

Abordagem Farmacoterapêutica na Asma

Ana Luísa Vargas de Sousa

25015

Mestrado Integrado em Ciências Farmacêuticas

Dissertação orientada por
Prof. Doutor Rui Manuel Amaro Pinto

Setembro 2011

Universidade do Algarve
Faculdade de Ciências e Tecnologia

Abordagem Farmacoterapêutica na Asma

Ana Luísa Vargas de Sousa

25015

Mestrado Integrado em Ciências Farmacêuticas

Dissertação orientada por
Prof. Doutor Rui Manuel Amaro Pinto

Setembro 2011

Índice

Índice de Figuras	vi
Índice de Quadros.....	vii
Índice de Abreviaturas.....	viii
Resumo	ix
Abstract.....	x
Capítulo I – Introdução.....	11
1. Sistema Respiratório – Anatomia e fisiologia.....	12
2. A asma e a sua definição	13
2.1. Epidemiologia da asma.....	15
2.1.1. A asma no mundo	15
2.1.2. A asma em Portugal.....	16
3. Factores de risco e desencadeantes da asma.....	19
3.1. Factores do hospedeiro	20
3.1.1. Genéticos	20
3.1.2. Obesidade	21
3.1.3 Género	21
3.2. Factores ambientais	21
3.2.1. Alergénios.....	21
3.2.1.1. Alergénios interiores.....	22
3.2.1.2. Alergénios exteriores.....	23
3.2.2. Infecções respiratórias	23
3.2.3. Outros factores que podem exacerbar a asma	23
3.2.3.1. Exposição ocupacional e poluição atmosférica.....	24
3.2.3.2. Asma e tabagismo.....	24
3.2.3.3. Comida e aditivos alimentares.....	26
3.2.3.4. Fármacos.....	26
3.2.3.5. Ritmos circadianos	27
3.2.3.6. Exercício físico	27
4. Mecanismos da asma	27
4.1. Fisiopatologia	28
4.1.1. Células inflamatórias	29
4.1.2. Células estruturais das vias aéreas envolvidas na patogénese da asma....	30

4.1.3. Principais mediadores inflamatórios envolvidos na patogénese da asma 31

Capítulo II – Diagnóstico e Classificação	33
1. Diagnóstico Clínico	33
1.1. História clínica do doente	33
1.2. Exame Físico	34
1.3. Avaliação da função respiratória	35
1.3.1. Espirometria	36
1.3.2. Medição do pico de fluxo expiratório.....	36
1.4. Avaliação da atopia e a exclusão de situações que se podem confundir com asma	38
2. Classificação da Gravidade da Asma	39
3. Diagnósticos diferenciais.....	40
3.1. Asma e infância	40
3.2. Asma no jovem e no adulto	42
3.3. Asma e gravidez	42
3.4. Asma no idoso	44
Capítulo III – Abordagem Farmacoterapêutica na Asma	45
1. Terapêutica actual – Medicamentos utilizados no tratamento da asma.....	45
1.1. Via de administração	45
1.2. Fármacos preventivos	47
1.2.1. Glucocorticóides.....	49
1.2.1.1. Inalação de glucocorticóides	49
1.2.1.2. Glucocorticóides sistémicos	55
1.2.2. Inibidores da síntese de leucotrieno e antagonistas do receptor de leucotrieno	56
1.2.3. Agonistas dos receptores β 2-adrenérgicos de longa duração de acção	60
1.2.3.1. Inalados.....	60
1.2.3.2. Orais	64
1.2.4. Metilxantinas	65
1.2.5. Estabilizadores dos mastócitos	68
1.2.6. Anticorpo anti-IgE	70
1.3. Fármacos sintomáticos	72
1.3.1. Agonistas dos receptores β 2-adrenérgicos de curta duração de acção inalados e orais	72

