucocorticoid reduction in asthmatics treated with intravenous immunoglobulin. *J Allergy Clin Immunol* 1999;103:421-6.
102. Jakobsson T, Croner S, Kjellman NI, Pettersson A, Vassella C, Bjorksten B. Slight steroid sparing effect of intravenous immunoglobulin in children and adolescents with moderately severe bronchial asthma. *Allergy* 1994;49:413-20.
103. Wakim M, Alazard M, Yajima A, Speights D, Saxon A, Stiehm ER. High dose intravenous immunoglobulin in atopic dermatitis and hyper-IgE syndrome. *Ann Allergy Asthma Immunol* 1998;81:153-8.
104. MacGlashan DW, Bochner BS, Adelman DC et al. Down-regulation of Fc ϵ R1 expression on human basophils during in vivo treatment of atopic patients with anti-IgE antibody. *J Immunol* 1997;158:1438-45.
105. Corren J, Casale T, Lanier BQ. Omalizumab is well tolerated in adolescent/adult patients (>12 years) with moderate-to-severe asthma. *J Allergy Clin Immunol* 2005;115:575.
106. Humbert M, Beasley R, Ayres J et al. Benefits of omalizumab as add-on therapy in patients with severe persistent asthma who are inadequately controlled despite best available therapy (GINA 2002 step 4 treatment): INNOVATE. *Allergy* 2005;60:309-16.
107. Bousquet J, Cabrera P, Berkman N, et al. The effect of treatment with omalizumab, an anti-IgE antibody, on asthma exacerbations and emergency medical visits in patients with severe persistent asthma. *Allergy* 2005;60:302-8.
108. Stenius-Aarniala B, Poussa T, Kvarnström J, Grönlund EL, Ylikahri M, Mustajoki P. Immediate and long term effects of weight reduction in obese people with asthma: randomised controlled study. *BMJ* 2000; 320: 827–832.
109. Hakala K, Stenius-Aarniala B, Sovijärvi A. Effects of weight loss on peak flow variability, airways obstruction, and lung volumes in obese patients with asthma. *Chest* 2000; 118: 1315–1321.
110. Dixon JB, Chapman L, O'Brien P. Marked improvement in asthma after Lap-Band® surgery for morbid obesity. *Obes Surg* 1999; 9: 385–389.

CARACTERÍSTICAS DA REVISTA

A Pulmão RJ, ISSN 1415-4315, órgão oficial da Sociedade de Pneumologia e Tisiologia do Estado do Rio de Janeiro (SOPTERJ), é uma revista cujo objetivo é a divulgação de trabalhos científicos que contribuam para um melhor entendimento de todos os aspectos referentes às Ciências Pneumológicas. Trata-se de uma publicação trimestral, registrada na base de dados LILACS da BIREME e na Excerpta Medica, distribuída a todos os sócios da SOPTERJ e demais Sociedades Regionais de Pneumologia, bem como às bibliotecas das Faculdades de Medicina e dos maiores hospitais do país.

INSTRUÇÕES PARA OS AUTORES

Os textos, em português, devem ser encaminhados por e-mail para <pulmaorj@gmail.com>, utilizando o editor de texto Word, versão 6.0 ou superior, digitados em espaço duplo, com letra de tamanho 12, fonte do tipo *Arial*, margens de 2,5 cm e numeração desde a primeira página. Textos em outros idiomas somente serão aceitos quando os autores forem estrangeiros ou, se brasileiros, estiverem radicados no exterior.

CATEGORIAS E FORMA DOS TEXTOS

Artigos originais

Devem descrever uma investigação original com um texto que não deve ultrapassar 20 páginas. Toda abreviatura utilizada, na primeira vez em que for empregada no texto, deve aparecer entre parênteses em seguida à sua definição. As unidades de medidas devem seguir o sistema internacional. O artigo original deve apresentar as páginas de título, de resumo e de *abstract*, bem como as tabelas, as figuras e as referências bibliográficas em folhas separadas, com seus conteúdos dispostos como é mostrado a seguir:

Página de título (página 1)

A página de título, numerada como página 1, deve conter o título do trabalho (não excedendo 100 caracteres em português e inglês e apenas com a primeira letra maiúscula) e um *running title* (título resumido não excedendo 50 caracteres e também com apenas a primeira letra maiúscula). A seguir devem ser colocados os nomes dos autores (obedecendo aos critérios para autoria), com seus números sobrescritos, listados abaixo com suas respectivas afiliações. Deve constar também o local de realização, conflito de interesses e órgão financiador da pesquisa, se houver. O nome do autor para quem a correspondência deve ser enviada deve estar claramente assinalado e acompanhado do endereço completo, incluindo o código de endereçamento postal (CEP), o telefone (com o código de área) e o e-mail.

