



ASMA NA POPULAÇÃO PEDIÁTRICA – ABORDAGENS TERAPÊUTICAS NA EUROPA

Jorge Pedro Barroso Batista

Dissertação para obtenção do Grau de Mestre em Ciências Farmacêuticas

SETEMBRO 2014



ASMA NA POPULAÇÃO PEDIÁTRICA – ABORDAGENS TERAPÊUTICAS NA EUROPA

Jorge Pedro Barroso Batista

Dissertação para obtenção do Grau de Mestre em Ciências Farmacêuticas

Orientação

Professor Doutor João Rocha

Coorientação

Professora Doutora Isabel Ramalinho

SETEMBRO 2014

Asma na população pediátrica – abordagens terapêuticas na Europa

Declaração de autoria de trabalho

Declaro ser o autor deste trabalho, que é original e inédito. Autores e trabalhos consultados estão devidamente citados no texto e constam de listagem de referências incluída.

(Jorge Batista)

©Jorge Batista

A Universidade do Algarve tem o direito, perpétuo e sem limites geográficos, de arquivar e publicitar este trabalho através de exemplares impressos reproduzidos em papel ou de forma digital, ou por qualquer outro meio conhecido ou que venha a ser inventado, de o divulgar através de repositórios científicos e de admitir a sua cópia e distribuição com objetivos educacionais ou de investigação, não comerciais, desde que seja dado crédito ao autor e editor.

Agradecimentos

Terminar a dissertação de final de curso é a última etapa de um longo caminho percorrido. Para tal, é necessário agradecer a quem por ele passou e fez parte, de uma forma ou de outra:

Aos meus pais e irmão, pelo apoio que me deram desde o momento em que troquei Lisboa por Faro como cidade para viver,

À Universidade do Algarve, pelo ensino e formação à altura que me providenciou, e à cidade de Faro, por me ter acolhido de braços abertos,

À Professora Isabel Ramalhinho, Ana Grenha e Vera Ribeiro um especial agradecimento, pelo apoio prestado durante todo o meu percurso académico, e à flexibilidade que permitiram a minha inclusão noutros projetos paralelos,

Ao meu orientador, Professor João Rocha, agradeço o apoio nesta monografia, pela disponibilidade e encorajamento durante o processo,

Aos amigos da faculdade, de Lisboa, da Europa e do Mundo, pelo apoio, dedicação, palavras de encorajamento e por partilharem comigo a realidade que se vive cá ou lá,

Às diferentes equipas com as quais trabalhei na área do associativismo durante o meu percurso académico – ao Núcleo de Estudantes de Ciências Farmacêuticas da Universidade do Algarve, à Associação Portuguesa de Estudantes de Farmácia, à *European Pharmaceutical Students' Association* e aos amigos que, em Faro, Lisboa, Portugal, ou na Europa me ensinaram que ser aluno de Ciências Farmacêuticas é um motivo de orgulho, e que o mesmo sentimento se reflete da mesma forma, não importa a nacionalidade.

Obrigado!

Resumo

A asma é uma doença respiratória que afeta atualmente aproximadamente 300 milhões de pessoas a nível mundial, sendo esta a condição crónica mais comum em crianças. A asma é uma doença crónica inflamatória das vias aéreas, que origina fenómenos de broncoconstrição, provocados por estímulos que produzem inflamação, e que pode ser reversível espontaneamente ou através de terapêutica indicada. Uma vez que a asma não pode ser curada, é urgente haver um bom sistema de diagnóstico, tratamento e educação do doente, para que ocorra uma boa gestão e manutenção da doença. O tratamento utilizado para a asma atualmente baseia-se no desenvolvimento fisiopatológico desta condição, e através de medicação apropriada é conseguido uma redução da taxa de mortalidade relacionada com a asma.

Torna-se particularmente importante analisar as abordagens terapêuticas ao nível da população pediátrica, uma vez que esta doença, não sendo controlada numa idade juvenil, pode evoluir para estados patológicos mais complicados na vida adulta. A abordagem farmacoterapêutica da asma na população pediátrica em Portugal segue *guidelines* internacionais e adaptações ao universo nacional. Terapêutica convencional usado a nível nacional inclui agonistas dos recetores adrenérgicos- β_2 de curta e longa duração de ação, glucocorticóides, inibidores dos leucotrienos, cromolinas, xantinas, inibidores da Imunoglobulina E e antagonistas anticolinérgicos.

No entanto, com o desenvolvimento de técnicas de investigação mais avançadas e o advento do uso de medicamentos biológicos, novas abordagens terapêuticas têm surgido, com base em diferentes alvos terapêuticos da doença – tais como anticorpos monoclonais inibidores de Interleucinas pró-inflamatórias.

O presente trabalho tem como objetivo realizar uma revisão bibliográfica não exhaustiva sobre as abordagens terapêuticas da asma na população pediátrica – abordando terapias convencionais e explorando um pouco mais as novas abordagens terapêuticas, com especial incidência na Europa.

Palavras-chave: asma, terapia, criança, pediatria, farmacologia

Abstract

Asthma is a respiratory disease that affects currently around 300 millions of people worldwide, being this the most common chronic disease among children. Asthma is an airway inflammatory chronic disease that origins episodes of bronchoconstriction, triggered by stimuli that produces inflammation, being this spontaneously reversible or through appropriate medication. As asthma cannot be cured, it is of utmost urgency to have a good diagnostic system, treatment and patient education, so an appropriate management can control the disease.

Current treatment used for asthma is based on the pathophysiological development of this disease, and through appropriate medication an asthma-related mortality rate can be reduced.

It is of particular importance to analyse therapeutic approaches at paediatrics population, once this disease, if not well controlled at a young age, might evolve towards more complicated pathologic states at young adult life. The pharmacotherapeutic approach of asthma in paediatric population in Portugal follows international guidelines with some adaptations to the national level. Conventional therapeutic used at a national level includes short-acting and long-acting β_2 -Adrenergic receptor agonists, glucocorticoids, Leukotriene inhibitors, Chromones, xanthines, Immunoglobulin E inhibitors and anticholinergic agents.

However, with the development of more advanced research and investigation techniques and the advent of the use of biologic treatments, new therapeutic approaches have been discovered, based on different therapeutic targets of the disease – as pro-inflammatory anti-interleukins monoclonal antibodies.

The present work aims to perform a non-exhaustive literature review on the therapeutic approaches of asthma in the paediatric population – focusing conventional therapeutics and exploring a bit more the new therapeutic approaches, with special incidence in Europe.

Keywords: asthma, therapy, children, paediatrics, pharmacology

Índice

Índice de Figuras	IX
Índice de Tabelas.....	X
Lista de abreviaturas	XI
1 - Introdução.....	1
1.1. Sistema Respiratório – Anatomia e Fisiologia.....	1
1.2. Asma e definição	7
1.3. Epidemiologia.....	9
1.3.1. A nível mundial.....	10
1.3.2. A nível Europeu	12
1.3.3. Em Portugal.....	14
1.4. Etiologia e fatores de risco.....	17
1.5. Fisiopatologia da Asma	21
1.5.1. Células Inflamatórias.....	25
1.5.2. Mediadores Inflamatórios.....	26
1.6. Sintomas.....	27
1.7. Apresentações Clínicas da Asma	28
1.8. Diagnóstico e Classificação.....	29
2 - A Asma na População Pediátrica.....	32
2.1. Abordagem Farmacoterapêutica	34
2.1.1. Agonistas dos Recetores Adrenérgicos- β	34
2.1.2. Glucocorticóides.....	39
2.1.3. Inibidores dos Leucotrienos	41
2.1.4. Cromolinas	43
2.1.5. Xantinas.....	45
2.1.6. Inibidores da Imunoglobulina E.....	46
2.1.7. Agentes Anticolinérgicos.....	48
2.2. Terapêutica Convencional.....	51
2.2.1. Esquemas terapêuticos	52
3 - Novas abordagens terapêuticas.....	56
3.1. Benralizumab.....	57
3.2. Mepolizumab	58
3.3. Reslizumab	59

3.4. Dupilumab	60
3.5. Pitrakinea	60
3.6. Lebrikizumab	61
3.7. Tralokinumab	62
3.8. Golumab	63
3.9. Outros.....	63
4 - Considerações Finais	65
5 - Referências Bibliográficas	67

Índice de Figuras

Figura 1.1 - Corte sagital da cavidade nasal(3).....	2
Figura 1.2 - Corte sagital da cavidade nasal, faringe, laringe e traqueia(3).....	3
Figura 1.3 - Vista anterior da traqueia, brônquios principais e ramificações secundárias(3).....	5
Figura 1.4 - Esquema das trocas gasosas ao nível dos alvéolos pulmonares(3).....	6
Figura 1.5 - Prevalência da asma a nível mundial. Adaptado de Bousquet J, (16).....	12
Figura 1.6 - Número de episódios de internamento hospitalar associado à asma brônquica em Portugal e em 2011, por ARS. Fonte DGS.....	16
Figura 1.7 - Processo fisiopatológico da asma. Adaptado de National Heart, Lung and Blood Institute, (15).....	24
Figura 2.1 – Estrutura de alguns agonistas de recetores adrenérgicos- β_2 de curta duração de ação. Adaptado de Katzung, (40).....	36
Figura 2.2 - Estrutura molecular do Salmeterol e do Formoterol, evidenciando a sua composição lipofílica(43).....	38
Figura 2.3 - Estrutura química de Glucocorticóides. Adaptado de Barnes, PJ, (45).....	40
Figura 2.4 - Estrutura química do zafirlucaste e montelucaste. Adaptado de Brunton, L, (6)....	42
Figura 2.5 - Estrutura química do Zileuton. Adaptado de Brunton, L, (6).....	43
Figura 2.6 - Estruturas químicas do cromoglicato de sódio (em cima) e do nedocromil (em baixo). Adaptado de Brunton, L, (6).....	44
Figura 2.7 - Estrutura química da teofilina. Adaptado de Brunton, L, (6).....	45
Figura 2.8 - Mecanismo de ação do omalizumab. Adaptado de Brunton, L, (6).....	47
Figura 2.9 - Recetores muscarínico M_3 e recetores adrenérgicos- β_2 . Adaptado de Baker, KE, (54).....	49
Figura 2.10 - Estrutura química do brometo de ipratrópio. Adaptado de PubChem, (56).....	50
Figura 2.11 - <i>Guideline</i> para a manutenção da terapêutica da asma na criança entre os 5 e os 12 anos de idade.Fonte(42).....	54
Figura 2.12 - <i>Guideline</i> para a manutenção da terapêutica da asma na criança com menos de 5 de idade. Fonte(42).....	55

Índice de Tabelas

Tabela 1.0.1 – Taxa padronizada de internamento hospitalar por asma (por 100.000 habitantes), com idade superior a 15 anos, Portugal e UE (2009). Fonte OCDE(18).....	13
Tabela 1.2 - Caracterização da produção hospitalar e respetivos padrões de morbilidade, relativos a asma brônquica, Portugal Continental (2007 a 2011). Fonte DGS.....	15
Tabela 1.3 - Células inflamatórias presentes na asma	25
Tabela 1.4 - Mediadores inflamatórios presentes na asma.....	26
Tabela 1.5 - Sintomas recorrentes da asma	27
Tabela 2.1 - Terapêutica da asma dividida em classes.....	51
Tabela 3.1- Novos fármacos anticorpos monoclonais. Adaptado de Riedler, J, (61).....	56
Tabela 3.2 - Indicação terapêutica (idade) de medicamentos biológicos com base nos PIPs aprovados.....	63
Tabela 3.3 - Outros fármacos biológicos atualmente em investigação. Adaptado de Pelaia, G, (62)	64

Lista de Abreviaturas

AMPc – adenosina 3',5'-monofosfato (AMP) cíclico

ARS – Administração Regional de Saúde

CysLT – Cisteinil-Leucotrieno

DGS – Direção-Geral da Saúde

DPOC – Doença pulmonar obstrutiva crónica

EMA – Agência Europeia do Medicamento

ENFUMOSA – European Network For Understanding Mechanisms Of Severe Asthma

EUA – Estados Unidos da América

FDA – Food and Drug Administration

FENO – fração do Monóxido de Azoto no ar exalado

GINA – Global Initiative for Asthma

GM-CSF - Granulocyte-macrophage colony-stimulating factor

IgE – Imunoglobulina E

IL – Interleucina

IRV – Infecções Respiratórias Virais

ISAAC – International Study of Asthma and Allergies in Childhood

LT – Linfócitos T

MIST - Maintenance Versus Intermittent Inhaled Steroids in Wheezing Toddlers

NO – Monóxido de Azoto

OCDE – Organisation de Cooperation et de Development Economiques

OMS – Organização Mundial de Saúde

PIP – Plano de Investigação Pediátrico

pMDI – Inalador Pressurizado de Dose Calibrada

SNA – Sistema Nervoso Autónomo

Th2 – Linfócitos Tipo 2 T-helper

TNF α – Fator de Necrose Tumoral- α

UE – União Europeia

VSR – Vírus Sincicial Respiratório

1 – Introdução

A pesquisa do material bibliográfico de apoio a este trabalho foi realizado entre o período de Janeiro a Setembro de 2014. As principais fontes de pesquisa consultadas consistiram em livros, artigos científicos publicados em revistas conceituadas, revistas científicas, relatórios de instituições públicas, documentos de trabalho, páginas de internet, bem como bibliografias de artigos consultados.

O material bibliográfico foi lido na íntegra e selecionado por temas: asma na população pediátrica, farmacoterapia convencional e novas abordagens terapêuticas, entre outros.

Os dados científicos apresentados neste trabalho foram conseguidos mediante a utilização do PubMed e da b-on para acesso aos artigos científicos online. As pesquisas foram feitas com a utilização de palavras-chave, como asma, crianças, pediatria, farmacoterapia, e os nomes dos fármacos explorados.

Foram também realizadas pesquisas através da opção “related articles” e “limits” disponibilizados no site do PubMed. Estas opções permitiram limitar a pesquisa por critérios como data de publicação, idiomas dos artigos, mas também serviram de uma certa forma para orientar a pesquisa.

1.1. Aparelho Respiratório – Anatomia e Fisiologia

O sistema biológico humano responsável pela respiração e o fornecimento de oxigênio às células do organismo é denominado por aparelho respiratório.

O aparelho respiratório é constituído pelas fossas nasais, faringe, laringe, traqueia, brônquios e pulmões. As vias aéreas superiores incluem as fossas nasais, a faringe e as suas estruturas associadas. As vias aéreas inferiores incluem a laringe, a traqueia, os brônquios e os pulmões. Os movimentos respiratórios são realizados pelo diafragma, pelos músculos da parede torácica e da parede abdominal.(1)

As fossas nasais compreendem o espaço situado entre as narinas (orifícios nasais externos) e as coanas (orifícios posteriores, comunicantes com a faringe). Estas são responsáveis por diversas funções, nomeadamente a permissão da passagem do ar (mesmo quando a cavidade bucal está obstruída), filtração do ar inspirado, humedificação e aquecimento do ar e são importantes câmaras de ressonância para a fala.(1,2)

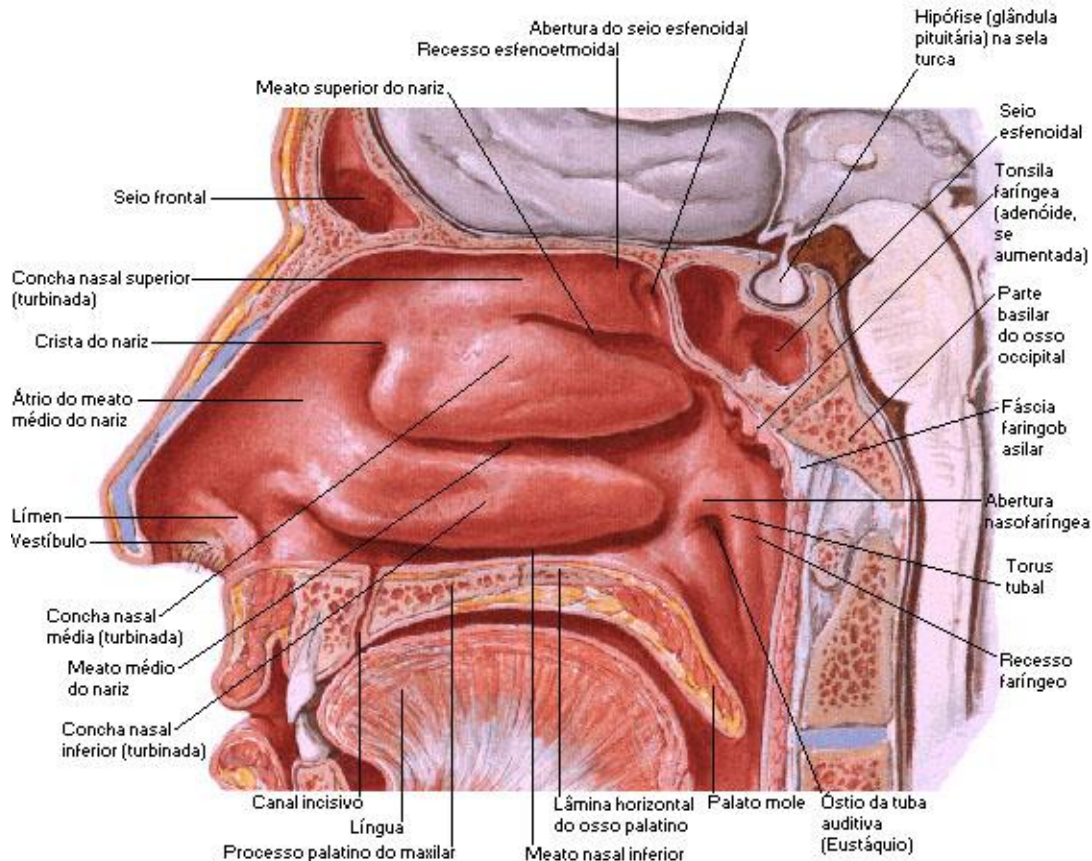


Figura 1.1 - Corte sagital da cavidade nasal(3)

A faringe é uma estrutura anatómica comum aos aparelhos respiratório e digestivo: recebe ar da cavidade nasal, e alimentos, líquidos e ar da boca. A faringe comunica, inferiormente, tanto com o aparelho respiratório através da laringe e também com o aparelho digestivo através do esófago. Anatomicamente, distinguem-se três regiões na faringe – nasofaringe, orofaringe e laringofaringe.(3)

Inferior à faringe situa-se a laringe, constituída por um invólucro exterior de nove cartilagens interligadas por músculos e ligamentos. Seis destas cartilagens são pares, sendo que as três restantes são ímpares. De salientar das cartilagens ímpares a epiglote, localizada na parte mais superior da estrutura, ligada à cartilagem tiroideia. A epiglote projeta-se em direção à língua, como uma aba livre. Durante o processo de deglutição, a epiglote cobre a abertura da faringe, fechando-a, evitando assim a entrada de substâncias na última. A laringe desempenha três importantes funções: constitui um canal permeável ao ar, evita que substâncias deglutidas entrem para a laringe (através da epiglote), e é a principal fonte da produção de som (através das pregas vocais, que vibram aquando da passagem do ar, produzindo a fala).(1)

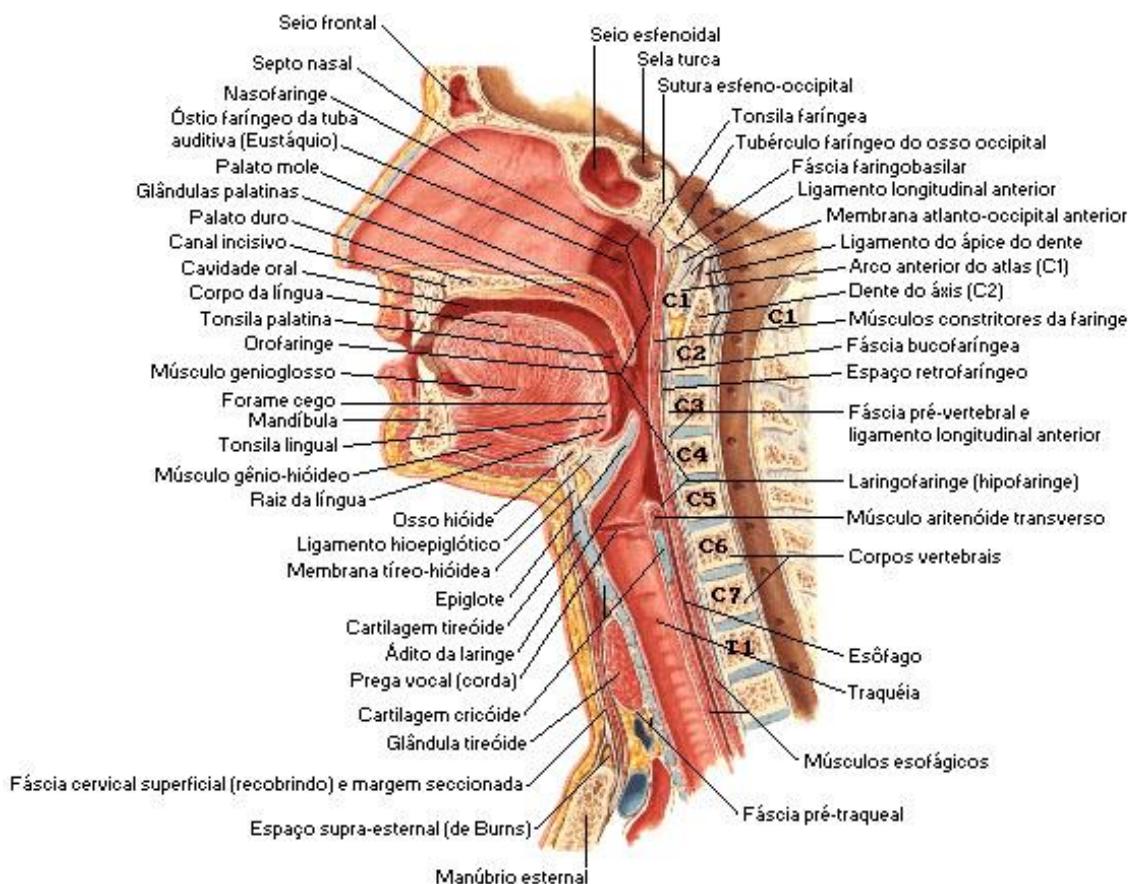


Figura 1.2 - Corte sagital da cavidade nasal, faringe, laringe e traqueia(3)

A traqueia é um órgão tubular membranoso, iniciando-se imediatamente a seguir à laringe, atravessando o pescoço e, no tórax, bifurca-se de modo a dar origem aos dois brônquios principais.(2) A sua constituição compõe-se de tecido conjuntivo denso e músculo liso, reforçado por 15 a 20 cartilagens em forma de meia lua, formando as paredes anterior e laterais. Estas estruturas têm função protetora e mantêm a traqueia aberta de forma a permitir a passagem do ar. A traqueia possui um diâmetro interno de 12 mm, e um comprimento médio entre 10 a 12 cm. Ao nível da 5ª vértebra dorsal ou torácica, bifurca-se constituindo os brônquios principais.(1)

Após a ramificação da traqueia em brônquios principais, estes vão-se ramificando em brônquios de calibre sucessivamente menor, culminando em pequeno túbulos e sacos de dimensões microscópicas. A estrutura da traqueia e do conjunto dos brônquios é comum denominar-se árvore traqueobrônquica, englobando todas as vias aéreas a partir da traqueia. A função dos brônquios é, através da extensa rede que formam, levar ar até aos pulmões, e com o auxílio do epitélio que as constitui, remover as impurezas do ar e encaminhá-las para o exterior.(1,2)

Os dois brônquios principais dividem-se em seguida em brônquios secundários (lobares ou de 2ª ordem), terciários (segmentares ou de 3ª ordem), bronquíolos (com aproximadamente 1 mm de diâmetro) e bronquíolos terminais, resultantes de aproximadamente 16 ramificações sucessivas da traqueia.