1.3.2. Glucocorticóides sistémicos	73
1.3.3 Antagonistas dos receptores muscarínicos	74
1.3.4 Teofilina	75
2. Novas perspectivas no tratamento da asma	76
2.1 Novas Terapias	76
2.1.1 Terapia anti-IgE.....	76
2.1.2 Terapia com factor de necrose antitumoral- α	78
2.1.3 Bloqueadores da adesão celular.....	78
2.1.4. Citocinas e Quimiocinas.....	79
2.1.4.1. Terapia anti-interleucina-5	79
2.2. Novos equipamentos	81
2.2.1. 8-isoprostano – novo método não invasivo para determinar a inflamação das vias aéreas	81
2.3. Novas moléculas em investigação	82
2.3.1. Leucotrienos	82
2.4. Imunoterapia, Imunomodulação e Vacinas	83
Capítulo IV – Considerações Finais	85
Referências Bibliográficas	86
Anexos	101
Anexo 1. Indicadores-chave a considerar no diagnóstico de asma	101
Anexo 2. Asthma and Allergic Rhinitis Control Test - CARAT.....	102

Índice de Figuras

Figura 1 – Medidor de fluxo expiratório (peak flow meter)

Figura 2 – Estrutura da fluticasona

Figura 3 – Estrutura da budesonida

Figura 4 – Estrutura do propionato de beclometasona

Figura 5 – Estrutura do Zileuton

Figura 6 – Estrutura do zafirlucaste

Figura 7 – Estrutura do montelucaste

Figura 8 – Estrutura do albuterol

Figura 9 – Estrutura do salmeterol

Figura 10 – Estrutura do formoterol

Figura 11 – Estrutura do terbutalina

Figura 12 – Estrutura do bambuterol

Figura 13 – Estrutura da teofilina

Figura 14 – Estrutura química do cromoglicato de sódio

Figura 15 – Estrutura química do nedocromil de sódio

Figura 16 – Modo de acção do omalizumab

Figura 17 – Estrutura do ipratrópio

Índice de Quadros

Quadro 1 – Resultados do estudo ISSAC em Portugal

Quadro 2 – Exemplos de fontes alérgicas em habitações humanas

Quadro 3 – Células inflamatórias nas vias respiratórias de doentes asmáticos

Quadro 4 – Células estruturais das vias aéreas envolvidas na patogénese da asma

Quadro 5 – Principais mediadores inflamatórios na asma

Quadro 6 – Efeitos adversos potenciais associados à utilização de glucocorticóides inalados

Quadro 7 – Efeitos adversos potenciais associados à utilização de glucocorticóides inalados em crianças

Quadro 8 – Efeitos adversos potenciais associados aos glucocorticóides sistémicos

Quadro 9 – Efeitos adversos potenciais associados aos inibidores da síntese de leucotrieno e antagonistas do receptor de leucotrieno

Quadro 10 – Efeitos adversos potenciais associados aos agonistas dos receptores β_2 -adrenérgicos de longa duração de acção inalados

Quadro 11 – Efeitos adversos potenciais associados aos agonistas dos receptores β_2 -adrenérgicos de longa duração de acção orais

Quadro 12 – Efeitos adversos potenciais associados à teofilina.

Quadro 13 – Efeitos adversos potenciais associados ao tratamento com cromonas

Quadro 14 – Efeitos adversos potenciais associados à anti-IgE.

Quadro 15 – Efeitos adversos potenciais associados à utilização de agonistas β_2 de curta duração de acção

Quadro 16 – Efeitos adversos potenciais associados à utilização de glucocorticóides sistémicos