Resumo (página 2)

Resumo em português, de forma estruturada, com

introdução, metodologia, resultados e conclusão, dividido em quatro parágrafos com cada uma destas informações (*Ann Intern Med* 1987;106:598-604), com texto não ultrapassando 250 palavras. Ao final da página, listar o máximo de seis *descritores* (palavras-chaves), não necessariamente iguais às palavras do título, de acordo com os descritores em saúde ou *Medical Subjects Headings (Mesh)*. Consulte os termos em <<http://decs.bvs.br/>>.

Abstract (página 3)

Esta folha deve conter a versão em inglês do resumo do trabalho dividido da mesma forma, no caso, *Introduction, Methodology, Results e Conclusion*, além das *key words* de acordo com *Mesh*. Consulte <www.nlm.nih.gov/mesh/meshhome.html>.

Texto (a partir da página 4)

O texto deve ser disposto na seguinte ordem:

Introdução: curta e incluindo o objetivo do trabalho.

Metodologia: incluindo o desenho do estudo, definições, considerações éticas em trabalhos envolvendo humanos e a análise estatística utilizados.

Resultados: numa seqüência lógica, sem necessidade de repetir os dados de tabelas e gráficos, mas enfatizando ou resumindo os dados importantes.

Discussão: destaque para os dados importantes, correlacionando-os aos conhecimentos já estabelecidos. Comente as limitações e méritos do estudo e conclua com recomendações.

Agradecimentos: se houver

Referências: recomendamos o sistema seqüencial, onde as citações são numeradas na ordem de aparecimento no texto e listadas nesta mesma ordem ao final. O número de cada citação deve aparecer sobrescrito em fonte do mesmo tamanho que o restante do texto (*Arial* 12), sem parênteses e após pontuação, se houver. As regras para as referências devem seguir o "Estilo Vancouver", conforme definidas pelo *International Committee of Medical Journal Editors (Ann Intern Med* 1997; 126:36-47). Evitar incluir material não publicado e comunicações pessoais; se absolutamente necessárias, descrever no corpo do texto. O formato geral consiste no último sobrenome do(s) autor(es) com a primeira letra maiúscula, espaço, iniciais dos prenomes em letras maiúsculas (sem espaço entre elas). Quando houver mais de um autor, seus nomes são separados por vírgula. Quando o número de autores for maior que seis, apenas os seis primeiros devem ser listados, seguidos de *et al.* O(s) nome(s) do(s) autor(es) são seguidos de: ponto, do título do trabalho, ponto, do nome do periódico (com sua abreviação padronizada internacionalmente e sem destaque tipográfico) seguido do ano da publicação, ponto e vírgula, do volume, dois pontos (caso seja suplemento ou número, colocar entre parênteses antes dos dois pontos), do número da

primeira página e da última, separados por um hífen, omitindo os dígitos duplicados. Exemplo: Cummings SR, Lillington GA, Richard RJ. Estimating the probability of malignancy in solitary pulmonary nodules. *Am Rev Respir Dis* 1986;134: 449-52. Atente ao uso do espaço, demonstrado na referência acima. Outros exemplos, incluindo livros, capítulos de livros, trabalhos em congressos ou conferências, publicações em meios eletrônicos, entre outras, podem ser vistos em <www.icmje.org> ou <http://www.nlm.nih.gov/bsd/uniform_requirements.html> ou *JAMA* 1993;269:2282-6.

Tabelas, gráficos, desenhos e fotografias:

Devem ser enviados em páginas ou arquivos separados, tendo no corpo do texto sua referência de entrada (título e/ou legenda, numeradas em algarismos arábicos). As tabelas podem vir em formato Excel ou Word: fonte *Arial* tamanho 9, títulos e dados com apenas a primeira letra maiúscula. Os gráficos e desenhos em formato tiff ou jpg, de preferência com qualidade superior a 150 dpi. Nas fotografias, o título do trabalho e o nome do primeiro autor devem constar no verso.

Revisões, atualizações e como eu faço.

Serão realizadas a convite do Conselho Editorial, mas também poderão ser consideradas para publicação, se de grande interesse. O texto deve ter no máximo 25 páginas, 4 figuras ou gráficos e 50 referências. A formatação da folha de título, da folha de referências e das figuras deve seguir o modelo do Artigo Original. Resumo e abstract são obrigatórios e com o máximo de 150 palavras.

Relato de casos, diagnóstico por imagem, endoscópicos, métodos gráficos ou patológicos.

Devem conter um máximo de 5 páginas, 4 ilustrações, 5 autores e 15 referências. A formatação da folha de título, do resumo, do *abstract*, da folha de referências e das figuras deve seguir o modelo do Artigo Original. Entretanto o resumo, e portanto o *abstract*, não deve ultrapassar 150 palavras, com o máximo de seis descritores ou palavras-chaves. Consentimentos para descrição do caso e uso de imagens devem ser obtidos.