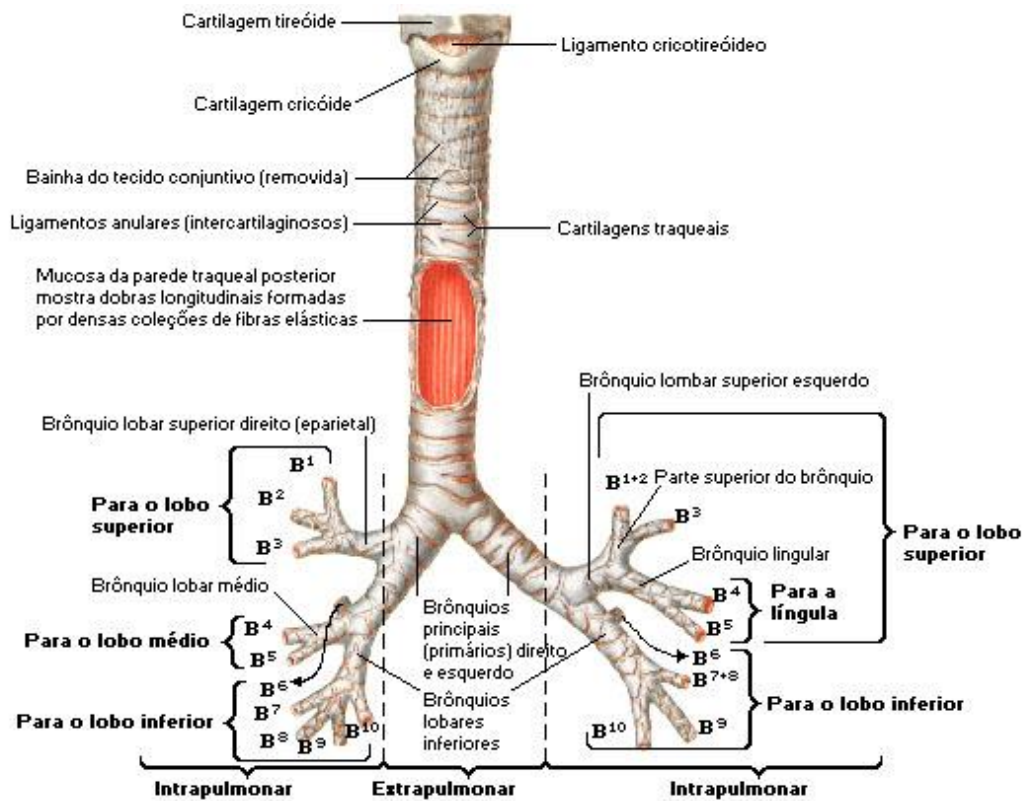


Figura 1.3 - Vista anterior da traqueia, brônquios principais e ramificações secundárias(3)

Consoante a diminuição do calibre das vias aéreas, a constituição das suas paredes altera-se. À semelhança da traqueia, os brônquios principais são sustentados por anéis cartilagueos em forma de meia lua, unidos por músculo liso. Diferentemente, os brônquios de 2ª ordem apresentam, ao invés de anéis, placas cartilagueas que alternam com camadas de músculo liso – que contacta diretamente com a mucosa. Quanto menor o calibre do brônquio, menos cartilagem apresenta e mais músculo liso possui. Logicamente, os bronquíolos terminais são constituídos, na sua grande maioria, por músculo liso e não possuem tecido cartilagueo.(1–3)

O relaxamento e a contração da componente muscular lisa das vias aéreas modifica o diâmetro dos brônquios e bronquíolos, permitindo assim fazer variar o volume do ar que os atravessa. Num exemplo clássico de exercício físico, o calibre dos brônquios e bronquíolos aumenta, reduzindo assim a resistência à passagem de ar e consecutivamente, aumentando o volume de ar que por estes. Num exemplo contrário

do espectro, numa situação de crise de asma, a contração do músculo liso que compõe os bronquíolos terminais (desprovidos de cartilagem), provoca uma diminuição do seu calibre. Isto reflete-se num aumento da resistência à passagem do ar, diminuindo significativamente o volume do ar que é ventilado.(1)

Os bronquíolos terminais ramificam-se na suas porções distais para formar os bronquíolos respiratórios, possuindo pouca aptidão para efetuar trocas gasosas, uma vez que não comunicam com muitos alvéolos – pequenas câmaras-de-ar onde se realizam trocas gasosas entre o ar e o sangue. Em média, um alvéolo possui um diâmetro de 250 μ m.(1,2) No entanto, à medida que os bronquíolos respiratórios se dividem para constituir novos bronquíolos respiratórios de menores dimensões, aumenta o número de alvéolos comunicantes. Estas estruturas originam os canais alveolares – estruturas tubulares muito ramificadas e perfuradas – onde cada orifício neles existente conduz a um alvéolo. Os canais alveolares terminam em duas ou três câmaras ligadas a dois ou mais alvéolos – os sacos alveolares.(3)

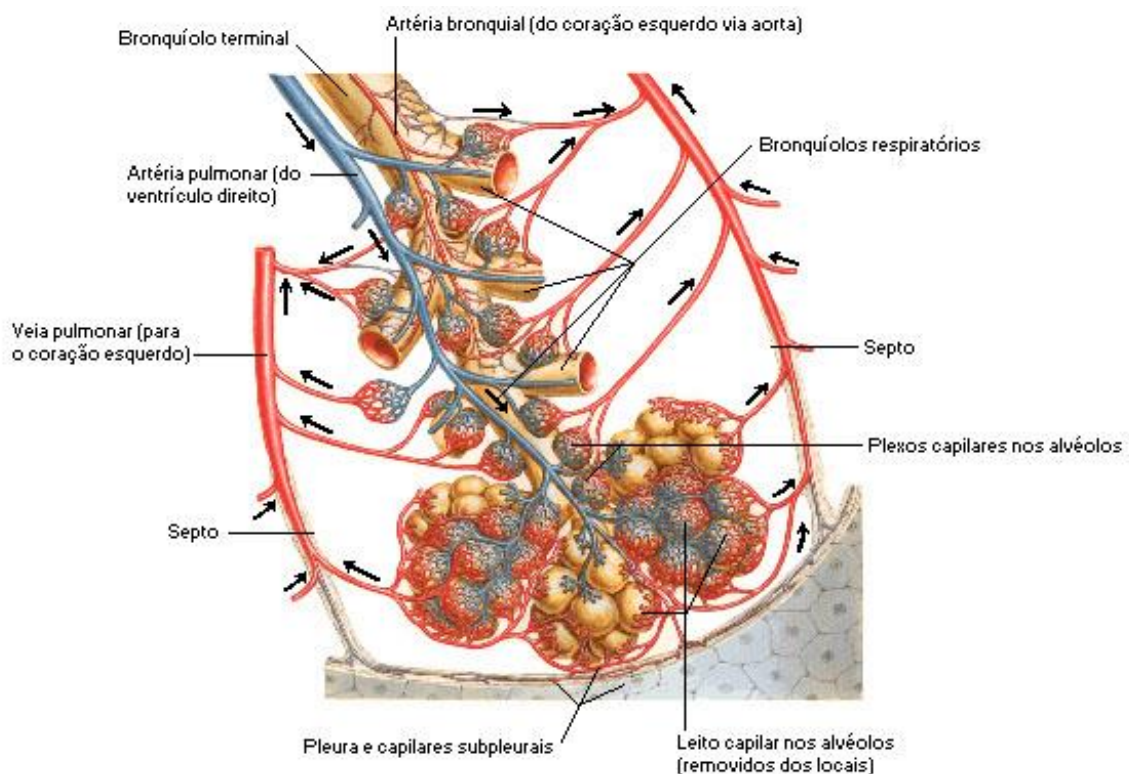


Figura 1.4 - Esquema das trocas gasosas ao nível dos alvéolos pulmonares(3)

Os pulmões, contidos na cavidade torácica, são os principais órgãos da respiração, e também os mais volumosos do organismo. Cada pulmão tem uma forma cônica de base inferior (apoiada no diafragma) e vértice aproximadamente 2,5 cm acima da clavícula. O pulmão direito é maior do que o esquerdo e pesam, em média, 620 g e 560 g respetivamente. O tecido pulmonar é muito elástico, permitindo a insuflação e posterior desinsuflação, voltando a um estado de repouso. É este tecido de fibras elásticas que compõe a vizinhança dos alvéolos pulmonares e permitem a expansão do volume destes durante a inspiração e a sua retração aquando da expiração. Os dois pulmões contém cerca de 300 milhões de alvéolos, rodeado cada um deles por uma densa massa de capilares sanguíneos. (1,2)

Os pulmões possuem diversas secções, denominadas lobos. O pulmão direito é maior que o pulmão esquerdo (espaço ocupado pelo coração). O pulmão direito possui três lobos, e o pulmão esquerdo dois lobos apenas. Os lobos são separados por cisuras profundas.(2)

Revestindo os pulmões, existe uma membrana denominada pleura, facilitando o movimento dos pulmões aquando da inspiração e expiração. A pleura envolve também a superfície interna da parede torácica. A pleura constitui-se da pleura parietal e pela pleura visceral, que produzem fluido pleural – importante lubrificante permissor do deslizamento das membranas aquando da respiração.(1)

1.2. Asma e definição

A asma define-se, oficialmente, como uma doença inflamatória crónica das vias aéreas, que em indivíduos suscetíveis, origina episódios recorrentes de pieira, dispneia, aperto torácico e tosse. Estes sinais são geralmente associados a obstrução generalizada (mas variável) das vias aéreas, podendo esta ser reversível espontaneamente ou através de terapêutica.(4,5)

Nos Estados Unidos, esta condição é responsável por 1-3% das visitas médicas e aproximadamente 500.000 admissões hospitalares anualmente. No campo pediátrico, a asma é representativa do maior número de admissões hospitalares, quando comparada com outras doenças, e causa, em geral mais de 5.000 mortes anuais.(6)

Os sintomas principais desta doença são a dispneia, pieira, tosse e uma sensação de aperto no peito. Doentes com asma têm frequentemente ataques durante a noite, acordando com dificuldade respiratória. Apesar de haver diversos graus de gravidade, esta doença pode causar risco de vida.(7)

As vias aéreas nesta doença, cronicamente inflamadas, estão hipersensibilizadas, havendo limitação da passagem do ar devido à sua obstrução causada pela broncoconstrição, muco e inflamação crescente, quando as vias aéreas estão expostas a vários fatores de risco.(8)

Por vezes a inflamação causadora da broncoconstrição é devido a um alérgeno identificável na atmosfera (ex. ácaros), enquanto que noutros casos pode não haver um óbvio fator de risco associado.(7)

A asma é uma doença associada à inflamação das vias aéreas e ao elevado número de vários tipos de células inflamatórias – particularmente eosinófilos mas também basófilos, mastócitos, macrófagos e alguns tipos de linfócitos. Estes tipos de células podem ser facilmente encontrados em biópsias das vias aéreas e em fluido de lavagem bronqueoalveolar provindo de doentes com asma. Mediadores inflamatórios e vários tipos de citocinas podem ser também encontrados em número aumentado nas vias aéreas de doentes asmáticos, quando comparados com indivíduos saudáveis-controlo. No entanto, não é ainda completamente conhecido como a inflamação brônquica contribui para uma condição asmática.(6)

Apesar de haver subtipos de asma (alérgica e não-alérgica), certas características de inflamação das vias aéreas são comuns a todas as vias aéreas asmáticas: a resposta inflamatória inicia-se através da interação com a IgE ligada aos mastócitos e basófilos, que conduz a uma cascata de eventos envolvendo outras células imunitárias e resultante na libertação de numerosos mediadores de inflamação para o espaço

intersticial, influenciando assim o crescimento e função de tipos de células dentro da parede da via aérea.(6)

Existe o consenso de que a bronquite eosinofílica causada por linfócitos é uma característica da asma. Os linfócitos que participam no processo asmático são do fenótipo tipo 2 T-helper (Th2), conduzindo a um aumento da produção de Interleucina 4 (IL-4), IL-5, e IL-13. A IL-4 promove a síntese de Imunoglobulina E (IgE) nas células B, enquanto que a IL-5 ajuda na sobrevivência dos eosinófilos.(6)

A resposta imune inata ou adaptativa desencadeia a produção de citocinas adicionais e quimiocinas resultando num aumento de eosinófilos, basófilos, neutrófilos e linfócitos para o interior de tecidos das vias respiratórias. Consecutivamente, dá-se a geração de autacóides e citocinas, bem como de fatores de crescimento e quimiocinas. A resposta crónica inflamatória leva à reorganização epitelial, hipersecreção mucosa e remodelação das paredes das vias aéreas (exemplificado através de fibrose subepitelial e hiperplasia muscular lisa). No entanto, a forma como estes processos químico-biológicos conduzem aos ataques de asma – na sua grande maioria induzidos ou exacerbados por infeções respiratórias virais – permanece desconhecida.(6)

1.3. Epidemiologia

A Epidemiologia estuda a distribuição de fatores determinantes de doenças nas populações humanas, isto é, centra-se na frequência em que acontecem e nos fatores que influenciam a sua distribuição. Quando baseada na aplicação de métodos validados, esta ciência permite não só concretizar taxas, razões, proporções, riscos, mas também planear a terapêutica e a sua prevenção – contribuindo assim para a compreensão e controlo das doenças.(9)

Numa perspetiva socioeconómica, a asma representa um importante problema de saúde pública, devido ao facto de afetar um extenso grupo da população, com impacto no estilo de vida dos doentes (e familiares) e com custos elevados no panorama económico.

A asma é responsável por elevados custos de saúde – estima-se que globalmente o custo total da população asmática seja cerca de 4 vezes superior ao da população geral. Custos diretos incluem consultas médicas, idas ao serviço de urgência, internamentos hospitalares, medicação e exames complementares de diagnóstico. Custos indiretos referem-se aos custos sociais da doença – relacionados com dias de faltas ao trabalho do doente/pais do doente (quando se trata de uma criança), com consequente impacto na produtividade nacional. Ocorrem ainda custos não quantificáveis, muito significativos, relacionados com as repercussões na qualidade de vida, incluindo aspetos psicológicos e de relacionamento com os outros – tais como nas relações familiares.(10)

É aceite pela generalidade dos autores um aumento na prevalência da asma nas últimas décadas, particularmente desde a década de 60.(11)

1.3.1. A nível mundial

Ao nível mundial, a asma é uma das doenças crónicas mais frequentes, afetando cerca de 300 milhões de pessoas em todo o mundo. As projeções mundiais para 2025 estimam um aumento de mais de 100 milhões de asmáticos.(12)

O projeto ISAAC (*International Study of Asthma and Allergies in Childhood*), composto por três fases, foi concebido de forma a poder comparar populações quanto à prevalência destas doenças a nível mundial em idade pediátrica, e a avaliar a sua variação ao longo do tempo, tendo contado com a colaboração de inúmeros centros, oriundos de mais de 60 países.(13)

A Fase I ocorreu entre 1993 e 1994 e teve como finalidade avaliar a prevalência e a gravidade da asma e de outras patologias do foro respiratório na faixa pediátrica – crianças entre os 6 e os 7 anos – e na faixa adolescente – jovens entre os 13 e os 14 anos – em mais de 700.000 jovens de diversos países.

A Fase II ocorreu durante o ano letivo 2000/2001 onde foram aplicados questionários de autopreenchimento aos pais de crianças com idades compreendidas entre os 9 e os 11 anos, de 40 escolas da região de Lisboa. Os resultados obtidos mostraram que a prevalência da asma ativa com sintomas foi de 15,7%.

A Fase III do estudo tomou lugar no final de 2002, e avaliou os mesmos países e centros incluídos na fase I, e sensivelmente 1 000 000 jovens de 60 países. O objetivo era a observação da evolução ao longo do tempo da prevalência de doenças alérgicas. Resultados desta última fase mostraram um aumento de 23% na prevalência da asma ativa na faixa etária dos 13-14 anos.(13)

Segundo a Organização Mundial de Saúde (OMS), estima-se que a asma seja responsável a nível mundial por 1 em cada 250 mortes, com a agravante de esta ser por definição uma causa de morte evitável. A maioria das mortes seria previsível, denotando uma falência em termos de reconhecimento da gravidade da situação e da possibilidade do seu controlo, pelos doentes, pelas famílias, pela sociedade e pelos próprios clínicos.(13)

Segundo estudos, nos Estados Unidos da América (EUA) em 2011, a asma atingia aproximadamente 25,9 milhões de pessoas, sendo esta uma das patologias mais relevantes e que comporta custos económicos mais elevados para o país. A sua mortalidade anual ronda os 5.000 doentes.(14) Salienta-se ainda o facto de que 4,8 milhões de crianças são asmáticas, e de esta patologia ser o principal factor de absentismo escolar nos EUA. Na faixa etária dos 5 aos 14 anos, tornou-se no fator principal responsável pelo elevado número de hospitalizações e morte.(15)

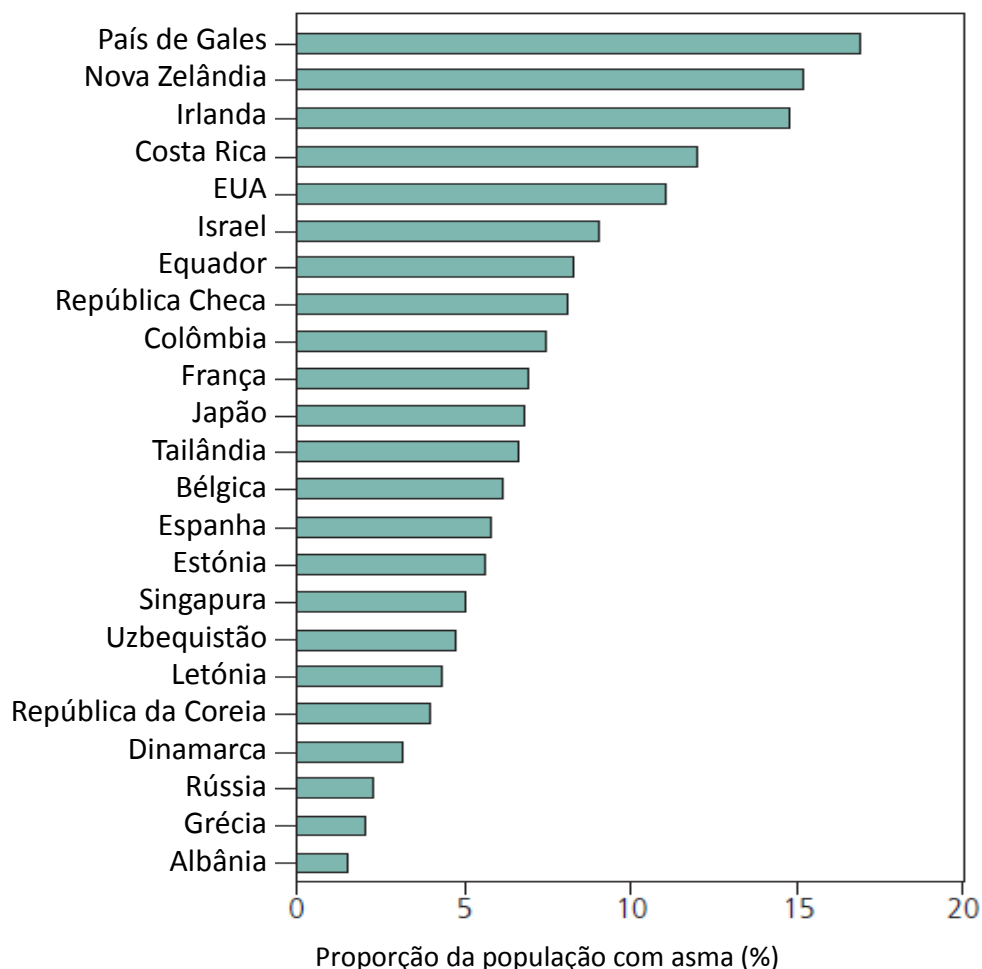


Figura 1.5 - Prevalência da asma a nível mundial. Adaptado de Bousquet J, (16)