Quadro 17 – Efeitos adversos potenciais associados aos anti-colinérgicos

Quadro 18 – Efeitos adversos potenciais associados à utilização de teofilina

Índice de Abreviaturas

PEF – Pico de fluxo expiratório

ISSAC – International Study of Asthma and Allergies in Childhood

ECRHS – European Community Respiratory Health Survey

Ig – Imunoglobulina

Th1 – Linfócito T helper 1

Th2 – Linfócito T helper 2

VSR – Vírus Sincicial Respiratório

Enzima COX – enzima ciclo-oxigenase

LT – Leucotrieno

PG – Prostaglandina

IL – Interleucina

Células T NK – Células T Natural-Killer

FENO – Ar exalado

DPCO – Doença Pulmonar Crónica Obstrutiva

FEV1 – Volume expiratório forçado em um segundo

FVC – Capacidade vital forçada

pMDIs – Inaladores dose-medida pressurizados

MDI – Inaladores dose-medida

DPIs – Inaladores de pó seco

CFCs – clorofluorocarbonos

HFAs – Hidrofluoroalcanos

HPA – Eixo Hipotálamo-Pituitário-Adrenal

Cys-LT – Cisteinil-Leucotrieno

AINEs – Anti-inflamatórios não esteróides

FDA – Food and Drug Administration

PDEs – Fosfodiesterases

GMPc – Guanosina monofosfato cíclico

Receptores M – Receptores muscarínicos

TNF- α – Factor de necrose tumoral - α

AEC – Ar exalado condensado

Resumo

A asma é uma doença do foro respiratório, com origem no estreitamento dos brônquios, provocada por diversos estímulos que produzem inflamação. Durante um ataque de asma, o músculo liso dos brônquios provoca um espasmo e os tecidos que revestem as vias aéreas inflamam-se, segregando muco. Em consequência, há broncoconstrição, forçando a pessoa a desenvolver um esforço maior para respirar. Os ataques de asma variam em frequência e em intensidade, pois algumas pessoas que sofrem desta patologia não têm sintomas a maior parte do tempo, possuindo apenas episódios ligeiros de falta de ar, breves e ocasionais. No entanto, outros indivíduos tosse e têm sibilos quase continuamente, sofrendo de ataques graves depois de infecções virais, esforços ou exposição a agentes alergénios ou irritantes.

Existem três abordagens essenciais no tratamento da asma: supressão do factor causal, se possível (prevenção da exposição a factores desencadeantes, vacinação); terapêutica anti-inflamatória; e terapêutica broncodilatadora.

A prevenção e o controlo constituem factores de extrema importância pois permitem evitar episódios de asma que possam evoluir para situações mais graves. As exacerbações de asma podem ser causadas por uma variedade de factores, por vezes referidos como “estímulos”, incluindo alergénios, infecções virais, poluentes e fármacos. Reduzir a exposição dos pacientes a alguns destes factores de risco melhora o controlo da asma e reduz a medicação necessária. Contudo, quando tal não é possível, a farmacoterapia permite que a maioria dos asmáticos leve uma vida relativamente normal.

No entanto, com todas as informações disponíveis, permanece a necessidade crítica de desenvolvimento do conhecimento sobre esta doença, visando reduzir a sua morbilidade, os custos associados e, principalmente, garantir a qualidade de vida dos doentes. São difíceis de compreender as causas que tornam a asma num importante problema de saúde pública, quando esta se apresenta como uma patologia tratável e reversível com possibilidades terapêuticas e disponibilidade de medicação farmacológica para o seu alívio e controlo.

O presente trabalho tem como objectivo realizar uma revisão bibliográfica não exhaustiva, salientando alguns aspectos cruciais sobre esta doença, tendo em conta o seu impacto na saúde da população mundial e a sua importância socio-económica.

Palavras-chave: Asma; Factores desencadeantes; Doente asmático; Farmacoterapia

Abstract

Asthma is a respiratory disease, originated in the narrowing of the bronchi caused by various stimuli that produce inflammation. During an asthma attack, the bronchial smooth muscle spasm and the tissues lining the airways become inflamed, producing mucus. Consequently, there is bronchoconstriction, forcing the person to develop a greater effort to breathe. Asthma attacks vary in frequency and intensity, because some people who suffer from this disorder don't have symptoms most of the time, having only mild and occasional episodes of breathlessness. However, others are coughing and wheezing almost continuously suffering from severe attacks after viral infections, effort or exposure to allergens or irritants.

There are three main approaches in the treatment of asthma: suppression of the causative factor, if possible (prevention of exposure to triggers, vaccination), anti-inflammatory therapy, and bronchodilator therapy.