Cartas à redação

Serão consideradas cartas comentando ou criticando matéria publicada anteriormente no *Pulmão RJ* ou referentes a algum tema relacionado às Ciências Pneumológicas, que seja de interesse, a critério do Conselho Editorial. A carta deve conter até 3 páginas

e o número máximo de 5 referências. As respostas dos autores, quando pertinentes, devem obedecer às mesmas regras.

Outras contribuições

Resumo crítico a artigos ou resumos publicados em outros meios, livros ou *sites*, opiniões, publicações em duplicata ou secundárias (artigos publicados em outra revista, especialmente se em outro idioma), entre outras contribuições, serão avaliadas pelo Conselho Editorial. Quando necessário ou se solicitadas, uma cópia do artigo original, bem como uma autorização do Editor da revista, devem acompanhar o material enviado para publicação.

AVALIAÇÕES DOS ARTIGOS

Os trabalhos científicos que se enquadrarem nas características editoriais da revista serão avaliados para publicação por pelo menos dois revisores, especialistas na área de conhecimento do artigo, que permanecerão anônimos. Um especialista no assunto pode ser sugerido pelos autores para a revisão. O parecer final será sempre do Conselho Editorial. Os dados e as interpretações contidos no manuscrito não serão retidos, copiados, publicados ou utilizados sem a permissão dos autores. No caso da aceitação do artigo ser condicionada a modificações, estas devem ser realizadas pelos autores no prazo de 15 dias. As provas tipográficas serão realizadas pela Redação, caso os autores não indiquem o contrário. Uma vez que o artigo seja aceito pelo Conselho Editorial, os autores devem enviar uma carta, assinada por **todos** os autores, transferindo os direitos autorais do texto (indicar o título do trabalho) para a SOPTERJ e assinalando de forma clara sua categoria (exemplo: artigo original, relato de caso, etc.). Os autores devem informar ainda que não estão submetendo o artigo a outro periódico e que o mesmo não foi publicado anteriormente, no todo ou em parte. Em caso de publicação semelhante, enviar cópia do artigo e informações sobre o local e o andamento do processo da outra publicação. A responsabilidade por conceitos emitidos nos artigos é exclusiva de seus autores. Os autores receberão uma cópia da revista e seu artigo em formato eletrônico (*.pdf). Permitida a reprodução total ou parcial dos artigos, desde que mencionada a fonte.

Entre em contato conosco por e-mail em caso de dúvidas sobre qualquer um destes pontos.

Os textos devem ser encaminhados, por correio ou e-mail, para:

Agnaldo José Lopes
Editor da revista

Rua da Lapa, 120, salas 301/302, Centro, CEP: 20021-180, Rio de Janeiro, RJ, Brasil.
e-mail: pulmãorj@gmail.com



Sociedade de Pneumologia e Tisiologia do Estado do Rio de Janeiro (SOPTERJ)

REGIONAL DA SOCIEDADE BRASILEIRA DE PNEUMOLOGIA E TISIOLOGIA

Ficha de Inscrição para Novo Sócio

Dados Pessoais

Código

Nome: _____

Sexo: M F Data de nascimento: ___/___/___

Endereço residencial: _____

Bairro: _____ CEP: _____

Cidade: _____ UF: _____ DDD: _____ Tel.: _____ Fax: _____

Local de trabalho: _____

Endereço profissional: _____

Bairro: _____ CEP: _____

Cidade: _____ UF: _____ DDD: _____ Tel.: _____

Endereço p/ correspondência: Residencial Profissional CRM _____ UF: _____

Endereço eletrônico: _____

Formação

Nome da Instituição:	Especialidade	Nome da Instituição	Cidade	Ano de conclusão
Residência médica				
Mestrado				
Doutorado				
Especialização				
Pós-doutorado				
Outros				

Profissionalização

• Tem título de especialista na SBPT? Sim Não Ano: _____

• Especialidade em exercício:

Pneumologia Cirurgia Torácica Outra _____

Envolvimento no Ensino Médico

Faculdade: _____ Cargo: _____

Área de pesquisa: _____

Há interesse em vinculação a algum Departamento ou Comissão da SOPTERJ?

Sim Não Quais? _____

Assinatura do Proponente

Assinatura do Secretário da SOPTERJ

Data: ___/___/___



Seja qual for a necessidade de seu paciente, conte com a Glenmark.