1.3.2. A nível Europeu

Segundo o estudo ENFUMOSA (*European Network For Understanding Mechanisms Of Severe Asthma*, 2003), o projeto multicêntrico efetuado em 9 países europeus, visa uma melhor caracterização deste grupo heterogêneo de doentes (17-65 anos). Foi efetuada uma comparação de 163 indivíduos com asma grave e 158 indivíduos com asma ligeira a moderadas, estes doentes, em termos fenotípicos, caracterizam-se por:

- uma predominância do género feminino (em adultos)
- uma reduzida influência da atopia
- associação com índices de massa corporal elevados
- exacerbações pré-menstruais em mulheres

- *stress* no género masculino

Este estudo sugere ainda a existência, nestes indivíduos, de alterações estruturais e persistência nas vias aéreas de infiltrado eosinofílico e neutrofílico, apesar da terapêutica médica adequada.(17)

Segundo estudos recentes, a análise comparativa da taxa padronizada de mortalidade por Doenças Respiratórias (por 100.000 habitantes) em Portugal e na União Europeia (UE), entre 2007 e 2011, demonstra que Portugal apresenta uma taxa de mortalidade relacionada com a asma inferior à da União Europeia.(18)

Referente à taxa padronizada de internamento hospitalar por asma (por 100.000 habitantes), com idade superior a 15 anos, Portugal observa a menor taxa relativamente aos países da UE – dados de 2009 – como se pode comprovar com a

Tabela 1.0.1 – Taxa padronizada de internamento hospitalar por asma (por 100.000 habitantes), com idade superior a 15 anos, Portugal e UE (2009). Fonte OCDE(18)

Asma			
	2009		2009
Portugal	15,1	Espanha	43,9
Itália	19,2	Bélgica	48,4
Suécia	19,3	Áustria	52,8
Alemanha	20,8	EU-20	53,3
Holanda	27,5	Polónia	68,9
Hungria	35,0	Reino Unido	73,7
Dinamarca	36,5	Finlândia	75,9
República Checa	37,0	Malta	78,9
Eslovénia	38,1	Letónia	120,7
França	43,4	Eslováquia	166,8
Irlanda	43,5		

A análise da taxa padronizada de internamento hospitalar por asma (por 100.000 habitantes) na faixa etária a partir dos 15 anos, demonstrou que no ano de 2009, Portugal foi o país com menor número de internamentos para esta patologia, sendo este um indicador indireto do grau de controlo de asma.(18)

Na Europa, a asma apresenta-se de forma similar ao resto do mundo, atingindo 2 a 15% da população. Os afetados são maioritariamente crianças, transformando-se no

fator primário de absentismo escolar e laboral (dos pais), aumentando significativamente os custos diretos e indiretos.(15)

1.3.3. Em Portugal

Em Portugal, estima-se uma prevalência de asma de cerca de 10%, pelo que esta doença afeta aproximadamente 1 milhão de portugueses – associando-se a custos diretos e indiretos muito significativos.(13)

Segundo o estudo trifásico ISAAC, a asma constitui a causa mais frequente de doença crónica em idade pediátrica. De acordo com os resultados do estudo, em 2004, 12,9% de crianças entre os 6 e 7 anos e 11,8% dos adolescentes sofrem de asma ativa em Portugal.(4)

Portugal colaborou nas três fases do estudo ISAAC. Evidências da fase I demonstram que a prevalência da asma em idade escolar varia de menos de 2% até mais de 30%. Portugal terá uma posição intermédia a nível mundial, sendo as prevalências mais elevadas encontradas no Reino Unido, Nova Zelândia e Austrália – o que se pensa poder estar relacionado com fatores genéticos – enquanto que, as prevalências mais baixas se encontram na Europa Oriental, China e Indonésia.(13)

Dados da Fase II (decorrente no ano letivo 2000/2001, baseado em questionários de autopreenchimento aos pais de crianças – entre os 9 e os 11 anos – de 40 escolas na região de Lisboa), procurando estimar as prováveis causas etiológicas e a sua influência na alteração da prevalência e na gravidade da asma; revelam que a prevalência da asma ativa (com sintomas) foi de 15,7% - onde 70% das crianças apresentava asma ligeira, 20% asma moderada e menos de 10% referia-se a asma grave.(13)

A Fase III (final de 2002) avaliou os mesmos países e centros incluídos na Fase I (aproximadamente 1.000.000 jovens de 60 países), e tinha como intuito a observação da evolução ao longo do tempo da prevalência das doenças alérgicas. Para Portugal,

verificou-se um aumento de 23% na prevalência da asma ativa na faixa etária dos 13 aos 14 anos – incremento com significado estatístico.(13)

Segundo estudos recentes Portugal está a confrontar-se, nos últimos anos, com um incremento de doenças respiratórias crónicas, dentro das quais se encontra a asma. A mortalidade por doenças respiratórias, no geral, constitui a terceira principal causa de morte (a seguir às doenças cardiovasculares e aos tumores). No entanto, a análise da taxa padronizada de internamentos hospitalares aponta Portugal como o país da UE com menor taxa de internamentos por asma.(18)

Segundo a tabela 1.2, observam-se fatores referentes à caracterização da produção hospitalar e respetivos padrões de morbilidade, relativos à Asma Brônquica em Portugal Continental, nos períodos de 2007 a 2011.(18)

Tabela 1.2 - Caracterização da produção hospitalar e respetivos padrões de morbilidade, relativos a asma brônquica, Portugal Continental (2007 a 2011). Fonte DGS

Asma Brônquica					
	2007	2008	2009	2010	2011
Utentes saídos	2718	2764	2799	2923	2699
Dias Internamento	16465	15949	15306	16787	15723
Demora Média	6.06	5.77	5.47	5.74	5.83
Day Cases	58	61	109	86	71
Demora Média sem DC	6.19	5.90	5.69	5.92	5.98
Casos Ambulatório	0
Óbitos	20	22	17	32	22

No respeitante ao internamento por asma brônquica, constatou-se um excesso de internamentos de causa aparentemente não determinada, no ano de 2010 – constatando-se um acréscimo de óbitos em paralelo.(18)

A análise por género, grupo etário e região, não evidenciou assimetrias regionais. Através deste estudo, demonstrou-se que a maioria dos internamentos hospitalares

ocorre na faixa etária abaixo dos 18 anos. Consta-se que ocorre cerca do dobro de internamentos em doentes do género masculino.(18)

Apresenta-se na figura 1.6 o número de episódios de internamento hospitalar associado à asma em Portugal em 2011. Fonte Direção Geral de Saúde.

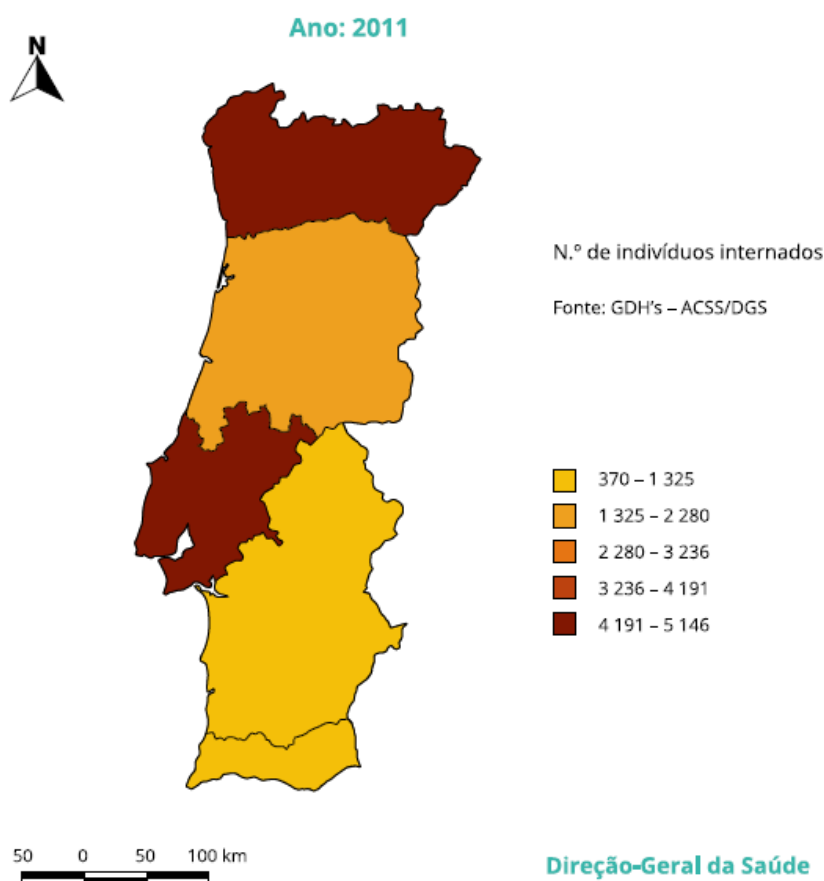


Figura 1.6 - Número de episódios de internamento hospitalar associado à asma brônquica em Portugal e em 2011, por ARS. Fonte DGS

A caracterização dos episódios de internamento hospitalar associados à asma (como diagnóstico principal ou secundário) no ano de 2011 revelou que uma percentagem importante de doentes (entre 7,97% e 13,72%) foi internada uma segunda vez. A letalidade hospitalar calculada para este ano foi 2,9%.(18)

Apesar da asma ser uma doença cada vez mais importante ao nível socioeconómico, é ainda baixa a percentagem de doentes inscritos nos cuidados de saúde primário com

diagnóstico de asma em Portugal. Segundo estudos efetuados, em 2012 esta percentagem era de apenas 1,52%. No entanto, a análise de alguns indicadores de morbilidade respiratória, decorrentes da codificação eletrónica ao nível dos cuidados de saúde primários, demonstra que o número de pessoas inscritas com o diagnóstico de asma tem vindo a aumentar em todas as regiões (total de inscritos = 174.978, em Portugal Continental, para o ano de 2012).(18)

As perspetivas futuras relativamente à evolução da asma apontam no sentido do aumento da sua prevalência. As razões que contribuem para tal previsão centram-se no facto de, para além de se apresentar como uma doença crónica, a sua prevalência tem aumentado particularmente na faixa pediátrica. Aspectos importantes a considerar compreendem também os fatores etiológicos e de agravamento da asma – aumento da concentração dos alérgenos no interior das habitações, poluição no interior e exterior dos edifícios, infeções respiratórias por vírus mais agressivos, aumento dos níveis de ozono, bem como outros. Para além destes fatores desencadeantes, de risco e alérgenos cada vez mais presentes em Portugal, assiste-se também a uma expansão das sociedades urbanas e industriais. Acrescentam-se como contributos para o aumento da incidência da asma as causas genéticas, o desenvolvimento demográfico e a cronicidade da patologia. É também necessário sublinhar que uma melhor acuidade diagnóstica, uma maior exigência na qualidade de vida e um maior conhecimento e consciência por parte da população pode contribuir para um aumento dos casos (identificáveis) de asma.(19)

1.4. Etiologia e fatores de risco

Na sua etiologia, a asma é uma doença multifatorial, dependendo de uma interação entre complexos fatores genéticos e ambientais. Um indivíduo geneticamente predisposto, sujeito a desencadeantes ambientais, expressa a doença, a qual pode ser posteriormente modulada pela influência subsequente do mesmo ou de outros fatores extrínsecos. O crescente impacto da asma tem sido associado a aumentos na

prevalência e morbidade de outras doenças alérgicas (rinite, eczema), não podendo ser explicado apenas por fatores genéticos.(20)

Foram identificados fatores de risco para o aparecimento e/ou persistência de sibilância recorrente e possível evolução para asma, tais como:

- o género masculino – nas crianças;
- história familiar de asma;
- história pessoal de rinite alérgica e/ou eczema atópico;
- sensibilização a alergénios inalantes e proteínas de ovo;
- valor elevado da IgE total sérica;
- início de sintomas na primeira infância;
- exposição tabágica;
- infeções virais, associadas à entrada precoce nas creches e infantários (ex: Vírus Sincial Respiratório (VSR) (lactente), rinovírus (idade pré-escolar), metapneumovírus, vírus parainfluenza, influenza, adenovírus, coronavírus, bocavírus) e poluentes ambientais (no interior e exterior dos edifícios).

Foi desenvolvido um índice preditivo de asma, baseado na presença de alguns fatores existentes até aos 3 anos de idade, preditores de asma na idade escolar. Considera-se um índice positivo se à sibilância recorrente se associar, pelo menos, um dos 2 critérios major (diagnóstico médico de asma parental e/ou eczema atópico antes dos 3 anos de idade) ou 2 dos 3 critérios minor (rinite alérgica e/o sibilância sem infeção e/ou eosinofilia periférica ($\geq 4\%$). Uma criança com um índice positivo tem 4 a 7 vezes maior risco de vir a ter asma em idade escolar.(4,21)

Fatores de risco comuns para sintomas asmáticos incluem exposição a alergenos (ácaros, pelo de animais domésticos, baratas, pólenes e fungos), fumo do tabaco, infeções respiratórias virais, exercício, expressões emocionais fortes, irritantes químicos e fármacos (aspirina e betabloqueadores)(8). Segue-se uma completa listagem dos mais importantes fatores de risco para o desenvolvimento de asma:

Fatores genéticos – Estudos em gémeos mono- e heterozigóticos, juntamente com a associação do fenótipo de asma entre relativos de primeiro grau, sugerem uma base

genética para a asma. O efeito de variação genética de fenótipos asmáticos e relacionados mostra uma grande heterogeneidade, e pode estar fortemente influenciada por fatores ambientais – muitas crianças que desenvolvem asma não têm pais com asma, e muitos pais com asma têm crianças que não desenvolvem asma.(22,23)

Alergênios – Exposição a alergénios exteriores, e especialmente interiores, representa um risco significativo para desenvolvimento da asma alérgica. A exposição da criança nos primeiros anos de vida encontra-se relacionada com uma sensibilização prematura. Esta sensibilização, aliada à exposição de altos níveis de alergénios perenes nas casas, está associada à asma persistente e a reduzida função pulmonar nas crianças. No entanto, na infância, alergias alimentares com manifestações cutâneas, trato gastrointestinal ou respiratório são mais comuns que alergias causadas por agentes inalados. A presença de alergias alimentares é um fator de risco para o desenvolvimento de sintomas de asma em crianças com idade superior a 4 anos.(22)

Infeções – Infeções respiratórias virais (IRV) são a causa mais frequente desencadeante de asma na infância. As IRV podem ser o único fator desencadeante de pieira e tosse em muitas crianças, e podem exacerbar asma atópica. Os rinovírus humanos são responsáveis pela maioria das exacerbações asmáticas, e o vírus sincicial respiratório é uma das causas mais comuns de sintomas respiratórios severos em crianças. As infeções respiratórias severas estão associadas com asma persistente na infância tardia nas crianças. As infeções respiratórias podem danificar o epitélio das vias aéreas, induzir inflamação e estimular tanto uma reação imune e uma hiper-resposta nas vias aéreas.

Fumo do tabaco – A exposição passiva ao fumo do tabaco é considerada um dos fatores de risco doméstico e ambiental mais prementes, responsáveis pelo desenvolvimento recorrente de tosse/pieira ou sintomas asmáticos em qualquer idade na infância. O fumo do tabaco aumenta o stress oxidativo e estimula a inflamação tanto no trato respiratório inferior como superior. Apesar de se saber que o fumo do tabaco é nocivo para toda a gente, os seus efeitos nefastos são relativamente

superiores em crianças mais novas, devido ao tamanho reduzido das vias aéreas. (22,24)

Poluentes ambientais – O efeito da poluição ambiental causado pelo tráfego urbano e indústria tem sido largamente estudado na asma pediátrica. Para além do seu efeito tóxico direto nos pulmões, os poluentes ambientais induzem stress oxidativo, inflamação das vias aéreas, e pode causar asma nos indivíduos que são geneticamente suscetíveis à exposição a stress oxidativo. Apesar dos poluentes serem tipicamente considerados como um fenómeno exterior, uma alta concentração de poluentes pode também ser encontrada dentro das casas.

Nutrição e Dieta – Através de estudos de revisão efetuados, é claro o valor que a amamentação pelo leite materno tem nas crianças lactentes, sugerindo até a proteção contra o desenvolvimento de doenças atópicas (particularmente em crianças com hereditariedade atópica). Estudos referentes à obesidade recomendam evitar o excessivo ganho de peso e a manutenção de um estilo de vida saudável que inclua uma dieta equilibrada.

Irritantes – Foram identificados irritantes de diferentes espécies, que se associam aos sintomas respiratórios e asma nas crianças – tais como perfumes, pó e cloro. No entanto, os mecanismos envolvidos na produção de irritação ainda não estão totalmente descobertos. Recomenda-se a evicção dos irritantes. A água com cloro pode tornar-se num irritante, no entanto, a situação pode ser amenizada usando um bom sistema de ventilação em piscinas – não devendo esta ser uma razão para a privação da prática de natação pelas crianças.(22)

Exercício Físico – A prática de exercício físico pode desencadear sintomas asmáticos na maioria das crianças afetadas pela asma, e o broncospasmo induzido pelo exercício pode também ser um fenótipo asmático único. Exercício aeróbico regular é crucial para o desenvolvimento saudável da criança, e não deve ser evitado. Há evidências de que atividade física reduzida na infância está associada com o desenvolvimento de asma nos adultos jovens. Deve-se prestar especial atenção à asma e inflamação das

vias aéreas, de forma a melhorar a respiração e permitir inclusão de crianças asmáticas em práticas desportivas.(22)

Tempo atmosférico – Diferentes condições atmosféricas, incluindo temperaturas e humidade elevadas, têm sido associadas com atividade asmática, incluindo exacerbações. Principalmente em crianças asmáticas, os pais devem estar sensibilizados para estas situações e ter especial cuidado ao ajustar a terapêutica de acordo.(22)

Stress – Fatores psicológicos podem também afetar a atividade da asma. Em crianças asmáticas, a função pulmonar e atividade asmática também pode ser afetadas pelos níveis de stress parentais. O stress pode aumentar os ataques de asma e existe uma correlação entre a asma e os distúrbios psicológicos.

Nascimento Prematuro – segundo um estudo de 2011, há evidências de que nascimentos de extrema prematuridade (23 a 27 semanas gestacionais) estão associados a um risco aumentado de desenvolvimento de asma até à idade adulta. No entanto, mais estudos são necessários de forma a explicar os mecanismos biológicos.(25)

1.5. Fisiopatologia da Asma

A asma é definida como uma doença inflamatória crónica das vias aéreas, caracterizada por uma obstrução brônquica generalizada mas variável, que é, pelo menos parcialmente, reversível espontaneamente ou através de intervenção farmacológica, e com associação a um aumento da reatividade a vários estímulos.(15)

Considera-se como o grau de inflamação e de broncospasmo, assim como a intensidade dos fenómenos de remodelação que ocorrem nas vias aéreas, que irá determinar a classificação da doença quanto à sua gravidade. Durante este processo, existe lesão dos órgãos do aparelho respiratório, e reside neste equilíbrio dinâmico de

lesão e reparação a fisiopatologia da asma. Apesar dos diferentes fenótipos da asma existente, a inflamação das vias aéreas mantém-se num padrão consistente.(15,26)

A patogénese da asma associa-se a mecanismos moleculares e celulares da inflamação das vias aéreas – em extensa medida dependente da sensibilização pela IgE. (26)

Numa perspetiva imunológica, ao primeiro contato do alergénio com o organismo, este é apresentado – no contexto do Complexo *Major* de Histocompatibilidade – aos Linfócitos T auxiliares (LT *helper* – LTh), responsáveis pela síntese de citocinas. Estas citocinas promovem a diferenciação de linfócitos B em plasmócitos produtores de IgE específica do alergénio contactado. Numa fase posterior, as IgE produzidas ligam-se aos recetores de alta afinidade para as IgE, que se encontram na membrana celular de mastócitos e basófilos – altamente ricos em mediadores da inflamação. No segundo contato do mesmo alergénio com a submucosa, este liga-se às IgE presentes na superfície dos mastócitos e basófilos através de uma reação antigénio-anticorpo específica, levando à desgranulação destas células, e à consequente libertação de mediadores (histamina) e derivados de fosfolípidos de membrana (serotonina, leucotrienos, prostaglandinas). Estas moléculas são suscetíveis de causar contração do músculo liso brônquico e inflamação da mucosa respiratória – provocando broncospasmo e edema.(26,27)

Os linfócitos Th2, presentes na mucosa brônquica na asma, através da ação das citocinas IL-4 e a IL-13, induzem a síntese de IgE pelos plasmócitos – favorecendo a diferenciação e ativação dos eosinófilos pela ação da IL-5.(15,26)

Existe também uma resposta mais tardia, ocorrendo como consequência de uma regulação positiva de citocinas, quimiocinas e de moléculas de adesão que motivam a ativação e o recrutamento de células inflamatórias, particularmente dos linfócitos, basófilos e eosinófilos, e ainda dos neutrófilos e macrófagos, para o local de contato. Os eosinófilos que infiltram a mucosa brônquica fixam também a IgE na sua membrana e respondem ao contato com o alergénio libertando mais mediadores. A acumulação de eosinófilos gera quimiocinas pró-inflamatórias que provocam rutura da integridade do epitélio das vias aéreas. (26)

O epitélio brônquico desempenha um duplo papel na imunopatogenia da asma brônquica: por um lado as células colunares são lesadas e destacam-se, originando condições favoráveis para a penetração do alergénio e o contato com as células especializadas – células dendríticas; por outro lado, as células epiteliais quando ativadas podem sintetizar diversos mediadores – citocinas e fatores de crescimento biologicamente ativos.(26,28)