The prevention and control factors are extremely important because they allow to avoid episodes of asthma that can develop into more serious situations. Exacerbations of asthma may be caused by a variety of factors, sometimes referred as "incentives", including allergens, viral infections, pollutants and drugs. Reduce patient exposure to some of these risk factors improves asthma control and reduces medication needs. However, when this is not possible, pharmacotherapy allows most asthmatics to lead a relatively normal life.

However, with all available information, there remains a critical need to develop knowledge about this disease, to reduce its morbidity and associated costs, mainly to ensure the quality of life for patients. They are difficult to understand the causes that make asthma a major public health problem, when it presents itself as a treatable disease and reversible with therapeutic possibilities and availability of pharmacological medication for the relief and control.

The present work aims to perform a non-exhaustive literature review, highlighting some crucial aspects of this disease, taking into account its impact on the health of the world's population and its socio-economic importance.

Key-words: Asthma; Triggers, Asthma Patients; Pharmacotherapy

Capítulo I – Introdução

O tema desta monografia designa-se por Abordagem Farmacoterapêutica na Asma e tem como finalidade rever os conceitos básicos, as formas de apresentação da asma e o seu tratamento, os princípios da terapia inalatória e as perspectivas futuras. Destina-se a informar e elucidar os vários profissionais de saúde, em particular o Farmacêutico, o qual desempenha um papel fundamental na eficácia e eficiência da prestação de cuidados de saúde ao doente asmático.

Actualmente, existem novos métodos para diagnosticar, tratar e controlar a asma, para os quais têm contribuído várias áreas das ciências como a biologia celular e molecular, bioquímica, genética molecular, fisiologia, farmacologia e a imunologia. Este conjunto de metodologias e diferentes tecnologias tem permitido ampliar a base de conhecimentos sobre a doença, colaborando para a educação e capacitação do doente asmático, contribuindo indubitavelmente para o sucesso da terapêutica.^{1,2}

Este trabalho está organizado em quatro capítulos. O primeiro capítulo corresponde à introdução do tema, onde se abordam vários conceitos inerentes ao mesmo, tais como: o sistema respiratório (anatomia e fisiologia); a definição de asma; a sua distribuição no Mundo e, em particular, em Portugal; os factores de risco desencadeantes da asma e; a sua fisiopatologia. O segundo capítulo refere-se ao diagnóstico e classificação da asma, onde é abordada a história clínica do doente; a realização de exames físicos; a avaliação da função respiratória (com recurso a espirometria e ao pico de fluxo expiratório); e a avaliação da presença de atopia, bem como a exclusão de situações que se podem confundir com asma. Após estas etapas torna-se possível classificar a gravidade da asma. Neste capítulo salienta-se ainda a necessidade de efectuar diagnósticos diferenciais, relembrando as principais diferenças entre as várias faixas etárias (infância, jovem, adulto e idoso) e a gravidez, como estado fisiológico. O terceiro capítulo aborda a terapêutica actual de medicamentos utilizados no tratamento da asma, os fármacos preventivos e os sintomáticos; a sua via de administração e ainda as novas perspectivas no tratamento da asma. O quarto capítulo consiste nas considerações finais sobre o tema abordado.

1. Sistema Respiratório – Anatomia e fisiologia

O aparelho respiratório é composto pela cavidade nasal, faringe, laringe, traqueia, brônquios e pulmões. A cavidade nasal, a faringe e as estruturas associadas constituem as vias aéreas superiores, enquanto que as vias aéreas inferiores incluem a laringe, a traqueia, os brônquios e os pulmões. A faringe é comum aos aparelhos respiratórios e digestivo, recebendo o ar da cavidade nasal e da boca. Esta é composta por três regiões: a nasofaringe, a orofaringe e a laringofaringe.^{3,4}

Após a faringe segue-se a laringe que é constituída por um invólucro de nove cartilagens interligadas por músculos e ligamentos. Seis destas cartilagens são pares e as restantes são ímpares. A mais importante é a terceira cartilagem ímpar, designada por epiglote, que cobre a abertura da faringe e se fecha na altura da deglutição, impedindo assim que o alimento se introduza nas vias respiratórias.^{3,4} A faringe é responsável pela voz, pois quando se fala, o ar passa através das cordas vocais e faz com que estas vibrem, produzindo som.