G Linha Respiratória

Asma

Previne e trata a asma moderada à grave¹

Tratamento e controle da asma leve à moderada¹

Resgate nas crises de asma¹

Rinites

Tratamento acessível e seguro da rinite alérgica¹

DPOC

Alívio e prevenção contra a DPOC; mucolítico, expectorante¹



VENDA SOB PRESCRIÇÃO MÉDICA

AO PERSISTIREM OS SINTOMAS O MÉDICO DEVERÁ SER CONSULTADO.

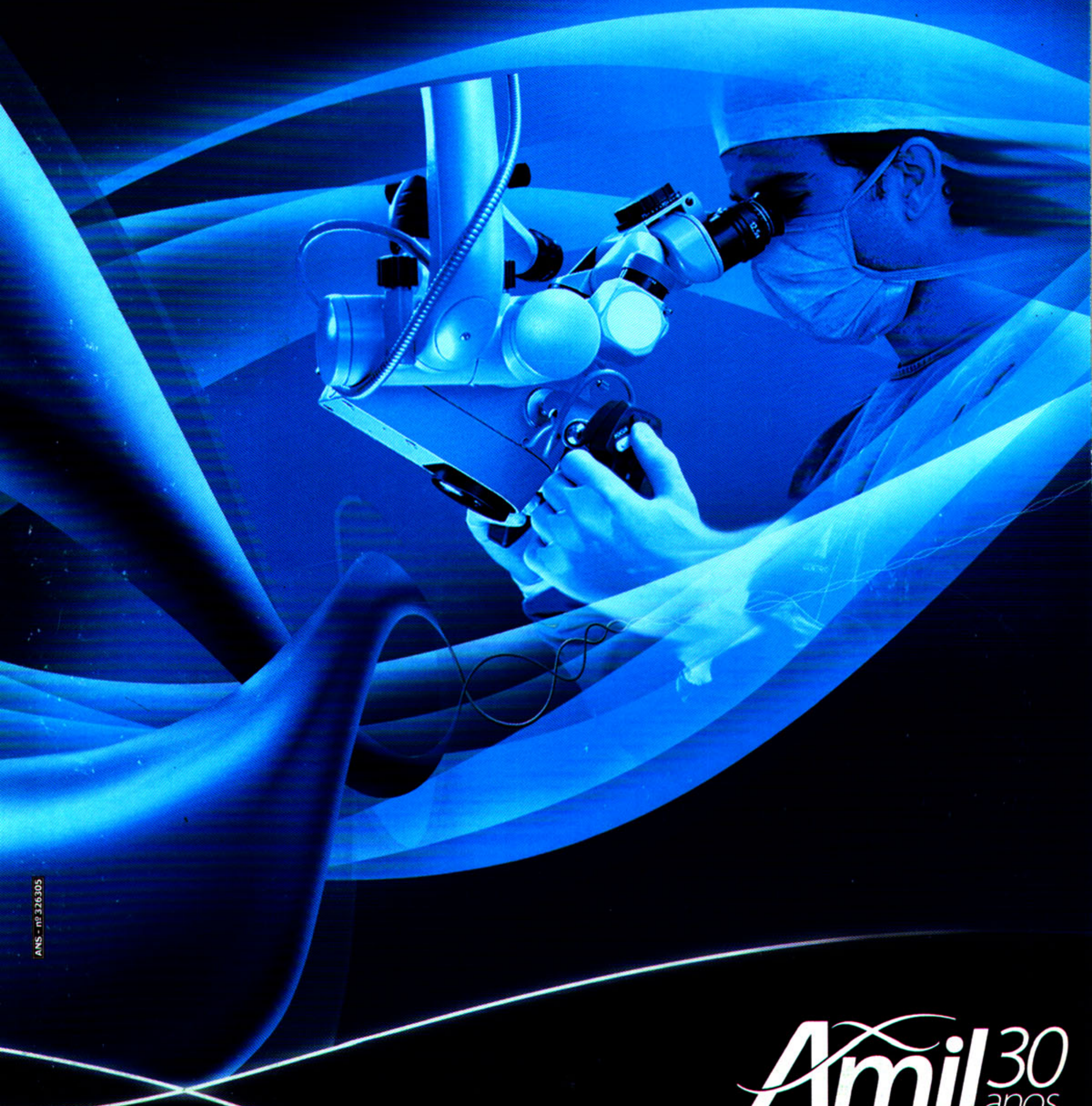
Bula do produto inserida no corpo desta edição.

SAC
0800 773 0130

Referência Bibliográfica: 1. Bula do Produto
Material destinado exclusivamente à classe médica.

Glenmark
Glenmark Farmacêutica Ltda
Rua Alexandre Dumas, 1711 - 3º andar
Chácara Santo Antônio - São Paulo - SP
www.glenmarkpharma.com

Evoluir com cada
nova descoberta.
Está no seu
e no nosso DNA.



ANS - nº 326305

amil.com.br

Amil 30
anos
Sua vida é a nossa vida