As células dendríticas captam o alergénio e apresentam-no aos LTh2, expondo no processo fibras não mielinizadas do sistema nervoso autónomo (SNA). Estas fibras contém neuropeptídeos pró-inflamatórios, nomeadamente da substância P. A substância P, tem, por seu lado, ações pró-inflamatórias e na broncomotricidade que podem contribuir para as alterações nas vias aéreas dos asmáticos, por terem capacidade de provocar a desgranulação dos mastócitos. Também os linfócitos e os macrófagos expressam recetores para a substância P que os pode estimular a produzir citocinas.(26)

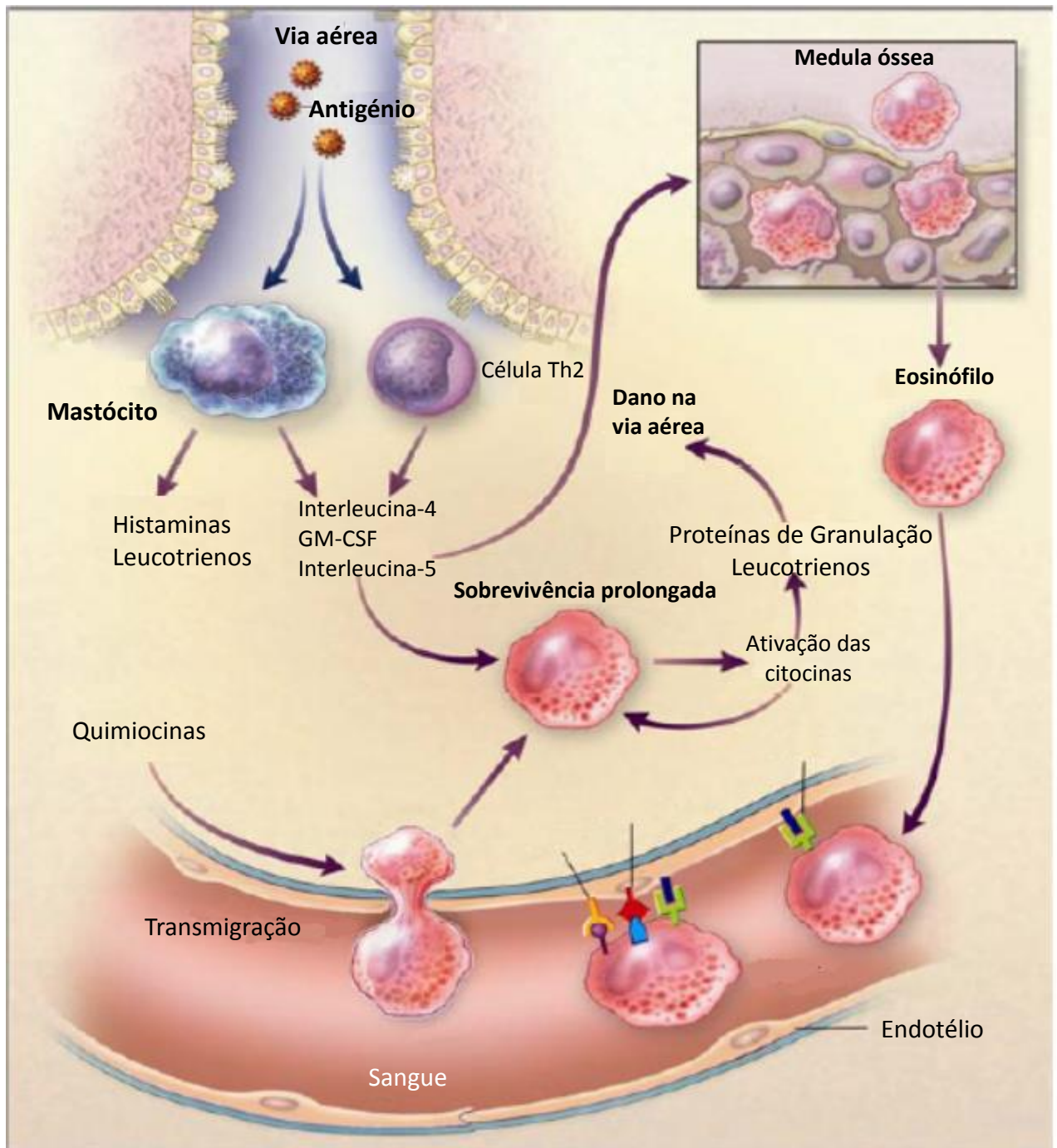


Figura 1.7 - Processo fisiopatológico da asma. Adaptado de National Heart, Lung and Blood Institute, (15)

1.5.1. Células inflamatórias

Tabela 1.3 - Células inflamatórias presentes na asma

Tipo Celular	Função no processo fisiopatológico
Linfócitos	Linfócitos T helper tipo 2 geram citocinas (IL-4, IL-5, IL-13) que explica a hiperprodução de IgE. Observação da redução do subgrupo de linfócitos reguladores T, que normalmente inibem células Th2; e um aumento de células <i>natural killer</i> , libertadores de Th1 e Th2.(15)
Mastócitos	Ativação de células mastocitárias mucoidais, liberta mediadores broncoconstritores (histamina, prostaglandinas). Ativação pelos alérgenos ocorre através de recetores de alta afinidade para a IgE, no entanto, células mastocitárias também podem ser sensibilizadas pelo estímulo osmótico causado pelo broncoespasmo induzido por esforço. Os mastócitos também podem libertar uma grande quantidade de citocinas pró-inflamatórias, mesmo que a exposição aos alérgenos seja limitada.(15,29)
Eosinófilos	Apresentam-se em número aumentado nas vias aéreas dos asmáticos. Contém enzimas inflamatórias, produzem leucotrienos, e expressam uma grande quantidade de quimiocinas pró-inflamatórias.(15,29)
Neutrófilos	Presentes em número aumentado aquando de exacerbações graves, e na presença de fumo. Perfil patofisiológico ainda incerto.(15)
Células dendríticas	Funcionam como células de apresentação aos antígenos, interagindo com os principais alérgenos das paredes das vias aéreas, migrando em seguida para os nódulos linfáticos regionais, interagindo com células regulatórias e estimulando

	a produção de Th-2.(15)
Macrófagos	Podem ser ativadas pelos alérgenos, através de receptores de baixa afinidade de IgE. Libertam mediadores inflamatórios e citocinas que aumentam a resposta inflamatória.(15)
Células residentes das vias aéreas	Estas células podem sofrer proliferação, ativação, contração e hipertrofia, devido à inflamação das vias aéreas e à geração de fatores de crescimento.(15)
Células epiteliais	A geração de fatores inflamatórios, recrutamento e ativação de células inflamatórias pode levar com que as células epiteliais produzam mais mediadores inflamatórios ou que danifiquem o epitélio em si. O seu processo reparador pode ser anormal em situação asmáticas, aumentando as lesões obstrutivas da asma.(15)

1.5.2. Mediadores Inflamatórios

Tabela 1.4 - Mediadores inflamatórios presentes na asma

Mediadores	Função no processo fisiológico
Quimiocinas	Importantes no recrutamento de células inflamatórias para as vias aéreas.(15)
Citocinas	Direcionam e modificam a resposta inflamatória na asma. Citocinas derivadas de Th-2 incluem a IL-5, necessária para a diferenciação de eosinófilos; IL-4, importante para a diferenciação de Th-2; e IL-13, importante para a formação de IgE. IL-1 β e o fator de necrose tumoral- α (TNF- α), amplificam a resposta inflamatória.(15)
Cisteinil-leucotrienos	Potentes broncoconstritores, derivados de mastócitos. Único mediador cuja inibição tem sido especificamente associada com melhoramentos da função pulmonar e sintomas da asma.(15)

Monóxido de azoto (NO)	Potente vasodilatador, produzido pela sintase do NO nas células epiteliais das vias aéreas. A determinação da fração do NO no ar exalado (FENO) pode ser útil na monitorização da resposta aos tratamentos da asma, devido à associação entre esta medida e a presença de inflamação na asma.(15)
Imunoglobulina E	É o anticorpo responsável pela ativação das reações alérgicas e é importante para a patogénese das doenças alérgicas e o desenvolvimento e persistência da inflamação. A ligação à superfície das células é feita via um recetor de alta afinidade. Os mastócitos possuem uma grande quantidade destes recetores. Basófilos, células dendríticas e linfócitos também possuem estes recetores específicos de IgE. O desenvolvimento de anticorpos monoclonais contra IgE mostrou que a redução de IgE é eficaz no tratamento da asma.(15)

1.6. Sintomas

A sintomatologia da asma é bastante diversa, consoante o grau de gravidade da doença nos doentes.(30) Apesar da ausência de estudos específicos, tem sido estimado que aproximadamente 10% dos doentes com asma têm sintomas e limitações importantes, exacerbações frequentes ou redução persistente da função respiratória. (31)

No entanto, parece haver uma plethora de sinais e sintomas comuns à patologia asmática. Estes encontram-se identificados no quadro 3.(32)

Tabela 1.5 - Sintomas recorrentes da asma

Tosse	Tosse provocada pela asma é recorrente ser pior durante a noite, ou de manhã cedo – causando perturbações no sono.
Pieira	Som produzido quando se respira, com um tom semelhante a

	um guincho ou assobio.
Aperto no peito	A sensação descrita é como um forte apertão ou pressão na zona torácica.
Dispneia	Um sintoma recorrentemente descrito como incapacidade de recuperar o fôlego, de encher os pulmões com ar.

Os sintomas típicos de asma podem ser desencadeados pela exposição a diversos estímulos, tais como infeções respiratórias, esforço (exercício, choro, riso), irritantes (frio, fumo do tabaco) ou alergénios (ácaros, pólenes, epitélios de animais).(4)

1.7. Apresentações Clínicas da Asma

A maior parte dos doentes asmáticos tem uma doença ligeira a moderada que é facilmente controlável com broncodilatadores de ação curta e corticosteróides inalados. No entanto, estima-se que até cerca de 10% tenham formas graves de asma, resistentes às terapêuticas habituais, por vezes resistentes até à administração sistémica de corticosteróides. Estes doentes constituem um subgrupo extremamente importante, já que são eles que têm o maior impacto da doença na sua qualidade de vida.(13)

De acordo com estudos cohort iniciados à 20-30 anos, vários subtipos de asma foram identificados, tendo em conta a sua evolução ao longo da idade: asma transitória (*transient*), asma de início tardio (*late-onset*) e asma persistente.(33)

A maioria das crianças com asma persistente, superou os sintomas até à idade de 3-5 anos, sendo que este subtipo não está usualmente associado com uma história familiar de doença atópica ou sensibilização a alergénios.(33)

A asma grave pode ser entendida como um grupo de síndromes dentro da asma difícil, estando a asma grave mais relacionada com as alterações fisiopatológicas dos doentes cuja má resposta à terapêutica dependerá, fundamentalmente, das características da própria asma.(31)

1.8. Diagnóstico e Classificação

Estão disponíveis diversas classificações para esta patologia, sendo o seu objetivo a sistematização da heterogeneidade desta doença e fornecer uma orientação terapêutica.

Os fatores a ter em conta quanto às diversas classificações são vários:

- idade de aparecimento (primeira infância, idade pré-escolar, idade escolar, adolescência);
- persistência dos sintomas (intermitente, persistente);
- gravidade (ligeira, moderada, grave);
- grau de controlo (controlada, parcialmente controlada, não controlada);
- entre outras.

Existem muitos entraves para o estabelecimento de um algoritmo de diagnóstico da asma. (31)

O diagnóstico da asma é principalmente baseado em sintomas respiratórios e na evidência de reversibilidade broncodilatadora das vias aéreas, ou hiper-responsividade das vias aéreas, em resposta a específicos estimulantes. Devido ao facto de que crianças com idade inferior a 5 anos têm dificuldade em realizar espirometrias reprodutíveis, de acordo com as *guidelines* da Sociedade Torácica Americana, o diagnóstico de asma em crianças mais novas é tipicamente baseado na presença de sintomas e de fatores de risco específico, tais como a história familiar e a atopia.(34)

Segundo o programa nacional de controlo de asma, criado pela Direção Geral de Saúde, o diagnóstico da asma baseia-se em 5 pilares:

- presença de sintomas e suas características, relacionados com exposição a fatores de agressão
- Exame objetivo

- Avaliação da função respiratória
- Avaliação da atopia
- Exclusão de situações que possam ser confundidas com a asma(35)

Um diagnóstico clínico de asma pode ser feito, com certeza, a partir dos 5 anos de idade. No entanto, o diagnóstico precoce, monitorização e tratamento dos sintomas respiratórios é essencial. (22)

É necessário ter em consideração a história clínica do doente – num padrão de sintomas típico, antecedentes pessoais e familiares sugestivos – que poderá ser reforçado por alguns meios complementares de diagnóstico e terapêutica (tal como a demonstração da reversibilidade da obstrução das vias aéreas em estudo funcional respiratório, da sensibilização alérgica, de níveis elevados de IgE total ou eosinofilia).(4)

Na criança em idade pré-escolar, os aspetos orientadores do diagnóstico são o padrão de sintomas, a presença de fatores de risco e a resposta à terapêutica. O exame objetivo do doente asmático poderá não evidenciar alterações de relevo, mas a presença de sibilos à auscultação pulmonar, ou sinais sugestivos de doença atópica (eczema atópico, rinite alérgica) são frequentes. (4)

O estudo funcional respiratório é um instrumento importante para o diagnóstico e monitorização da doença. Um resultado normal não exclui o diagnóstico. Em crianças com idade superior a 5 anos (capazes de executar as manobras necessárias), recomenda-se a realização de espirometria. Em crianças com menos de 5 anos têm-se usado métodos que requerem menor colaboração, tais como a oscilometria ou resistência específica de via aérea. Apesar da sua fiabilidade, estes testes muitas vezes encontram-se disponíveis apenas em centros especializados. A demonstração da existência de hiper-reatividade brônquica através de provas de provocação com metacolina, manitol ou exercício é aceite pela maioria das *guidelines* em idade pediátrica. A determinação da FENO identifica a existência de inflamação eosinofílica da via aérea em lavagens broncoalveolares, com maior probabilidade de resposta favorável à corticoterapia inalada, e sua monitorização.(4,36)

Os meios imagiológicos devem reservar-se para avaliação de complicações ou diagnóstico diferencial de asma, pois não há evidências científicas suficientes para recomendar o seu uso clínico de rotina.(4,36)

Numa criança com suspeita de asma, deve-se avaliar a existência de atopia – a identificação de sensibilização alérgica específica pode reforçar o diagnóstico, indicando desencadeantes evitáveis e é de valor prognóstico. A presença de eosinofilia ($\geq 4\%$) no hemograma, assim como um valor elevado de IgE total – apesar de serem métodos acessíveis e classicamente associados à doença alérgica – são pouco sensíveis e específicos para o diagnóstico da asma. Os testes multialérgicos – misturas de alérgenos inalantes, alimentares ou ambos – constituem um método sensível de rastreio de atopia. (4)

Em crianças com menos de 5 anos com um diagnóstico provável de asma é aceitável realizar-se a prova terapêutica com agonistas β_2 de curta duração e corticosteróides inalados. A melhoria demarcada dos sintomas e o reagramento após a sua suspensão suportam o diagnóstico. Uma prova negativa não exclui o diagnóstico por completo. (4)

2 - A Asma na População Pediátrica

A asma é a doença crónica mais prevalente na idade pediátrica e tem início habitualmente antes dos 5 anos. No entanto, é difícil conseguir o seu diagnóstico até à idade pré-escolar. Além do facto de haver escassez na evidência científica, os sintomas da asma são variáveis e altamente não específicos, usualmente coexistindo com outras doenças que se manifestam igualmente com sibilância.(4)

O género masculino é um fator de risco para a asma em criança. Antes dos 14 anos, a prevalência da asma é quase o dobro para os rapazes, quando comparado com a das raparigas. Com o envelhecimento, a diferença nas prevalências diminui – e na fase adulta, a prevalência da asma é superior nas mulheres, quando comparada com a dos homens. As razões para esta diferença em género ainda não é totalmente conhecida, no entanto, o tamanho dos pulmões é menor nos recém-nascidos do género masculino, quando comparado com os do género feminino – e o contrário observa-se na vida adulta.(11)

Atualmente, não existem meios de diagnóstico precisos que permitam determinar se uma criança jovem com sibilância recorrente tem ou virá a desenvolver asma.(4)

A idade de aparecimento da asma é um dos determinantes mais fortes nos fenótipos de asma na pediatria. Devido às diferentes apresentações clínicas da doença entre os vários grupos etários, é necessário adaptar o diagnóstico e as estratégias de manutenção baseadas na idade. Devido ao facto de haverem diversas classificações etárias, adotou-se a seguinte:

- Crianças: 0 a 2 anos de idade
- Crianças em idade pré-escolar: 3 a 5 anos de idade
- Crianças em idade escolar: 6 a 12 anos de idade
- Adolescentes: mais de 12 anos de idade

Nas Crianças (0 a 2 anos de idade), a persistência dos sintomas é uma indicação *major* da severidade da doença. É necessário evidenciar que a criança tenha tido episódios de

pieira na maior parte dos dias da semana durante os últimos 3 meses. Caso seja evidenciado, a criança deve ser diagnosticada com pieira infantil persistente, depois de uma exclusão cuidada de outras causas.(20)

Em crianças em idade pré-escolar (3 a 5 anos de idade), o fator diferenciador do fenótipo da asma é a persistência dos sintomas durante o último ano. Caso os sintomas desapareçam por completo entre os episódios, e se normalmente depois de uma constipação, o diagnóstico mais apropriado será o de asma induzida por vírus. Neste grupo pediátrico, os vírus são os fatores desencadeantes mais comuns. Asma desencadeada pelo exercício físico também pode ser um dos fatores, mas menos comum. Testes cutâneos e para a deteção de anticorpos específicos IgE devem ser realizados nesta altura. Caso haja uma associação demarcada entre a exposição ao alérgeno e a ocorrência de sintomas, o diagnóstico deverá ser o de asma alérgica. Caso não seja encontrado um alérgeno específico, o fenótipo é caracterizado como asma não-alérgica – no entanto tendo presente a noção de que um alérgeno específico pode não ter sido ainda encontrado.(20)

As crianças em idade escolar (6 aos 12 anos) têm os mesmos fatores diferenciadores que as das crianças em idade pré-escolar, no entanto, casos de asma induzida por alérgenos são mais comuns, e a sazonalidade pode tornar-se evidente. A asma induzida por vírus é ainda comum neste grupo etário.(20)

Na adolescência (com mais de 12 anos de idade) podem ocorrer diagnósticos de asma atópica, e há mais novos casos que remissões. Asma não atópica pode também iniciar-se durante a adolescência. Muitos adolescentes são relutantes ao uso regular de medicação e não apreciam as restrições resultantes da condição asmática. O início de hábitos tabágicos pode ser também uma agravante. Identifica-se também um período de transição difícil quando os doentes deixam de visitar o pediatra e começam a ser acompanhados por um médico de clínica geral/especialista.(22)

2.1. Abordagem Farmacoterapêutica

Ao longo das últimas décadas, tem ocorrido avanços substanciais na terapêutica da asma, contudo, a extensão dos seus benefícios para a população pediátrica tem sido lenta.(34)

Abordagens farmacoterapêuticas têm sido descritas para asma pediátrica em *guidelines* gerais, incluindo as *guidelines* atualizadas da *Global Initiative for Asthma* (GINA), e em algumas *guidelines* nacionais. No entanto, a informação disponível em aspetos específicos da asma pediátrica, em particular em crianças com menos de 5 anos de idade, é limitada e com falta de revisão específica. Ao contrário do que acontece no caso dos adultos, a base de evidências para a farmacoterapia em crianças com menos de 5 anos é bastante escassa.(22)

Há, contudo, certas classes de fármacos com evidenciada resposta terapêutica para a asma, as quais são listadas seguidamente.