A traqueia é constituída por tecido conjuntivo e músculo liso, reforçado por 15 a 20 cartilagens, com função protectora e de suporte, pois mantêm-na aberta permitindo a circulação de ar. A traqueia divide-se nos brônquios principais, esquerdo e direito. Estes estendem-se desde o mediastino até aos pulmões, são revestidos por epitélio pseudoestratificado cilíndrico ciliado e sustentados por anéis cartilagíneos.⁴

Os brônquios dividem-se sucessivamente num grande número de vias aéreas de menor tamanho (bronquíolos), possuindo os seus ramos terminais cerca de 5 mm de diâmetro.³ Na extremidade de cada bronquíolo localizam-se dezenas de cavidades de ar, com forma de bolha, chamadas alvéolos.³

Os pulmões são fundamentais ao exercício da respiração e são considerados os maiores órgãos do organismo, ocupando a maior parte da cavidade torácica.^{3,4} O pulmão esquerdo é menor que o direito devido ao espaço ocupado pelo coração, do lado esquerdo do tórax. Cada pulmão está dividido em secções, designadas lobos, o pulmão direito possui três lobos e o esquerdo, dois. Cada pulmão contém milhões de alvéolos, estando rodeados cada um deles por uma densa massa de capilares sanguíneos. O revestimento das paredes alveolares é extremamente fino para permitir as trocas gasosas entre o oxigénio (que passa dos alvéolos para o sangue dos capilares) e o anidrido carbónico, uma substância de desperdício, que passa do sangue dos capilares para o interior dos alvéolos.³

A pleura é a dupla camada de membrana serosa que facilita o movimento dos pulmões em cada inspiração e expiração. Esta envolve os pulmões, assim como a superfície interna da parede torácica. A pleura divide-se em duas: a visceral e a parietal. A primeira cobre a parede torácica interna, a face superior do diafragma e o mediastino enquanto que a segunda reveste a superfície do pulmão. A área entre as duas camadas da pleura designa-se cavidade pleural e é preenchida com fluído pleural produzido pelas membranas pleurais. O fluído pleural permite que as membranas facilmente se desloquem uma sobre a outra e ajuda a mantê-las juntas.^{3,4}

Os pulmões e os restantes órgãos do tórax estão colocados numa caixa óssea protectora constituída pelo esterno, pelas costelas e pela coluna vertebral. Os músculos intercostais, localizados entre as costelas, ajudam ao movimento da caixa torácica, cooperando na respiração. O diafragma é o músculo mais importante na respiração e separa os pulmões do abdómen. Quando este se contrai, aumenta o tamanho da cavidade torácica, logo os pulmões expandem-se.³

2. A asma e a sua definição

Asma é uma doença inflamatória crónica das vias aéreas que, em indivíduos susceptíveis origina episódios recorrentes de pieira, dispneia, aperto torácico e tosse, particularmente nocturna ou no início da manhã. Estes sintomas estão geralmente associados a uma obstrução generalizada, mas variável, das vias aéreas, a qual é reversível espontaneamente ou com recurso a tratamento.²

As suas principais características são a hiper-reatividade brônquica e a inflamação que se manifestam através de uma complexa interacção entre broncoconstrição (contração do músculo liso), edema e hipersecreção (aumento das secreções dos brônquios), causando um grau variável de obstrução do fluxo de ar. Esta inflamação pode ser altamente variável entre os doentes e, no grupo de doentes, também é variável ao longo do tempo, pois a sua etiologia não está completamente esclarecida.^{5,6}

As crises de asma ou exacerbações têm carácter episódico, mas a inflamação nas vias aéreas é crónica. A asma deve ser controlada para que os doentes consigam: prevenir os sintomas incómodos durante o dia e a noite; evitar crises graves; necessitar de pouca ou nenhuma medicação de alívio; ter uma vida produtiva e fisicamente activa com uma função respiratória aproximadamente normal.^{1,2}