De especial menção na farmacoterapia da asma, é o uso de medicamentos inalados. A libertação tópica de fármacos nos pulmões pode ser conseguida através do uso de aerossóis. Na teoria, esta abordagem terapêutica produz uma concentração elevada de fármaco nos pulmões com uma libertação sistémica reduzida – minimizando efeitos secundários sistémicos. Tendo em conta que a fisiopatologia da asma parece envolver apenas o trato respiratório, as vantagens de utilização de aerossóis com limitados efeitos secundários sistémicos é substancial. No entanto, uma correta instrução dos doentes no uso de terapêutica com aerossóis é essencial, uma vez que ocorre, em grande parte dos casos, uma falta de técnica correta na manipulação destes aparelhos, com consequente falha terapêutica.(6)

2.1.1. Agonistas dos Recetores Adrenérgicos- β_2

Os agonistas dos recetores adrenérgicos- β disponíveis para o tratamento da asma são seletivos para o recetor subtipo β_2 . Com algumas exceções, estes são libertos

diretamente nas vias aéreas via inalação. Os agonistas dos recetores adrenérgicos- β_2 podem ser classificados como sendo de curta ou longa duração de ação. Agonistas β_2 de curta duração de ação são usados apenas como alívio sintomático da asma, enquanto que agonistas β_2 de longa duração de ação são usados de forma profilática no tratamento da doença.(6)

O mecanismo da ação antiasmática dos agonistas dos recetores adrenérgicos- β_2 está ligado ao direto relaxamento do músculo liso das vias aéreas e consequente broncodilatação – apesar do músculo liso bronquial humano ter pouco ou nenhuma inervação simpática, contém um grande número de recetores adrenérgicos- β_2 . A estimulação destes recetores vai ativar a via Proteína- G_s – Adenil-ciclase – AMP Cíclico (AMPC), com consequente redução do tónus na musculatura lisa. Os agonistas dos recetores adrenérgicos- β_2 também aumentam a condutância de canais sensíveis a Ca^{2+} e K^+ no músculo liso das vias aéreas, levando a uma hiperpolarização da membrana e relaxação. A estimulação de recetores adrenérgicos- β_2 tanto aumenta a concentração de AMPC intracelular – inibindo a libertação de mediadores inflamatórios e citocinas; como inibe a função de diversas células inflamatórias (mastócitos, basófilos, eosinófilos, neutrófilos e linfócitos). No entanto, a exposição prolongada aos agonistas β_2 pode dessensibilizar algumas destas vias – existe até à data pouca evidência clínica que um uso crónico destes fármacos possa reduzir a inflamação das vias aéreas.(6)

Quanto às formas farmacêuticas e vias de administração, este fármacos podem ser administrados via *metered dose inhaler* (a sua apresentação mais comum), via nebulizadores, via oral (comprimidos de libertação controlada, xaropes) e via parentérica (via subcutânea, infusão intravenosa, via intramuscular).(37)

Agonistas dos recetores adrenérgicos- β_2 de curta duração de ação: alguns fármacos desta classe incluem o salbutamol, levalbuterol, metaproterenol, terbutalina e pirbuterol, seletivos para o subtipo β_2 . Este fármacos são usados no tratamento inalatório do broncospasmo agudo, através de nebulização do fármaco. Os fármacos inalados tem um período de início de ação entre 1 a 5 minutos, e produzem uma broncodilatação que dura até entre 2 a 6 horas – tornando-os nos fármacos mais eficazes no relaxamento do músculo liso das vias aéreas e na reversão da

broncoconstrição. Estes fármacos constituem o tratamento preferencial para o rápido alívio sintomático da dispneia associada à broncoconstrição asmática. No entanto, estes fármacos são prescritos em SOS, e é necessário uma correta instrução do doente para que haja especial atenção na atenção ao alívio dos sintomas em alturas de deterioração da doença. Quando os sintomas asmáticos começam a ser persistentes, a condição dos doentes deve ser reavaliada, para que seja prescrita terapêutica de controlo, juntamente com a terapêutica de reversão dos sintomas já iniciada.(6,38,39)

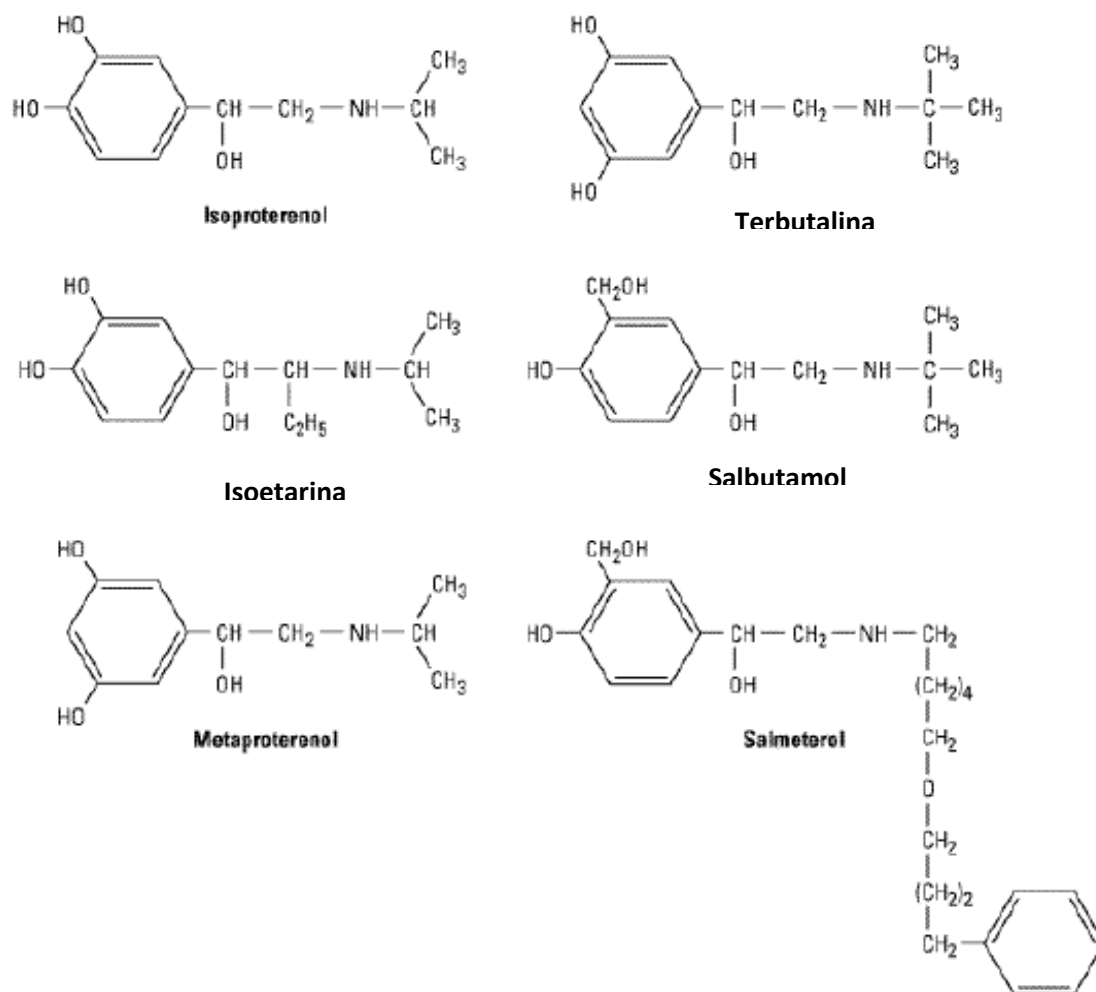


Figura 2.1 – Estrutura de alguns agonistas de recetores adrenérgicos-β₂ de curta duração de ação. Adaptado de Katzung, (40)

Segundo as *guidelines* GINA, para crianças com menos de 5 anos de idade, a terapêutica primária em exacerbações asmáticas deve ser conduzida usando um agonistas dos recetores adrenérgicos- β_2 de curta duração de ação. Para o auxílio desta terapêutica, deverá ser utilizado um inalador pressurizado de dose calibrada (pMDIs), ou um nebulizador. O uso de um *spacer* também é recomendado, uma vez que este dispositivo facilita o uso de inaladores, e reduz a absorção sistémica.(8,41)

Para cada caso, deverá ser escolhido o dispositivo mais indicado:

- Para crianças com idades inferiores a 4 anos deverá ser usado um pMDI, juntamente com um *spacer* e máscara facial; ou um nebulizador com máscara facial.
- Crianças entre os 4 e os 5 anos de idade, deverão utilizar um pMDI, juntamente com um *spacer* e um adaptador bocal; ou um pMDI juntamente com uma máscara facial, ou, se necessário, um nebulizador com uma máscara facial.
- Para crianças que usem um *spacer*, este deve caber no inalador.(8,41)

Agonistas dos recetores adrenérgicos- β_2 de longa duração de ação: como exemplo desta classe de fármacos encontram-se o salmeterol e o formoterol. Estas moléculas têm uma grande seletividade para o recetor de subtipo β_2 , com valores de broncodilatação que atingem as 12 horas. Devido à sua alta lipofilicidade, estes fármacos, após a ligação ao recetor, são removidos com mais dificuldade (ao contrário do que acontece com os agonistas de curta duração, rapidamente removidos por difusão na fase aquosa), persistindo na membrana por mais tempo, sendo lentamente dissociados do recetor posteriormente.(6,42)

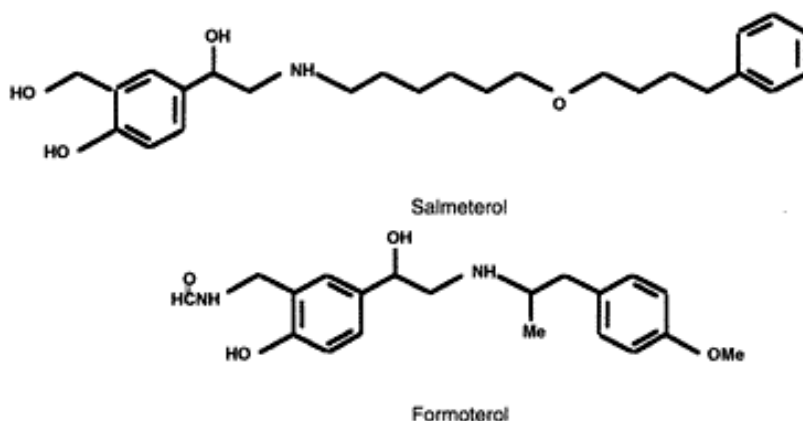


Figura 2.2 - Estrutura molecular do Salmeterol e do Formoterol, evidenciando a sua composição lipofílica(43)

Apesar do seu largo uso na terapêutica adulta, os agonistas dos recetores adrenérgicos- β_2 de longa duração de ação não são indicados para terapêutica em crianças com menos de 4 anos de idade numa primeira fase.(7) Para doentes cuja condição não se encontra controlada, um agonista β_2 de longa duração pode ser adicionado à terapêutica, numa primeira fase para crianças entre os 5 e os 11 anos de idade, e numa fase mais tardia para crianças até aos 4 anos de idade.(43)

Terapêutica oral com agonistas dos recetores adrenérgicos- β_2 : os agonistas de curta ação terbutalina, salbutamol e metaproterenol estão disponíveis em dosagens equivalentes de forma oral. Estas formas orais têm, na sua generalidade, uma duração de ação superior (ex: 4 a 8 horas para a terbutalina). No entanto, o uso de agonistas β administrados de forma oral para efeitos broncodilatadores não tem sido comum, muito devido ao risco de efeitos adversos (ex: tremores do músculo esquelético, câibras musculares, arritmias taquicárdicas, distúrbios metabólicos). (6)

Apesar destas evidências, sessões curtas de terapia oral (xaropes de salbutamol ou metaproterenol) têm sido bem tolerados e eficazes em crianças com idade inferior a 5 anos – incapazes de manipular corretamente inaladores doseados – ainda assim com pieira ocasional e infeções do trato respiratório superior. Noutros casos de doentes com exacerbações severas de asma, aerossóis ou nebulizadores podem provocar por si só uma pioria da tosse e broncospasmo devido a irritação local – uma terapêutica oral com agonistas adrenérgicos- β_2 pode ser eficaz (ex: comprimidos de salbutamol). É,

contudo, necessário fazer menção de que a frequência de efeitos adversos sistémicos com fármacos de administração oral é superior nos adultos do que na população pediátrica.(6,42)

2.1.2. Glucocorticóides

Os glucocorticóides sistémicos têm sido usados desde há muito para tratar casos de asma crónica severa ou exacerbações agudas severas de asma. O desenvolvimento de formulações de aerossóis aumentou a segurança e eficácia do tratamento com glucocorticóides, permitindo o seu uso para a asma moderada. Doentes que requeiram inalações de agonistas adrenérgicos- β_2 quatro ou mais vezes por semana são vistos como bons candidatos para a terapêutica com glucocorticóides.(6,44)

Pelo facto de que os glucocorticóides não relaxam diretamente o músculo liso das vias aéreas, estes têm um efeito limitado na broncoconstrição aguda. No entanto, devido ao seu alto e generalizado poder anti-inflamatório e imunossupressor, estes fármacos são considerados os mais eficazes no tratamento da asma. (6,40)

O seu mecanismo de ação baseia-se na inibição da produção de citocinas pró-inflamatórias, na inibição da inflamação da mucosa das vias aéreas, enquanto que têm um poder potenciador dos agonistas dos recetores adrenérgicos- β . (40)

Através do desenvolvimento de formulações inalatórias de glucocorticóides, que direcionam o fármaco ao local de inflamação, são grandemente reduzidos os efeitos secundários sem sacrificar resultados clínicos. Exemplos de glucocorticóides com atividade antiasmática são a beclometasona, triamcinolona, flunisolida, budesonida e a fluticasona. Os glucocorticóides inalados são usados profilaticamente no controlo da asma, e não na reversão sintomática. Como em qualquer terapêutica profilática, a *compliance* dos doentes deve ser tomada em consideração aquando da escolha do fármaco. Alguns dos fármacos mais recentes (e mais potentes, tais como a fluticasona, flunisolida ou budesonida) podem ser igualmente eficazes com apenas 1 ou 2 administrações diárias – regime preferencial para os doentes, com maior controlo sobre a asma e uma *compliance* superior.(6)

Apesar do uso inalatório, os glucocorticóides também estão disponíveis por via oral, principalmente para exacerbações agudas da asma e asma severa crónica. Isto implica, obviamente, um maior risco de efeitos secundários e uma toxicidade superior – para isso recomenda-se que os períodos de tratamento sejam entre 5 a 10 dias. No entanto, a maioria dos doentes atinge melhor resultados terapêuticos com glucocorticóides inalados.(6)

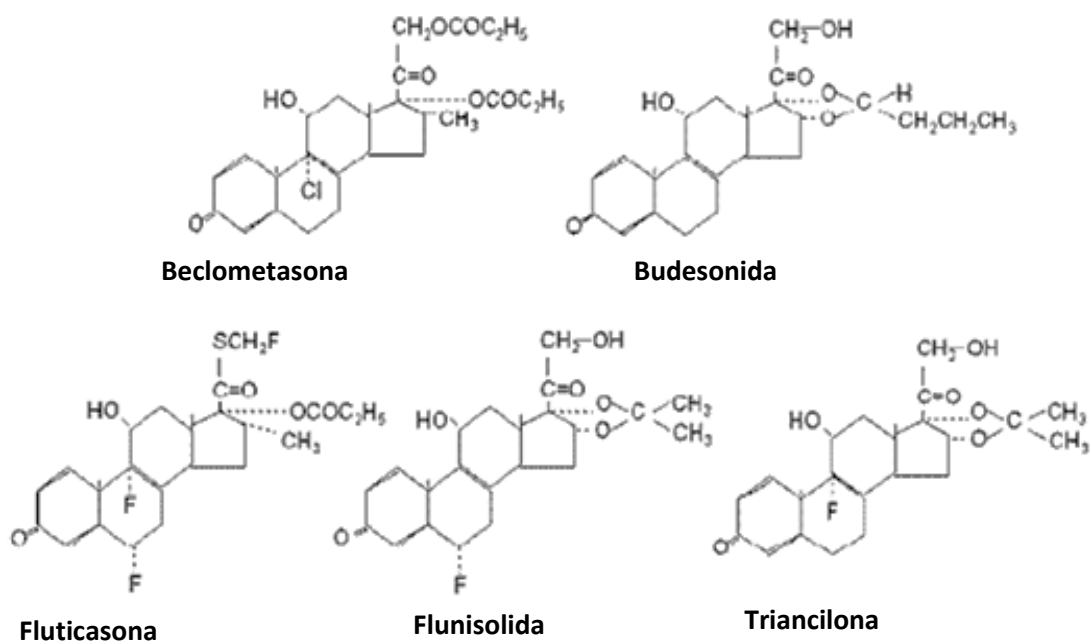


Figura 2.3 - Estrutura química de Glucocorticóides. Adaptado de Barnes, PJ, (45).

Na população pediátrica, a terapêutica com corticosteróides inalados mostrou ter uma relação direta com a diminuição da taxa de crescimento. No entanto, sabe-se que a asma por si só tem um efeito retardador na puberdade.(40) Um forte desincentivo ao uso diário de corticosteróides inalados provém da associação com a diminuição de 1,1 cm em crescimento linear ao longo de um ano. Num estudo chamado MIST (*Maintenance Versus Intermittent Inhaled Steroids in Wheezing Toddlers*), o mesmo grupo reportou que em crianças com asma, inalações com elevadas doses de budesonida iniciadas após sintomas asmáticos ao longo de 7 dias eram tão eficazes quanto doses diárias mais pequenas de terapêutica com budesonida – resultando assim numa redução em 70% do uso de corticosteróides inalados.(29)

A terapêutica com glucocorticóides inalados tem lugar quando a terapia com agonistas dos recetores adrenérgicos- β_2 de curta duração de ação não é suficiente para controlar a asma. As doses para crianças até 5 anos de idade variam, devendo a terapêutica começar com doses baixas de fármaco (ex: beclometasona 100 μ g/dia, budesonida com nebulizador 500 μ g/dia, fluticasona 100 μ g/dia). Na eventualidade de ser necessário, a terapêutica com glucocorticóides orais deve ser reservada para exacerbações agudas de asma.(41,46)

2.1.3. Inibidores dos Leucotrienos

A classe dos inibidores dos leucotrienos é constituída por duas subclasses de fármacos – os antagonistas dos recetores dos leucotrienos (zafirlucaste e montelucaste) e os inibidores da síntese dos leucotrienos (zileuton). Estes fármacos são administrados por via oral, com uma absorção rápida e uma biodisponibilidade bastante elevada, estando em elevadas concentrações (>93%) extensamente ligados a proteínas plasmáticas. Os seus tempos de ação variam consoante os tempos de semi-vida (zafirlucaste $t_{1/2}$ =10h, montelucaste $t_{1/2}$ =3-6 h, zileuton $t_{1/2}$ =2,5h).(6)

Antagonistas dos recetores de leucotrienos: Os cisteinil-leucotrienos, potentes constritores do músculo liso bronquial são uma família de leucotrienos que incluem o leucotrieno C4, D4 (com aproximadamente 1000 vezes maior poder constritor que a histamina) e E4. O recetor responsável pelo efeito broncoconstritor dos leucotrienos é o recetor CysLT₁, ao qual os cisteinil-leucotrienos possuem afinidade, sendo agonistas do mesmo. O zafirlucaste e o montelucaste são antagonistas competitivos seletivos de alta afinidade para o recetor CysLT₁.(6)

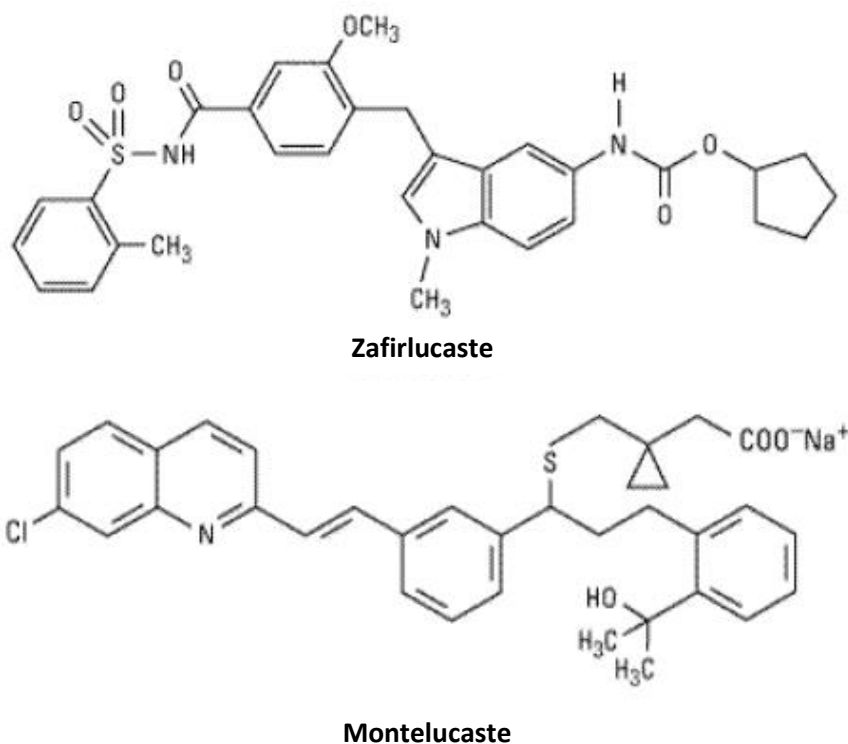


Figura 2.4 - Estrutura química do zafirlucaste e montelukaste. Adaptado de Brunton, L, (6)

A terapêutica pediátrica com zafirlucaste é feita através de comprimidos mastigáveis, em escalões divididos por classes etárias (6 meses aos 5 anos; 6 até aos 14 anos). O zafirlucaste não está indicado para crianças com idade inferior a 12 anos.(37)

Inibidores da síntese dos leucotrienos: A lipoxigenação do ácido araquidónico pela 5-lipoxigenase é um passo fundamental à formação de leucotrienos. O zileuton é um potente e seletivo inibidor da atividade da 5-lipoxigenase, bloqueado desta forma a formação de todos os produtos desta enzima.(6)

O zileuton é, dos inibidores dos leucotrienos, o menos prescrito – principalmente devido ao seu esquema terapêutico que envolve 4 administrações diárias, e a ocorrência de toxicidade hepática ocasional – sendo que os antagonistas dos recetores dos leucotrienos parecem ser mais seguros.(40) O zileuton não é comercializado em Portugal.(37)

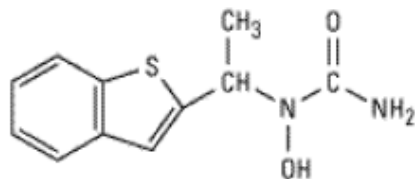


Figura 2.5 - Estrutura química do Zileuton. Adaptado de Brunton, L, (6)

O uso de zileuton não é aconselhado para a população pediátrica, devido à sua posologia e os riscos hepáticos associados.(37)

Até à data, o montelukaste é o fármaco da família dos inibidores de leucotrienos mais prescrito para a terapêutica da asma em pediatria.(47) Para crianças com idade inferior a 5 anos, a terapia com antagonista dos recetores de leucotrienos é recomendada como terapêutica de segundo plano numa fase secundária do tratamento (ou posterior), quando não é possível a adição de corticosteróides inalados à terapêutica base com agonistas dos recetores adrenérgicos- β_2 de curta duração de ação.(41,48) Para crianças com idades superiores a 5 anos, as *guidelines* GINA recomendam o mesmo esquema terapêutico de fase secundária para crianças com idades inferiores a 5 anos, no entanto, em fases posteriores, um inibidor de leucotrienos é introduzido como terapia complementar aos corticosteróides inalados.(47)