Sabe-se que na asma actuam diversas células inflamatórias (em particular, mastócitos, eosinófilos, linfócitos T, macrófagos e neutrófilos) e elementos celulares estruturais das vias aéreas (como as células epiteliais) que, em virtude de uma resposta inflamatória, tornam as vias aéreas reactivas (estreitam-se facilmente) em resposta a inúmeros factores que abrangem desde o exercício físico aos estímulos ambientais, alérgicos, farmacológicos, ocupacionais, emocionais e infecciosos.^{1,3,5,6}

Esta patologia apresenta uma elevada carga social, pois repercute-se no quotidiano dos doentes asmáticos, dos seus familiares e comunidade envolvente, afectando a sua actividade escolar e profissional.¹

Em virtude da sua importância, o dia Mundial da Asma é assinalado em Portugal no dia 6 de Maio, com o objectivo de alertar a população para um controlo adequado da asma e melhorar a qualidade de vida dos doentes asmáticos. Este controlo requer cuidados e monitorização contínua a longo prazo, incluindo a revisão de sintomas e, sempre que possível, a avaliação da função respiratória. Os doentes devem actuar de forma a respeitar posologia e forma de administração da terapêutica, evitar os factores desencadeantes, monitorizar o estado da sua asma, reconhecer os sintomas e, se possível, analisar os valores do seu pico de fluxo expiratório (PEF), reconhecer os sinais de agravamento e tomar as medidas necessárias.

Muitas terapias estão a ser estudadas para melhorar a qualidade de vida dos doentes asmáticos, diminuindo as crises de broncoespasmo, a redução dos internamentos hospitalares, a tolerância normal ao exercício, a ausência de efeitos secundários devido ao tratamento e a prevenção da mortalidade na asma.^{1,7}

O recurso ao tratamento com medicamentos anti-inflamatórios pode, em grande medida, reverter algumas crises, no entanto, a boa resposta à farmacoterapia, muitas vezes necessita de semanas para alcançar a sua plenitude e, nalgumas situações pode mesmo, ser insuficiente. Alguns doentes, podem desenvolver inflamações crónicas que estão associadas a alterações permanentes da estrutura das vias aéreas, que não são prevenidas ou totalmente impedidas pelos tratamentos actualmente disponíveis.⁵

Assim, a asma pode associar-se a uma redução efectiva da qualidade de vida das populações e elevadas taxas de morbilidade, mortes prematuras e custos económicos elevados.^{2,8,9,10}

2.1. Epidemiologia da asma

Epidemiologia é o estudo da distribuição de factores determinantes de doenças nas populações humanas, ou seja, centra-se na frequência em que acontecem e nos factores que influenciam a sua distribuição. É uma ciência que, quando baseada na aplicação de métodos validados, permite não só caracterizar taxas, razões, proporções, riscos, mas também planear a terapêutica e a sua prevenção, contribuindo para a compreensão e controlo da doença. ¹¹

Neste contexto, a asma é encarada presentemente como um importante problema de saúde pública, afectando um largo espectro da população em todas as faixas etárias, com grande impacto na qualidade de vida dos doentes e familiares e comportando custos económicos muito elevados.

A incidência, prevalência, morbidade e até a mortalidade na asma, têm vindo a aumentar apesar dos inúmeros esforços desenvolvidos no conhecimento sobre a fisiologia da doença, no uso de meios de diagnóstico mais actuais e da existência de fármacos cada vez mais eficazes para o seu tratamento. Apesar da enorme variedade de artigos científicos publicados mundialmente, a comparação entre eles nem sempre é possível pelas dificuldades metodológicas, pois a asma não é uma patologia simples de definir e caracterizar. Torna-se essencial dimensionar este problema a nível nacional e internacional. ^{12,13}

2.1.1. A asma no mundo

A asma constitui um importante problema de saúde pública, pois trata-se de uma das doenças crónicas mais frequentes na criança e no jovem, atingindo cerca de 300 milhões de pessoas em todo o Mundo. ^{9,14} Com base nas projecções mundiais para 2025 estima-se um aumento de mais de 100 milhões de doentes asmáticos. ⁹

Segundo O'Connell E. J., a asma nos Estados Unidos da América (EUA) atinge aproximadamente 20 milhões de pessoas, sendo uma das patologias mais relevantes e com custos económicos mais elevados. A mortalidade anual apresentada pelos EUA compreende cerca de 5 000 pessoas. ^{15,16} Salienta-se o facto de 4,8 milhões de crianças serem asmáticas e de esta patologia ser o principal factor de absentismo escolar neste país. Na faixa etária dos cinco aos catorze anos tornou-se no factor primordial responsável pelo elevado número de hospitalizações e morte, entre 1980 e 1993. ⁵

Na Europa a asma apresenta-se de forma análoga, atingindo 2 a 15% da população, principalmente as crianças, transformando-se no factor primário de absentismo escolar e laboral, aumentando significativamente os custos directos e indirectos* .⁵

As perspectivas futuras relativamente à evolução da asma apontam no sentido do aumento da sua prevalência, quiçá ainda de forma mais acentuada do que se tem observado até aos dias de hoje a nível mundial e, sobretudo nos países ocidentais.¹⁷

As razões que contribuem para tal perspectiva centram-se no facto de, para além de se apresentar como uma doença crónica, a sua prevalência ter aumentado particularmente na faixa pediátrica. Outros aspectos a considerar são os factores etiológicos e de agravamento da asma. Para tal têm contribuído o aumento da concentração dos alérgenos no interior das habitações (cada vez em maior número e mais prejudiciais), bem como a poluição no interior e exterior dos edifícios, as infecções respiratórias por vírus mais agressivos, o aumento dos níveis de ozono e o aumento de agentes ocupacionais susceptíveis de desencadear ou agravar a asma.¹²

O mesmo autor revela a tendência previsível para o incremento da prevalência da asma em Portugal nos próximos anos, cujas razões apresentadas prendem-se no facto de existir uma maior incidência de factores desencadeantes, alérgenos e outros factores de risco, assim como, a expansão das sociedades urbanas e industriais. As causas genéticas, o desenvolvimento demográfico e a cronicidade da patologia são aspectos que também contribuem para o aumento da incidência da asma. Por outro lado, é necessário salientar 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 de asma.

2.1.2. A asma em Portugal

Foi na década de 90 que conhecemos os primeiros estudos sobre a asma. Incluídos em investigações internacionais, o projecto *International Study of Asthma and Allergies in*

* As consultas médicas, as idas ao serviço de urgência, os internamentos hospitalares, a medicação e os exames complementares de diagnóstico englobam-se nos custos directos. Os custos indirectos abrangem os custos sociais com a doença, isto é, os dias de faltas ao trabalho do doente ou dos pais da criança asmática e consequente quebra de produtividade, bem como os custos dependentes das despesas relacionadas com as aposentações prematuras, incapacidades temporárias e a mortalidade precoce.^{8,9}

Childhood (ISAAC) e o *European Community Respiratory Health Survey* (ECRHS) foram os primeiros contributos para o conhecimento da prevalência desta doença em Portugal.

No ISSAC participaram crianças e no ECRHS foram utilizadas amostras populacionais de adultos. O projecto ISSAC foi criado, a nível mundial, de modo a relacionar populações quanto à prevalência de patologias do foro respiratório, na faixa pediátrica e avaliar a sua variação temporal.

O ISSAC evoluiu por três fases, a Fase I teve lugar em 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 de 6 a 7 anos) e na faixa adolescente (jovens de 13 a 14 anos), em mais de 700 000 jovens provenientes de diversos países.^{9,12}

Verificou-se uma prevalência da asma em idade escolar que varia, aproximadamente, de 2% a 30%, em que Portugal ocupou uma posição intermédia. As maiores prevalências pertenceram ao Reino Unido, Nova Zelândia e Austrália, enquanto que as prevalências mais baixas ocorreram na Europa Ocidental, China e Indonésia.⁹

A Fase II do projecto ISSAC decorreu durante o ano lectivo 2000/2001, onde foram aplicados questionários de auto-preenchimento aos pais de crianças com idades compreendidas entre os 9 e os 11 anos de 40 escolas da região de Lisboa. Nesta fase, procurou estimar-se as prováveis causas etiológicas e a sua influência na alteração da prevalência e na gravidade da asma. Os resultados obtidos revelaram que a prevalência da asma activa (com sintomas) foi de 15,7% (em que aproximadamente 70% das crianças apresentava asma ligeira, 20% asma moderada e menos de 10% referia-se a asma grave).