2.1.4. Cromolinas

Dentro da família das cromolinas, encontram-se o ácido cromoglicóico (cromoglicato de sódio) e o nedocromil. Estes fármacos atuam ao nível da inibição da desgranulação das células mastocitárias, impedindo a libertação de mediadores da resposta inflamatória. As cromolinas devem ser administradas por via inalatória, através de um aerossol, e o seu efeito farmacológico resulta da deposição de fármaco nos pulmões. (6,37)

As cromolinas têm o seu espectro de ação na prevenção dos ataques de asma em indivíduos com asma brônquica – no entanto, são ineficazes no tratamento da broncoconstrição. Quando a sua inalação é feita diversas vezes ao dia, há inibição das respostas inflamatórias imediatas e tardias à apresentação de antígenos ou ao exercício físico.(6)

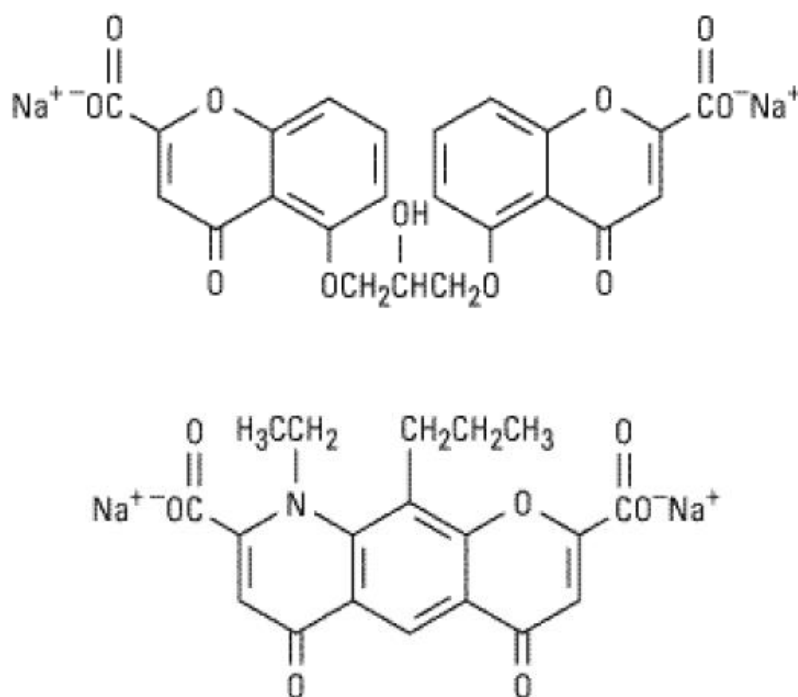


Figura 2.6 - Estruturas químicas do cromoglicato de sódio (em cima) e do nedocromil (em baixo). Adaptado de Brunton, L, (6)

As cromolinas não são tão potentes nem previsivelmente tão eficazes quanto os corticosteróides inalados – no entanto, doentes asmáticos mais jovens têm mais probabilidade de resposta à terapêutica.(40) O nedocromil está aprovado para o uso em doentes asmáticos com idades superiores a 12 anos, enquanto que o cromoglicato está autorizado para todas as idades.(6) Apenas o cromoglicato se encontra comercializado em Portugal.(37)

2.1.5. Xantinas

Do grupo das xantinas, apenas possui interesse terapêutico a teofilina e os seus derivados, pela ação relaxante sobre o músculo liso brônquico. Em países desenvolvidos, o uso de teofilina tem sido diminuído devido à crescente utilização de fármacos mais potentes e com melhores efeitos terapêuticos – tendo esta decaído para uma 3ª ou 4ª linha de terapia, quando os doentes apresentam casos asmáticos difíceis de controlar.(6,37)

O mecanismo de ação das xantinas derivadas da teofilina (aminofilina, diprofilina e teofilina) ainda não se encontra totalmente esclarecido, mas supõe-se que esteja relacionado com a inibição das fosfodiesterases (impedindo a hidrólise do AMPc), com conseqüente aumento das concentrações intracelulares de AMPc. É também suposta a hipótese de que estes fármacos sejam inibidores competitivos dos recetores de adenosina.(6,37,40)

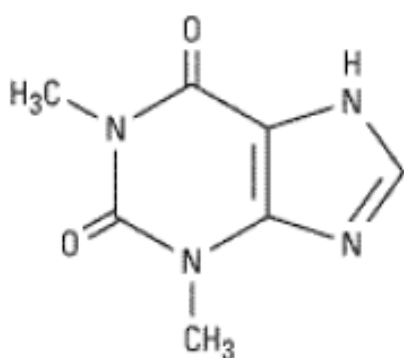


Figura 2.7 - Estrutura química da teofilina. Adaptado de Brunton, L, (6)

As preparações de teofilina e seus derivados podem ser úteis no controlo da asma noturna (com formulações de libertação modificada), no entanto, estudos sugerem que outras terapêuticas (glucocorticóides inalados ou salmeterol) são provavelmente mais eficazes.(6)

Na terapêutica pediátrica, a teofilina pode ser administrada a crianças com menos de 1 ano, segundo uma fórmula posológica que compreende a idade em semanas e o peso

por quilograma por dia. A terapia com doses baixas de teofilina minimiza efeitos secundários que possam aparecer prematuramente, especialmente em crianças de 1 ano de idade ou mais velhas. Efeitos secundários são mais prováveis de ocorrer em crianças que em adultos – apesar das crianças terem uma *clearance* da teofilina superior à dos adultos. Devido à sua estreita margem terapêutica, a teofilina deve apenas ser utilizada em situações em que a medição plasmática da teofilina seja possível, uma vez que os seus efeitos tóxicos estão diretamente relacionados com a sua concentração plasmática.(6,37,40)

Segundo *guidelines* internacionais, a teofilina deve ser apenas introduzida no esquema terapêutico numa fase terciária para crianças com idades superiores a 5 anos, e constituir uma terapia de última linha para crianças de idades inferiores a 5 anos.(8,41)

2.1.6. Inibidores da Imunoglobulina E

Durante os últimos anos, a investigação da terapêutica da asma tem vindo a focar-se na terapia anti-IgE. Uma nova abordagem terapêutica do tratamento da asma tem sido explorada através dos avanços da biologia molecular, mais concretamente em biomarcadores, com vista na Imunoglobulina E. O omalizumab foi o primeiro agente biológico aprovado para o tratamento da asma, e consiste num anticorpo monoclonal humanizado, produzido por tecnologia de ADN recombinante em linhas celulares de ovários de hamsters Chineses mamíferos. Este fármaco está direcionada contra a IgE, ou seja, quando o omalizumab se liga à IgE, esta não se consegue ligar ao recetores de IgE nos mastócitos e basófilos, prevenindo assim as reações alérgicas num estado muito inicial do processo.(6,40,47,49)

O omalizumab é administrado como uma única injeção subcutânea a cada 2-4 semanas. Com uma elevada biodisponibilidade ($\approx 60\%$), atinge o seu pico sérico após 7-8 dias da injeção e o seu tempo de meia vida de eliminação sérico é de 26 dias. A sua dose depende do peso da criança. (6,50–52)

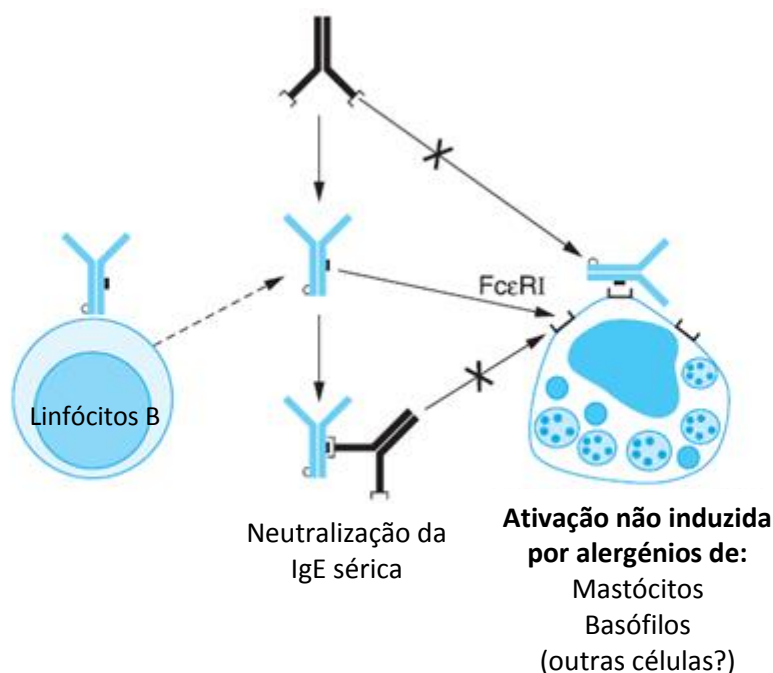


Figura 2.8 - Mecanismo de ação do omalizumab. Adaptado de Brunton, L, (6)

O omalizumab é geralmente bem tolerado, e verificou-se em ensaios clínicos que o efeito secundário mais comum eram reações no local de injeção (vermelhidão, uma sensação de picada e hematoma). Outros efeitos secundários foram encontrados em percentagens muito baixas durante os estudos efetuados.(6,53)

O omalizumab foi inicialmente indicado para adultos e adolescentes de idade superior a 12 anos, com alergias e asma persistente moderada a severa. Nesta população, o omalizumab tinha-se provado eficaz na redução da dependência de corticosteróides orais e inalados, e na redução da frequência de exacerbações asmáticas. Como o omalizumab não é um broncodilatador, este não deve ser utilizado como medicação de SOS, mas sim como prevenção. Devido ao seu mecanismo de ação, este fármaco tem sido utilizado também no tratamento de outros estados alérgicos – no entanto, estudos clínicos de larga escala têm sido limitados apenas à asma.(6) Estudos em doentes asmáticos mostraram que, num período de administração ao longo de 10 semanas, os níveis de IgE plasmática baixaram para valores indetetáveis, juntamente com a diminuição significativa de reposta imediata e tardia derivada de broncospasmo causada por antígenos.(40)

Segundo as *guidelines* internacionais GINA, o omalizumab, para doentes com idade superior a 12 anos, está localizado como terapêutica coadjuvante de 5º nível.(29)

No entanto, estudos mais recentes mostram que foi evidenciado e autorizado o uso de omalizumab em crianças com idade superior a 6 anos, cuja terapêutica durante 52 semanas mostrou a redução significativa de exacerbações asmáticas. A decisão de iniciar a terapêutica com omalizumab deve ser cuidadosamente tomada pelo médico especialista, e o início da terapia deve ser feito em centros especializados na avaliação e gestão de doentes com asma severa e persistente.(42)

Em Portugal, o omalizumab está indicado para crianças (6 a 12 anos de idade) e adultos e adolescentes (12 anos de idade e mais velhos). São, no entanto, necessários mais estudos para comprovar a eficácia e segurança do omalizumab em crianças com idade inferior a 6 anos.(49)

2.1.7. Agentes Anticolinérgicos

Sabendo-se que as vias de enervação parassimpáticas são importantes no broncospasmo em certos doentes asmáticos, existe a indicação do uso de agentes anticolinérgicos como terapêutica adjuvante em casos específicos. No entanto, o uso de agentes anticolinérgicos tem vindo a ser cada vez mais diminuído com o aumento do uso de agonistas adrenérgicos- β inalados. Fármacos que estejam incluídos nesta classe e que tenham indicação terapêutica para a asma resumem-se ao brometo de ipratrópio.(6)

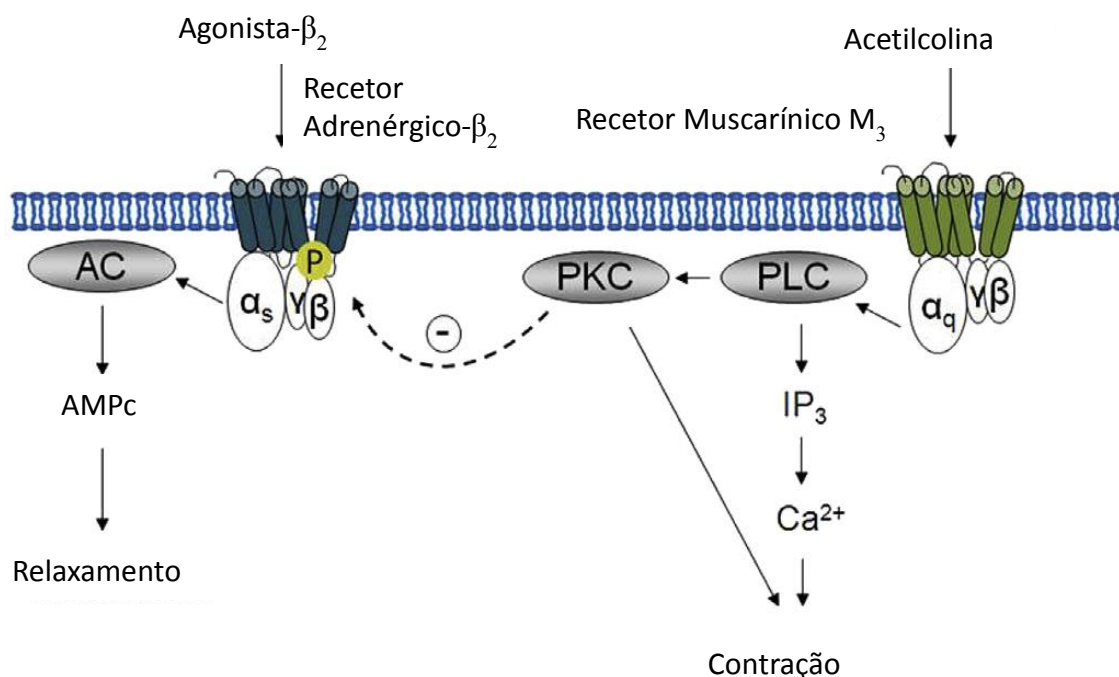


Figura 2.9 - Recetores muscarínico M₃ e recetores adrenérgicos-β₂. Adaptado de Baker, KE, (54)

O recetor muscarínico M₃ é o subtipo dos recetores colinérgicos responsável pela constrição do músculo liso bronquial. O antagonismo competitivo ao nível dos recetores muscarínicos do mediador colinérgico provoca uma ação broncodilatadora, por inibição da contração da musculatura lisa brônquica. A broncodilatação produzida pelo ipratrópio é geralmente de evolução mais lenta e de ação menos intensa quando comparada com a dos agonistas adrenérgicos-β, no entanto, alguns doentes asmáticos podem ter resposta terapêuticas que duram até 6 horas. Como a terapêutica com ipratrópio tem variabilidade na resposta (devido aos diferentes níveis de participação das vias colinérgicas na sintomatologia asmática), a utilização deste fármaco deve ser avaliado numa base individual, tendo em consideração um período tentativo.(6,37)

Apesar do seu potencial uso unitário, o brometo de ipratrópio está aconselhado em concomitância com um agonista adrenérgico-β₂, pois os resultados terapêuticos mostram-se aumentados quando esta associação está presente.(6,55)

O brometo de ipratrópio está disponível tanto em pMDI como solução para inalação por nebulização. Encontram-se também disponíveis comercialmente associações com agonistas adrenérgicos- β_2 (ex: brometo de ipratrópio + salbutamol). O facto do brometo de ipratrópio ser um composto de amónio quaternário que, usado por via inalatória possui uma fraca absorção sistémica, torna-o desprovido das reações adversas mais comuns aos fármacos anticolinérgicos (ex: xerostomia, cefaleias, retenção urinária, náuseas, etc.).(6,37)

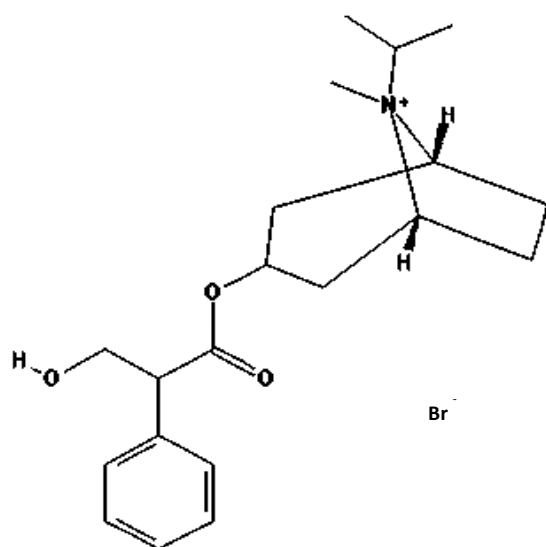


Figura 2.10 - Estrutura química do brometo de ipratrópio. Adaptado de PubChem, (56)

O seu uso na terapêutica pediátrica da asma relega-se para uma abordagem de segunda linha, em casos refratários à terapêutica com agonistas adrenérgicos- β . O seu uso está indicado para crianças, sob a forma de solução para inalação por nebulização, entre os 6 e os 12 anos de idade. Para crianças de idade inferior a 6 anos, não existem ainda dados de literatura que suportem uma utilização segura, daí que as posologias recomendadas devem ser administradas apenas sob supervisão médica. Sob a forma de solução pressurizada para inalação, o brometo de ipratrópio está aconselhado para crianças de idade superior a 6 anos. (37,57,58)

Um outro fármaco da classe dos antagonistas colinérgicos, derivado do brometo de ipratrópio, é o brometo de tiotrópio, com um maior tempo de ligação aos recetores

que o anterior. No entanto, não há evidências do seu uso na terapêutica da asma, apenas para a DPOC.(6)

A 11 de abril de 2014 a Agência Europeia do Medicamento aprovou uma modificação do Plano de Investigação Pediátrica para o brometo de tiotrópio para o tratamento da asma, em solução para inalação e pó para inalação em cápsula rígida, sob a via inalatória. Este Plano de Investigação indica o uso de brometo de tiotrópio como tratamento auxiliar broncodilatador de manutenção em doentes cuja asma não esteja adequadamente controlada via corticosteróides inalados. A faixa etária compreendida no documento de aprovação estende-se desde 1 ano de idade até menos de 18 anos de idade.(59)

2.2. Terapêutica Convencional

A terapêutica da asma, acima descrita, divide os fármacos em 3 grandes classes, segundo a Tabela 2.1.

Tabela 2.1 - Terapêutica da asma dividida em classes

Broncodilatadores	Anti-inflamatórios	Inibidores dos Leucotrienos
Agonistas dos recetores adrenérgicos- β_2	Glucocorticóides	Antagonistas dos recetores dos leucotrienos
Xantinas	Cromolinas	Inibidores da síntese dos leucotrienos
Agentes anticolinérgicos	Inibidores da Imunoglobulina E	

Apesar da terapêutica convencional estar descrita na literatura de forma bastante extensa, existem diversos esquemas e indicações terapêuticas consoante o grau de severidade da asma e a idade dos doentes. A ordem pelas quais os fármacos devem ser administrados também sofre diferenciação segundo as *guidelines* internacionais que são adotadas.

De momento, existem 4 *guidelines* internacionais de recomendação terapêutica que abordam o controlo da asma em crianças:

- EPR3 da NAEPP (*Expert Panel Report 3 do National Asthma Education Programme*),
- PRACTALL Consensus Report (publicado na Academia Europeia de Asma e Alergia em 2008, com resultados da iniciativa PRACTALL – com o objetivo de juntar especialistas da Academia Europeia de Alergia e Imunologia Clínica, e a Academia Americana de Alergia, Asma e Imunologia, para formar um consenso orientador para a prática clínica na Europa e América do Norte na terapia da asma),
- Evidence Based Approach (compilado pela *European Respiratory Society*, publicado no *European Respiratory Journal* em 2008),
- Global Initiative for Asthma (*guidelines* GINA, publicadas em 2009, com diretrizes baseadas em evidência para o diagnóstico e controlo da asma em crianças com idades inferiores a 5 anos).

A razão pela qual existem pelo menos 4 *guidelines* globais publicadas num curto espaço de tempo para o controlo da asma em crianças parece vir de uma falta de acordo no diagnóstico da asma em crianças pequenas, escassez de estudos publicados de diferentes tratamentos para a asma em crianças com menos de 5 anos, e uma falta de dados publicados de biópsias acerca da patologia de doenças respiratórias em crianças pequenas. Para além disso, acresce o facto de haver, nas diferentes regiões do mundo, diferentes disponibilidades dos diferentes tratamentos e recursos terapêuticos. (60)

Para efeitos de bibliografia, foram adotadas as *guidelines* GINA, por serem as mais recentes e também baseadas em evidência científica.(22)

2.2.1. Esquemas terapêuticos

Segundo as *guidelines* terapêuticas pediátricas GINA, estas são divididas em duas categorias: crianças com idades inferiores a 5 anos, e crianças entre os 5 e os 12 anos

de idade.(42) Estas incluem uma estratégia compreensiva para o controlo da asma e a prevenção em crianças, abordando fatores de risco associados ao desenvolvimento da asma, o diagnóstico da asma, controlo e tratamento farmacológico. Esquemas terapêuticos para as referidas idades podem encontrar-se em seguida.

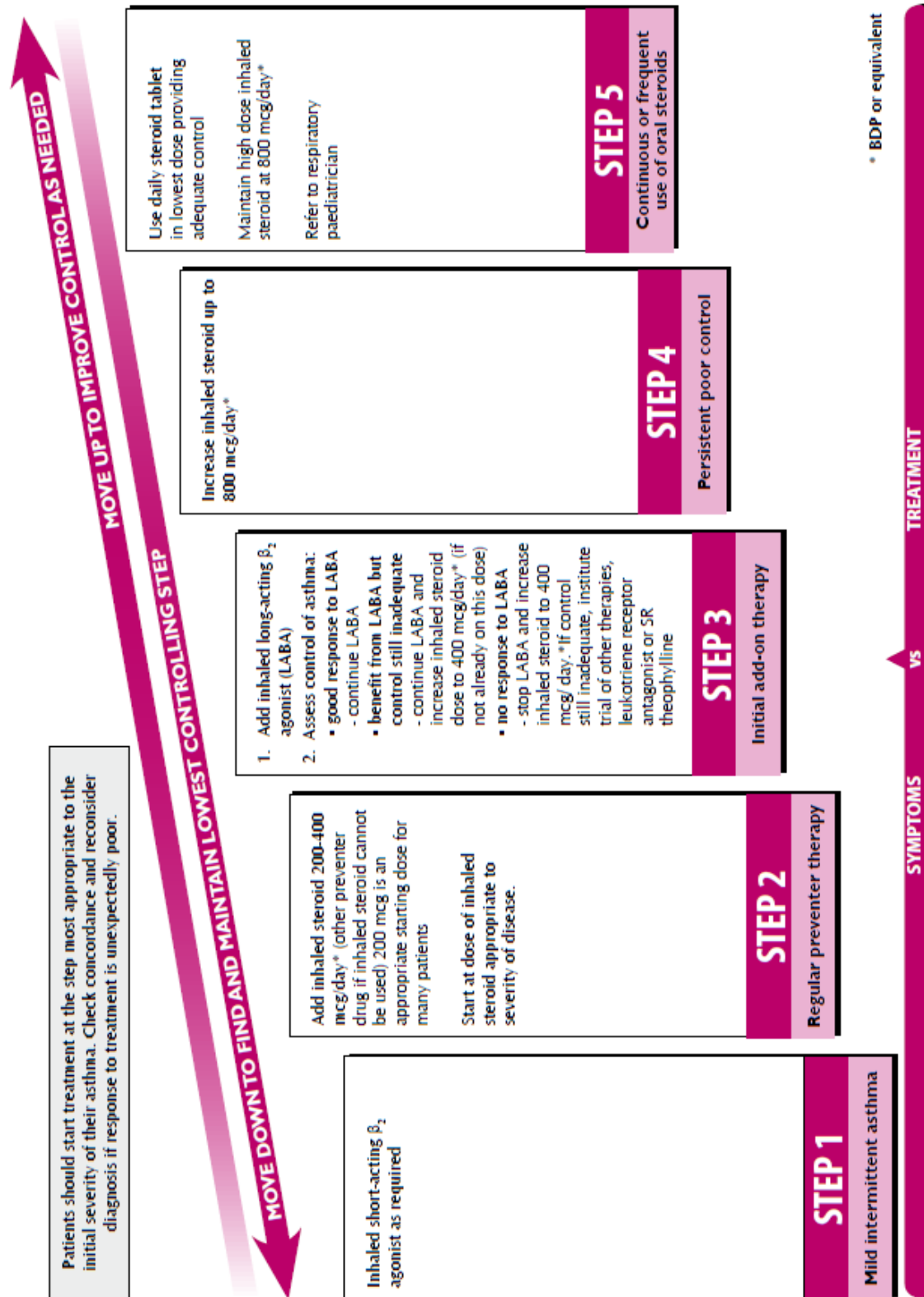


Figura 2.1.1 - Guideline para a manutenção da terapêutica da asma na criança entre os 5 e os 12 anos de idade.Fonte(42)

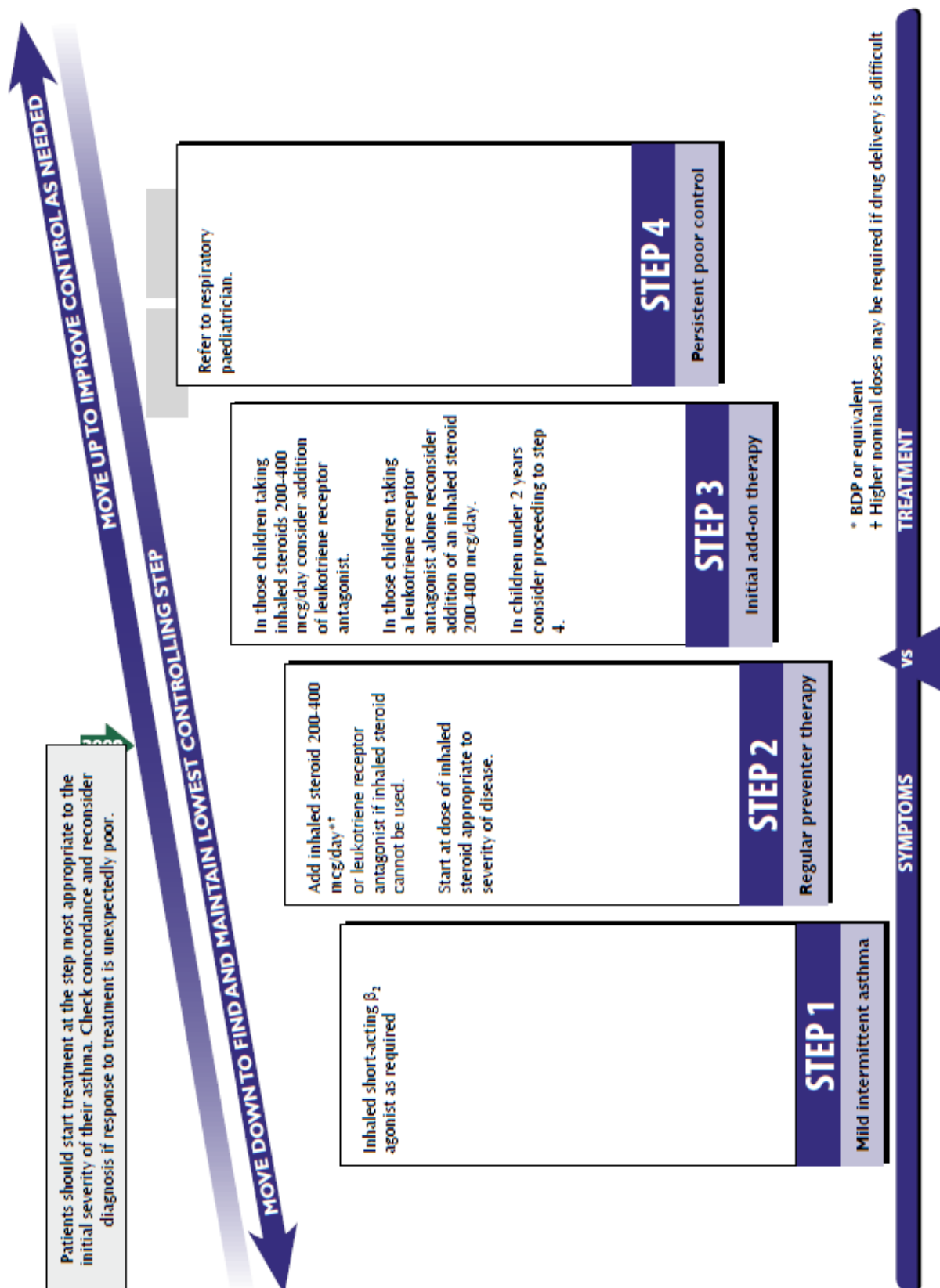


Figura 2.122 - *Guideline* para a manutenção da terapêutica da asma na criança com menos de 5 de idade. Fonte(42)

3 - Novas abordagens terapêuticas

A terapia da asma não tem sido radicalmente alterada ao longo dos últimos 30 anos, à exceção de que a inflamação eosinofílica crónica tem adquirido mais atenção, e consequentemente, fármacos anti-inflamatórios têm-se tornado um dos grupos terapêuticos com mais ênfase. Apesar do uso extenso de corticosteróides inalados, antagonistas dos recetores dos leucotrienos, agonistas dos recetores adrenérgicos- β_2 de curta e longa duração de ação, existe uma pequena percentagem (4-5%) de doentes com asma refratária à terapêutica. Para este subgrupo – que apesar de reduzido, comporta custos superiores a metade dos custos totais do sistema de saúde para crianças com asma – alguns fármacos inovadores têm sido recentemente descobertos e estudados.(61)

O advento do uso de medicamentos biológicos na terapêutica da asma foi iniciada com a aprovação do primeiro anticorpo monoclonal humanizado direcionado para a IgE – o omalizumab. Desde então, outros alvos terapêuticos têm sido descobertos e estudados. No entanto, levanta-se a problemática da identificação dos fenótipos asmáticos com base em marcadores biológicos de identificação de citocinas para uma terapêutica eficaz e segura.(62)

Os anticorpos anti-interleucinas (anti-IL-4, anti-IL-4R, anti-IL-5, anti-IL-5R, anti-IL-13) e anti-TNF- α têm sido estudados durante os últimos anos como alvos terapêuticos para as asma, a maioria deles com resultados em adultos que mostram efeitos variáveis no controlo da asma, exacerbações e função pulmonar melhoradas.(61)

Tabela 3.1- Novos fármacos anticorpos monoclonais. Adaptado de Riedler, J, (61)

Anti-IL5/5R	Anti-IL-4R	Anti-IL-4	Anti-IL-13	Anti-TNF- α
Benralizumab	Dupilumab	Pitrakinra		Golimumab
Mepolizumab			Lebrikizumab	
Reslizumab			Tralokinumab	

Existem muitos novos fármacos em desenvolvimento e atualmente a serem avaliados em adultos, que poderão ter uma aplicação na terapêutica pediátrica da asma no futuro.(63)

3.1. Benralizumab

O Benralizumab é um anticorpo monoclonal que liga a subunidade α do recetor à IL-5 expresso nos eosinófilos e basófilos. Como a IL-5 (proteína produzida pelos linfócitos T que promove a eosinofiloiose) está associada em estados patológicos que são mediados por eosinófilos, este fármaco é uma opção atrativa para o uso no controlo da asma.(64)

Num estudo publicado em 2013, Laviolette et al avaliaram os efeitos do benrazilumab, num grupo de adultos asmáticos com elevada inflamação eosinofílica. Durante o ensaio, notou-se redução dos eosinófilos na mucosa das vias aéreas, bem como redução eosinofílica na medula óssea e sangue periférico. No entanto, benefícios terapêuticos terão que ser avaliados juntamente com estudos de segurança adicionais.(65)

A investigação recente pareceu indicar que a utilização de medições eosinofílicas, tanto no sangue periférico como no exsudado brônquico é útil na identificação da resposta ao tratamento direcionado à IL-5. Estudos mais avançados são necessários para que sejam definidos os fenótipos dos eosinófilos para clarificar a sua atividade.(63)

A sua atividade redutora de eosinofilia mostrou ser superior à dos fármacos utilizados no bloqueio direto do anticorpo monoclonal direcionado para a IL-5 (como o caso do mepolizumab).(64)

A 28 de maio de 2013 a Agência Europeia do Medicamento (EMA) aprovou um Plano de Investigação Pediátrico (PIP*) para o benralizumab, solução para injeção (em seringa pré-cheia), de uso subcutâneo para o tratamento da asma. A indicação deste

PIP abrangia crianças com idades compreendidas entre os 5 e os 17 anos, cuja asma persistente e eosinofílica não fosse adequadamente controlada com doses médias a elevadas de corticosteróides inalados, concomitantemente com pelo menos um fármaco de controlo.(66)

*- Um Plano de Investigação Pediátrico, ou PIP, estabelece um programa de desenvolvimento de um fármaco na população pediátrica. O PIP tem o objetivo de produzir a informação necessária em termos de qualidade, segurança e eficácia através de estudos que apoiem a autorização do uso de fármacos para crianças de qualquer idade. Estes dados têm de ser submetidos à Agência Europeia do Medicamento, ou autoridades nacionais competentes, como parte processual de uma autorização de introdução no mercado para um novo fármaco. Nalguns casos, os PIPs podem conter dispensa de estudos numa ou mais particularidades da população pediátrica.(67)

A 22 de janeiro de 2014, a EMA aceitou a modificação do PIP para o benralizumab, com a indicação do mesmo para crianças e adolescentes com idades compreendidas entre os 5 anos e menos de 18 anos de idade.(68)

3.2. Mepolizumab

O mepolizumab é um anticorpo monoclonal anti-Interleucina-5 (evita a interação da IL-5 com a cadeia α do recetor IL-5) que reduz a eosinofilia nas vias aéreas e sangue periférico, no entanto, estudos de fase 1 com um pequeno número de indivíduos (n=24) não mostrou um efeito demarcado na hiper-responsividade das vias aéreas ou broncoconstrição causada por exposição a alérgenos, em doentes com asma alérgica moderada.(69)

O mepolizumab esteve envolvido em estudos de neutralização da IL-5, o que mostrou ser eficaz na inibição da inflamação eosinofílica induzida por alérgenos.(64) Apesar dos seus resultados positivos em doenças caracterizadas por eosinofilia crónica, estudos comprovam que tem sido pouco eficaz em ensaios clínicos no âmbito da asma

moderada. Nestes estudos de maior dimensão têm ocorrido reduções consistentes e preditivas do número de eosinófilos em sangue periférico e tecidos – mas os benefícios clínicos no geral, para doentes em estudo com asma, em monoterapia com mepolizumab têm-se mostrado insuficientes. Em doentes com asma eosinofílica severa, os estudos têm demonstrado que ocorrem menos exacerbações. Uma vez que os estudos efetuados têm sido realizados apenas em adultos, existe até à data uma falta de evidência de segurança e eficácia para o uso de mepolizumab como terapêutica pediátrica da asma.(70)

A 26 de setembro de 2011 a EMA aprovou um PIP para o mepolizumab, pó para solução para infusão, de uso subcutâneo e intravenoso, para a redução das exacerbações severas da asma, para crianças com idades compreendidas entre os 6 anos e menos de 18 anos de idade.(71)

A 24 de setembro de 2013 a EMA aprovou a modificação do PIP do mepolizumab para incluir também pó para solução para injeção nos seus ensaios clínicos.(72)

3.3. Reslizumab

O reslizumab é um anticorpo monoclonal humanizado que tem demonstrado um potente efeito neutralizador da IL-5, o que representa um potencial tratamento da asma eosinofílica não controlada. No entanto, estudos até à data carecem de dados concretos de eficácia e segurança, bem como de biomarcadores que permitam identificar os subfenótipos de asma que permitam direcionar tratamentos que obtenham efeitos benéficos.(73)

Até à data, não é evidências da aprovação de um PIP do Reslizumab pela EMA, apesar da Food and Drug Administration (FDA) ter dado autorização para ensaios clínicos deste fármaco noutras patologias com eosinofilia crónica e asma.(73)

3.4. Dupilumab

Estudos efetuados por Wenzel et al, mostraram que o dupilumab, um anticorpo monoclonal direcionado à subunidade α do recetor IL-4, reduz exacerbações asmáticas quando um agonista dos recetores adrenérgicos- β_2 de longa duração e corticosteróides inalado são removidos da terapêutica. Esta remoção de medicação estava associada a um melhoramento da função pulmonar nos adultos com asma moderada a severa, e eosinofilia, recebendo uma terapêutica com corticosteróides e agonistas dos recetores adrenérgicos- β_2 de longa duração. Apesar dos resultados do estudo serem promissores, são necessários mais estudos de forma a verificar a eficácia e comprovar a segurança, e identificar biomarcadores que são associados com efeitos benéficos. Até à data, ainda não foram asseguradas condições de eficácia e segurança que permitam determinar o seu uso em adolescentes.(74)

A 6 de agosto de 2014 a EMA aprovou um PIP para o uso do dupilumab para o tratamento da asma, sob a forma de uma solução para injeção de uso subcutâneo. Este Plano compreende 2 subgrupos pediátricos:

- tratamento de asma persistente moderada a severa, em doentes pediátricos entre os 6 anos de idade e menos de 18 anos, cujo controlo da doença é inadequado mesmo com doses médias ou altas de corticosteróides inalados em combinação com agonistas dos adrenérgicos- β_2 de longa duração de ação;
- tratamento de crianças com idades compreendidas entre os 6 meses e menos de 6 anos de idade, com pieira asmática recorrente e severa, não controlada com terapêutica de corticosteróides inalados.(75)

3.5. Pitrakinra

A pitrakinra é uma forma recombinante do *wild-type* da Interleucina-4 humana. As suas 2 mutações em aminoácidos estratégicos conferem a capacidade do bloqueio de sinal da IL-4 e IL-13, através da inibição da ligação das interleucinas com os seus

respetivos recetores. Devido ao seu mecanismo de ação regulador das citocinas Th2, este fármaco pode ter uso aconselhado para doenças atópicas tais como a asma.(76)

Ensaio clínico de fase 2a, em grupos paralelo, placebo-controlo, em que foi usada a pitrakinra sob a forma de injeções subcutâneas ou solução para nebulização, mostraram que houve melhorias na função pulmonar dos doentes tratados com o fármaco, em comparação com o grupo controlo que recebeu placebo. À data atual, ensaios clínicos de fase 2b, duplo cego, randomizado, placebo-controlo e dependentes da dose foram iniciados e concluídos, no entanto, os resultados ainda não se encontram publicados. Todos os estudos efetuados tiveram como população indivíduos com idades superiores a 18 anos, e localizados nos Estados Unidos da América. (77,78)

Até à data, não é evidências da aprovação de um PIP da Pitrakinra pela EMA.

3.6. Lebrikizumab

Estudos reportam que o lebrikizumab, um anticorpo monoclonal anti-Interleucina-13 num estudo dependente da dose mostrou-se insuficiente nas melhores da função pulmonar, mas teve um efeito preventivo na falha do tratamento protocolar. O estudo revelou que o bloqueio único da IL-13, naquela população de adultos asmáticos, era insuficiente para melhorar a função asmática, no entanto, há evidências que este bloqueio possa melhorar o controlo da doença. Mostrou-se também a necessidade de desenvolver biomarcadores que possam ser preditivos dos efeitos benéficos em certos doentes. O estudo efetuado compreendia uma população asmática de adultos.(63,79)

A 24 de janeiro de 2012 a EMA aprovou um PIP para o uso de lebrikizumab para o tratamento da asma não controlada através de corticosteróides inalados e um segundo fármaco de controlo, sob a forma de solução para injeção, uso subcutâneo, abrangendo a população pediátrica com idades compreendidas entre os 6 anos e menos de 18 anos de idade.(80)

Mais tarde, a 29 de outubro de 2013 a EMA aprovou alterações ao PIP, que incluíram modificações na linha temporal dos estudos.(81)

3.7. Tralokinumab

O tralokinumab (nome de investigação CAT-354) é um anticorpo monoclonal humanizado anti-IL-13, cujo desenvolvimento está indicado para o tratamento da asma. Num estudo em ratos, este fármaco preveniu o desenvolvimento do fenótipo asmático, incluindo eosinofilia e hiper-responsividade da via aérea. Em ensaios clínicos, o tralokinumab demonstrou segurança e perfis farmacocinéticos favoráveis, tanto em voluntários saudáveis como em doentes com asma.(82)

Atualmente, o tralokinumab encontra-se em estudos clínicos de fase 2, com resultados encorajadores, e ensaios clínicos de larga escala foram já iniciados. É necessário também prestar atenção à identificação correta de indivíduos cuja probabilidade de demonstrar resposta clínica seja superior – através do uso de biomarcadores. (77,83,84)

A 24 de setembro de 2010 a EMA aprovou um PIP para o uso do anticorpo monoclonal recombinante humano para a interleucina-13 humana, no âmbito do tratamento da asma, sob a forma de solução para injeção de uso subcutâneo. O PIP estava indicado para o tratamento de asma não controlada apesar do uso de doses médias a elevadas de corticosteróides inalados e agonistas β_2 de longa duração de ação. A população pediátrica abrangida correspondia a crianças entre os 6 e menos de 18 anos de idade.(85)

A 8 de agosto de 2014 a EMA aprovou as últimas modificações, até à data, do PIP que incluíam um aumento do tempo de validade do mesmo e mais estudos clínicos, na área da segurança e eficácia do uso de tralokinumab na redução do uso de corticosteróides orais em adolescentes e adultos asmáticos.(86)

3.8. Golimumab

O golimumab é um anticorpo monoclonal anti-TNF- α , usado correntemente no tratamento de artrite, e com recente avaliação de possível terapia anti-inflamatória suplementar na asma severa. Em casos severos de asma, terapias anti-TNF- α podem ser eficazes ao melhorarem o controlo da doença, de acordo com resultados de estudos pré-clínicos e clínicos com informação reduzida. Desconhece-se, no entanto, a eficácia e segurança a longo prazo. (87)

Segundo estudos publicados, parece haver um rácio risco-benefício negativo para o uso de golimumab como terapêutica da asma, provando que este fármaco não é aconselhado. Os resultados dos estudos provaram que certas condições malignas de carácter oncológico levaram à suspensão dos ensaios clínicos para o tratamento da asma.(88)

Tabela 3.2 - Indicação terapêutica (idade) de medicamentos biológicos com base nos PIPs aprovados

	6 meses		5 anos		6 anos		18 anos
Benralizumab							
Mepolizumab							
Dupilumab							
Lebrikizumab							
Traloizumab							

3.9. Outros

Existem evidências de outros fármacos que possam ter utilização na asma. No entanto, estudos de eficácia e segurança são necessários para que se encontre informação suficiente para a submissão de um Plano de Investigação Pediátrico à Agência Europeia do Medicamento. A maioria destes fármacos são medicamentos biológicos cuja

estrutura e mecanismo de ação é semelhante a outros já aprovados para a investigação no tratamento da asma. A seguinte tabela proporciona informação acerca de fármacos desta categoria.

Tabela 3.3 - Outros fármacos biológicos atualmente em investigação. Adaptado de Pelaia, G, (62)

Fármaco	Mecanismo de ação	Efeito	Desenvolvimento
Pascalizumab	Bloqueia IL-4	Eficácia clínica insignificante	Fase II
Altrakinecept	IL-4R solúvel	Eficácia clínica insignificante	Fase II
Anrukinzumab	Bloqueia IL-13	Inibe resposta asmática tardia induzida por alérgenos	Fase II
MEDI-528	Bloqueia IL-9	Reduz inflamação e hiper-responsividade das vias aéreas em ratinhos	Fase II
MT203	Bloqueia <i>GM-CSF</i>	Diminui sobrevivência e ativação dos eosinófilos	Fase II
Secukinumab	Bloqueia IL-17	Dados ainda não disponíveis	Fase II
Infliximab	Bloqueia TNF- α	Reduz exacerbações asmáticas	Fase II
Etanercept	Recetor TNF- α solúvel	Mecanismo não clarificado	Fase II

4 - Considerações Finais

Em resposta ao objetivo proposta para a realização desta dissertação, é possível concluir alguns pontos-chave sobre as abordagens terapêuticas da asma na população pediátrica.

Têm sido feitos esforços para sensibilizar a população acerca da asma, em particular a sua epidemiologia na secção pediátrica da população, através de diversas iniciativas, tais como o Dia Mundial da Asma (celebrado anualmente na primeira terça-feira de maio).

O desenvolvimento natural da doença prevê um aumento de mais de 100 milhões de doentes asmáticos durante a próxima década, o que implica que os esforços sejam redobrados ao nível da educação do doente, diagnósticos precoces e precisos, uma manutenção da terapêutica que permita o controlo da doença e investigação científica capaz de explorar novas ofertas terapêuticas.

Atualmente, a terapia da asma é aceite como tendo uma boa estruturação e definição, devido ao esforço de sociedades internacionais no âmbito da consensualização de estratégias terapêuticas. No entanto, para a população pediátrica ainda não é totalmente claro que estratégias terapêuticas indicar em casos particulares, muito devido ao facto de haver falta de dados clínicos que suportem decisões empíricas.

A investigação de novas terapias para a asma, em especial que sejam seguras e eficazes na população pediátrica tem vindo a ser desenvolvida durante a última década, com a inovação introduzida pelos medicamentos biológicos. Atualmente, os anticorpos monoclonais humanizados lideram a tabela de medicamentos recentemente autorizados para ensaios clínicos em adultos e crianças, com vista ao desenvolvimento de fármacos mais seguros e eficazes.

A asma integra o top 3 de doenças cujo financiamento lidera na área da investigação científica de novas terapias – imediatamente a seguir à Oncologia e à Diabetologia.

Prevê-se que em 2016 os custos totais alocados para a investigação na área da asma e DPOC ultrapassem os 45 biliões de dólares – num total de 1,6 triliões de dólares investidos a nível global.

Apesar da maioria dos medicamentos biológicos atualmente em estudo parecerem ter resultados positivos nos estudos clínicos efetuados até à data, é ainda impossível prever a sua eficácia e segurança, devido à escassez de resultados. Concretamente ao nível dos anticorpos monoclonais anti-Interleucinas pró-inflamatórias, é consensual o facto de que, na sua grande maioria, estes fármacos promovem uma diminuição dos eosinófilos ao nível periférico e da medula óssea, no entanto, o efeito geral da condição asmática não é melhorado surpreendente, quando comparado com outras terapias usadas correntemente.

A Agência Europeia do Medicamento tem vindo a autorizar, com elevada frequência nos últimos 3 anos, Planos de Investigação Pediátrica na área de novas estratégias terapêuticas para a asma, parecendo este ser um indício de que a introdução de novas terapias biológicas para a asma ocorrerá num futuro próximo.

5 - Referências Bibliográficas

1. Seeley RR, Stephens TD, Tate P. Anatomia e Fisiologia. 6ª Edição. 2007.
2. Rouvière H, Delmas A. Anatomía humana: descriptiva, topográfica y funcional. España E, editor. 2005.
3. NETTER FH. Atlas de Anatomia Humana. 2 ed. Porto Alegre: Artmed; 2000.
4. Pinto JR, Silva IC. Manual para abordagem da sibilância e asma em idade pediátrica. 2013.
5. Asthma - World Health Organization [Internet]. Available from: <http://www.who.int/topics/asthma/en/>
6. Brunton L, Parker K, Blumenthal D, Buxton I. Goodman & Gilman's Manual of Pharmacology and Therapeutics. 12th Editi. 2008.
7. Henry JA. The British Medical Association New Guide to Medicines & Drugs. 7th ed. 2008.
8. Global Initiative for Asthma. POCKET GUIDE FOR ASTHMA MANAGEMENT AND PREVENTION. 2012.
9. JF J, JG E, DL K. Epidemiologic approaches, contributions, and issues. W.B.Saunders Company; 1996.
10. Nunes C, Ladeira S. O impacto económico da asma em avaliação contínua. Revista Portuguesa de Imunoalergologia. 2004;12:114–28.
11. Global Initiative for Asthma. Global strategy for asthma management and prevention. 2012.
12. Masoli M, Fabian D, Holt S, Beasley R. The global burden of asthma: executive summary of the GINA Dissemination Committee report. Allergy. 2004;59:469–78.
13. Gaspar Â, Almeida MM de, Nunes C. Epidemiologia da asma grave. Rev Port Imunoalergologia. 2006;14(Supl 2):27–41.
14. American Lung Association. Trends in Asthma Morbidity and Mortality. 2012.
15. National Heart Lung and Blood Institute. Expert Panel Report 3 : Guidelines for the Diagnosis and Management of Asthma. 2007.
16. Bousquet J, Bousquet PJ, Godard P, Daures J-P. The public health implications of asthma. Bull World Health Organ [Internet]. World Health Organization; [cited 2014 Sep 28];83(7):548–54. Available from:

- http://www.scielo.org/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0042-96862005000700016&lng=en&nrm=iso&tlng=en
17. Enfumosa T, Group S. The ENFUMOSA cross-sectional European multicentre study of the clinical phenotype of chronic severe asthma. *Eur Respir J* [Internet]. 2003 Sep 1 [cited 2014 Sep 8];22(3):470–7. Available from: <http://erj.ersjournals.com/cgi/doi/10.1183/09031936.03.00261903>
 18. Programa Nacional para as Doenças Respiratórias. *Doenças Respiratórias em Números - 2013*. 2013.
 19. Plácido J. A Asma a nível nacional e mundial: perspectivas actuais e tendências da evolução. *Rev Port Clínica Geral*. 2004;20:583–7.
 20. Gaspar A, Morais de Almeida M. Factores de risco da doença asmática. Rosado Pinto J, Morais de Almeida M (eds) *A criança asmática no mundo da alergia*. Euromédice, Edições Médicas Lda; 2003. p. 65–89.
 21. Almeida MM De, Gaspar Â, Romeira AM, Almeida T. Factores de risco para asma activa em idade escolar : estudo prospectivo com oito anos de duração Risk factors for active asthma at school age : an 8-year prospective study. 2004;20–40.
 22. Bacharier LB, Boner a, Carlsen K-H, Eigenmann P a, Frischer T, Götz M, et al. Diagnosis and treatment of asthma in childhood: a PRACTALL consensus report. *Allergy* [Internet]. 2008 Jan [cited 2014 Sep 11];63(1):5–34. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/18053013>
 23. Devries A, Vercelli D. Review article Epigenetics of human asthma and allergy : promises to keep. 2013;183–9.
 24. Nordlund B, Melén E, Schultz ES, Grönlund H, Hedlin G, Kull I. Risk factors and markers of asthma control differ between asthma subtypes in children\ . *Pediatr Allergy Immunol* [Internet]. 2014 Sep 9 [cited 2014 Sep 12]; Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/25201243>
 25. Crump AC, Winkleby MA. Risk of Asthma in Young Adults Who Were Born Preterm : A Swedish National Cohort Study. 2011;127(4).
 26. Todo-bom A, Pinto AM. Fisiopatologia da asma grave. 4(Supl 2):43–8.
 27. Ozier A, Allard B, Bara I, Girodet P-O, Trian T, Marthan R, et al. The pivotal role of airway smooth muscle in asthma pathophysiology. *J Allergy* [Internet]. 2011 Jan [cited 2014 Sep 19];2011:742710. Available from: <http://www.pubmedcentral.nih.gov/articlerender.fcgi?artid=3246780&tool=pmcentrez&rendertype=abstract>

28. Gras D, Bourdin A, Chanez P, Vachier I. [Airway remodeling in asthma: clinical and functional correlates]. *Med Sci (Paris)* [Internet]. 2011 Nov [cited 2014 Sep 19];27(11):959–65. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22130022>
29. Kazani S, Israel E. Update in asthma 2011. *Am J Respir Crit Care Med* [Internet]. 2012 Jul 1 [cited 2014 Sep 15];186(1):35–40. Available from: <http://www.pubmedcentral.nih.gov/articlerender.fcgi?artid=3400997&tool=pmcentrez&rendertype=abstract>
30. Fleming L, Wilson N, Bush A. Difficult to control asthma in children. *Curr Opin Allergy Clin Immunol* [Internet]. 2007 Apr [cited 2014 Sep 19];7(2):190–5. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17351475>
31. Botelho C. Definição de asma grave. 2006;4:15–25.
32. National Heart, Lung and Blood Institute [Internet]. Available from: <http://www.nhlbi.nih.gov/health/health-topics/topics/asthma/signs.html>
33. Strina A, Barreto ML, Cooper PJ, Rodrigues LC. Risk factors for non-atopic asthma/wheeze in children and adolescents: a systematic review. *Emerg Themes Epidemiol* [Internet]. 2014 Jan [cited 2014 Aug 25];11:5. Available from: <http://www.pubmedcentral.nih.gov/articlerender.fcgi?artid=4068161&tool=pmcentrez&rendertype=abstract>
34. Szeffler SJ, Chmiel JF, Fitzpatrick AM, Giacoia G, Green TP, Jackson DJ, et al. Asthma across the ages: knowledge gaps in childhood asthma. *J Allergy Clin Immunol* [Internet]. Elsevier Ltd; 2014 Jan [cited 2014 Jul 30];133(1):3–13; quiz 14. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/24290281>
35. Direção-Geral da Saúde. Programa Nacional de Controlo da Asma. 2000.
36. Lødrup Carlsen KC, Hedlin G, Bush a, Wennergren G, de Benedictis FM, De Jongste JC, et al. Assessment of problematic severe asthma in children. *Eur Respir J* [Internet]. 2011 Feb [cited 2014 Sep 11];37(2):432–40. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21030450>
37. Prontuário Terapêutico 2013 - Infarmed [Internet]. Available from: <http://www.infarmed.pt/portal/page/portal/INFARMED/PUBLICACOES/PRONTUARIO>
38. Itoga NK, Kinoshita CK, Masutani SM, Yamamoto LG. Mechanical factors affecting nebulized albuterol aerosol particle sizes for asthma drug delivery. *Am J Emerg Med* [Internet]. 2014 Jun [cited 2014 Sep 22];32(6):569–72. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/24666740>
39. Bonini M, Di Mambro C, Calderon MA, Compalati E, Schünemann H, Durham S, et al. Beta₂-agonists for exercise-induced asthma. *Cochrane database Syst Rev*

- [Internet]. 2013 Jan [cited 2014 Sep 22];10:CD003564. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/24089311>
40. Katzung BG, Masters SB, Trevor AJ. Basic & clinical pharmacology. 2012.
 41. Global Initiative for Asthma. Pocket Guide for Asthma Management and Prevention in Children 5 Years and Younger. 2009.
 42. Scottish Intercollegiate Guidelines Network. British Guideline on the Management of Asthma. 2012;(January).
 43. Xia Y, Kelton CML, Xue L, Guo JJ, Bian B, Wigle PR. Safety of long-acting beta agonists and inhaled corticosteroids in children and adolescents with asthma. *Ther Adv drug Saf* [Internet]. 2013 Dec [cited 2014 Sep 22];4(6):254–63. Available from: <http://www.pubmedcentral.nih.gov/articlerender.fcgi?artid=4125312&tool=pmcentrez&rendertype=abstract>
 44. Zealand N. The Role of Corticosteroids in the Management of Childhood Asthma . (02).
 45. Barnes PJ. Inhaled Corticosteroids. *Pharmaceuticals* [Internet]. Molecular Diversity Preservation International; 2010 Mar 8 [cited 2014 Sep 8];3(3):514–40. Available from: <http://www.mdpi.com/1424-8247/3/3/514/htm>
 46. Cabana M. Inhaled corticosteroids are beneficial in treating asthma exacerbations in children with mild persistent asthma. *J Pediatr* [Internet]. Elsevier; 2011 Sep [cited 2014 Sep 11];159(3):513–4. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21846526>
 47. Diamant Z, Tarasevych S, Clarke GW. New and existing pharmacotherapeutic options for persistent asthma and COPD. *Neth J Med* [Internet]. [cited 2014 Sep 22];69(11):486–99. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22173362>
 48. Chauhan BF, Ducharme FM. Addition to inhaled corticosteroids of long-acting beta2-agonists versus anti-leukotrienes for chronic asthma. *Cochrane database Syst Rev* [Internet]. 2014 Jan [cited 2014 Sep 13];1:CD003137. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/24459050>
 49. European Medicines Agency. Resumo das Características do Medicamento - Xolair (Omalizumab). 2010 p. 1–147.
 50. Norman G, Faria R, Paton F, Llewellyn A, Fox D, Palmer S, et al. Omalizumab for the treatment of severe persistent allergic asthma: a systematic review and economic evaluation. *Health Technol Assess* [Internet]. 2013 Nov [cited 2014 Aug 12];17(52):1–342. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/24267198>

51. Evaluation HT. Omalizumab for treating severe persistent allergic asthma (review of technology appraisal guidance 133. 2013;(April).
52. European Medicines Agency. Assessment report for Xolair, International Nonproprietary Name: omalizumab, Procedure No. EMEA/H/C/606/II/18. 2009.
53. Walker S. Omalizumab reduces frequency of asthma exacerbations in children. *J Pediatr* [Internet]. Elsevier; 2011 Sep [cited 2014 Sep 11];159(3):512–3. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21846525>
54. Baker KE, Bonvini SJ, Donovan C, Foong RE, Han B, Jha A, et al. Novel drug targets for asthma and COPD: Lessons learned from in vitro and in vivo models. *Pulm Pharmacol Ther* [Internet]. 2014 Jun 11 [cited 2014 Sep 23]; Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/24929072>
55. Griffiths B, Ducharme FM. Combined inhaled anticholinergics and short-acting beta2-agonists for initial treatment of acute asthma in children. *Paediatr Respir Rev* [Internet]. 2013 Dec [cited 2014 Sep 22];14(4):234–5. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/24070913>
56. Ipratropium - PubChem [Internet]. [cited 2014 Sep 24]. Available from: <http://pubchem.ncbi.nlm.nih.gov/summary/summary.cgi?cid=43232>
57. Infarmed. Resumo das Características do Medicamento - Atrovent PA (Brometo de Ipratrópio). 2011.
58. Infarmed. Resumo das Características do Medicamento - Atrovent Unidose (Brometo de Ipratrópio). 2010.
59. European Medicines Agency. European Medicines Agency decision P/0101/2014 (EMA/329215/2014). 2014.
60. Potter PC. Current guidelines for the management of asthma in young children. *Allergy Asthma Immunol Res* [Internet]. 2010 Jan [cited 2014 Sep 10];2(1):1–13. Available from: <http://www.pubmedcentral.nih.gov/articlerender.fcgi?artid=2831604&tool=pmcentrez&rendertype=abstract>
61. Riedler J. Pediatric Asthma--do we need more innovation for treatment? *Pediatr Allergy Immunol* [Internet]. 2014 Feb [cited 2014 Sep 11];25(1):19–20. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/24588482>
62. Pelaia G, Vatrella A, Maselli R. The potential of biologics for the treatment of asthma. *Nat Rev Drug Discov* [Internet]. 2012 Dec [cited 2014 Aug 9];11(12):958–72. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23197041>

63. Szeffler SJ. Advances in pediatric asthma in 2013: coordinating asthma care. *J Allergy Clin Immunol* [Internet]. 2014 Mar [cited 2014 Sep 10];133(3):654–61. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/24581430>
64. Ghazi A, Trikha A, Calhoun WJ. Benralizumab--a humanized mAb to IL-5R α with enhanced antibody-dependent cell-mediated cytotoxicity--a novel approach for the treatment of asthma. *Expert Opin Biol Ther* [Internet]. 2012 Jan [cited 2014 Sep 25];12(1):113–8. Available from: <http://www.pubmedcentral.nih.gov/articlerender.fcgi?artid=3587289&tool=pmcentrez&rendertype=abstract>
65. Laviolette M. Effects of benralizumab on airway eosinophils in asthmatic patients with sputum eosinophilia. 2014;6749(13):8–10.
66. European Medicines Agency. European Medicines Agency decision P/0126/2013 (EMA/248952/2013). 2013.
67. European Medicines Agency. PDCO monthly report of opinions on paediatric investigation plans and other activities (EMA/232769/2013). 2013.
68. European Medicines Agency. European Medicines Agency decision P/0020/2014 (EMA/738870/2013). 2014.
69. Berger WE. New approaches to managing asthma: a US perspective. *Ther Clin Risk Manag* [Internet]. 2008 Apr [cited 2014 Sep 25];4(2):363–79. Available from: <http://www.pubmedcentral.nih.gov/articlerender.fcgi?artid=2504058&tool=pmcentrez&rendertype=abstract>
70. Abonia JP, Putnam PE. Mepolizumab in eosinophilic disorders. *Expert Rev Clin Immunol* [Internet]. 2011 Jul [cited 2014 Sep 25];7(4):411–7. Available from: <http://www.pubmedcentral.nih.gov/articlerender.fcgi?artid=3201786&tool=pmcentrez&rendertype=abstract>
71. European Medicines Agency. European Medicines Agency decision P/219/2011 (EMA-000069-PIP02-10). 2011.
72. European Medicines Agency. European Medicines Agency decision P/0234/2013 (EMA/567191/2013). 2013.
73. Walsh GM. Profile of reslizumab in eosinophilic disease and its potential in the treatment of poorly controlled eosinophilic asthma. *Biologics* [Internet]. 2013 Jan [cited 2014 Sep 25];7:7–11. Available from: <http://www.pubmedcentral.nih.gov/articlerender.fcgi?artid=3544267&tool=pmcentrez&rendertype=abstract>
74. Wenzel S, Ford L, Pearlman D, Spector S, Sher L, Skobieranda F, et al. Dupilumab in persistent asthma with elevated eosinophil levels. *N Engl J Med* [Internet].

- 2013 Jun 27 [cited 2014 Aug 3];368(26):2455–66. Available from:
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23688323>
75. European Medicines Agency. European Medicines Agency decision P/0192/2014 (EMA/391491/2014). 2014.
 76. Burmeister Getz E, Fisher DM, Fuller R. Human pharmacokinetics/pharmacodynamics of an interleukin-4 and interleukin-13 dual antagonist in asthma. *J Clin Pharmacol* [Internet]. 2009 Sep [cited 2014 Sep 19];49(9):1025–36. Available from:
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19717725>
 77. Townley RG, Sapkota M, Sapkota K. IL-13 and its genetic variants: effect on current asthma treatments. *Discov Med* [Internet]. 2011 Dec [cited 2014 Sep 22];12(67):513–23. Available from:
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22204768>
 78. Wenzel S, Wilbraham D, Fuller R, Getz EB, Longphre M. Effect of an interleukin-4 variant on late phase asthmatic response to allergen challenge in asthmatic patients: results of two phase 2a studies. *Lancet* [Internet]. 2007 Oct 20 [cited 2014 Sep 17];370(9596):1422–31. Available from:
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17950857>
 79. Noonan M, Korenblat P, Mosesova S, Scheerens H, Arron JR, Zheng Y, et al. Dose-ranging study of lebrikizumab in asthmatic patients not receiving inhaled steroids. *J Allergy Clin Immunol* [Internet]. 2013 Sep [cited 2014 Sep 25];132(3):567–574.e12. Available from:
<http://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0091674913005976>
 80. European Medicines Agency. European Medicines Agency decision P/0011/2012 (EMA/32930/2012). 2012.
 81. Agency EM. European Medicines Agency decision P/0258/2013. 2013.
 82. Walsh GM. Tralokinumab, an anti-IL-13 mAb for the potential treatment of asthma and COPD. *Curr Opin Investig Drugs* [Internet]. 2010 Nov [cited 2014 Sep 26];11(11):1305–12. Available from:
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21157650>
 83. Corren J. Anti-interleukin-13 antibody therapy for asthma: one step closer. *Eur Respir J* [Internet]. 2013 Feb [cited 2014 Aug 27];41(2):255–6. Available from:
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23370798>
 84. Piper E, Brightling C, Niven R, Oh C, Faggioni R, Poon K, et al. A phase II placebo-controlled study of tralokinumab in moderate-to-severe asthma. *Eur Respir J* [Internet]. 2013 Feb [cited 2014 Sep 11];41(2):330–8. Available from:
<http://www.pubmedcentral.nih.gov/articlerender.fcgi?artid=3561510&tool=pmcentrez&rendertype=abstract>

85. European Medicines Agency. European Medicines Agency decision P/187/2010 (EMA/585817/2010). 2010.
86. European Medicines Agency. European Medicines Agency decision P/0198/2014 (EMA/391829/2014). 2014.
87. Antoniu SA. Golimumab for severe asthma. *Expert Opin Investig Drugs* [Internet]. 2009 Sep [cited 2014 Sep 26];18(9):1421–3. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19678804>
88. Wenzel SE, Barnes PJ, Bleecker ER, Bousquet J, Busse W, Dahlén S-E, et al. A randomized, double-blind, placebo-controlled study of tumor necrosis factor-alpha blockade in severe persistent asthma. *Am J Respir Crit Care Med* [Internet]. 2009 Apr 1 [cited 2014 Sep 26];179(7):549–58. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19136369>