A Fase III desenrolou-se no final de 2002, e avaliou os mesmos países e centros incluídos na Fase I, aproximadamente 1 000 000 jovens de 60 países, com o intuito de observar a evolução ao longo do tempo da prevalência das doenças alérgicas. Relativamente à Fase I (1994) verificou-se um incremento de 23% na prevalência da asma activa na faixa etária dos 13 aos 14 anos, incremento este com significado estatístico.^{9,12}

Quadro 1 – Resultados do estudo ISSAC em Portugal

Área abrangida	6/7 anos		13/14 anos	
	1995	2002	1995	2002
	Lisboa, Portimão e Madeira	Lisboa, Portimão e Madeira	Lisboa, Porto, Coimbra, Portimão e Madeira	Lisboa, Porto, Coimbra, Portimão e Madeira
Nº de escolas	207	205	84	137
Nº de inquiridos	5.036	5.375	11.427	12.312
Pieira (%)	28,2	28,1	18,2	21,8
Asma – diagnóstico médico (%)	11,0	9,4	11,8	14,7
Rinite (%)	23,8	29,1	30,2	37,1
Eczema-diagnóstico médico (%)	11,2	14,1	11,7	12,7

Fonte: Plácido J. A Asma a nível nacional e mundial: perspectivas actuais e tendências da evolução; Rev Port Clin Geral 2004; 20:583-7 (por: adaptado de referencia José Luís Plácido; A Asma a nível nacional e mundial: perspectivas actuais e tendências da evolução; Rev Port Clin Geral 2004; 20:583-7)

Relativamente ao estudo ECHRS, este envolveu indivíduos adultos entre os 20 e os 44 anos, residentes nas regiões de Coimbra e Porto, englobando 48 centros. Foi possível determinar uma prevalência global de asma de 4,5% e, tal como no projecto ISSAC, as prevalências mais elevadas tiveram lugar nos países de expressão inglesa como o Reino Unido (7,5 a 8,4%), Austrália (11,9%) e Nova Zelândia (9,0 a 11,3%).^{9,18}

Outros estudos realizados em Portugal, no âmbito do Programa Nacional de Controlo da Asma, revelam que esta afecta aproximadamente 11% da população no grupo etário dos 6-7 anos, 11,8% no grupo etário dos 13-14 anos e 5,2% da população adulta (20-44 anos). Estima-se que a asma afecte 1 em cada 15 portugueses, ou seja, cerca de 600 000 doentes.²

Estudos demográficos que essencialmente englobam dados sobre a idade, género e raça e, mais raramente, envolvem dados sobre outros condicionantes como factores genéticos e ambientais, permitiram identificar factores de risco. Os factores de risco para internamento por asma são: idade \leq 4 anos; na criança, ser do género masculino; no adulto, ser do género feminino; ser de raça negra; a gravidade da patologia; a ausência de medicação preventiva; a ausência de cuidados médicos diferenciados; a ausência de plano de tratamento da crise escrito; o não cumprimento da terapêutica instituída; história de internamentos anteriores por asma; história de internamento no último ano; três ou mais recursos ao serviço de urgência por asma no último ano, sensibilização

alergénia; tabagismo passivo; poluição atmosférica; doença psiquiátrica ou problemas psicossociais e meio socioeconómico-cultural desfavorecido.

Estes dados após analisados permitiram concluir que Portugal tem acompanhado a tendência declinante no número de óbitos por asma, verificada nos países desenvolvidos.⁹

3. Factores de risco e desencadeantes da asma

Os factores que desencadeiam o processo inflamatório, tornando as pessoas susceptíveis aos seus efeitos é uma área de investigação activa. Ainda não há uma resposta definitiva a esta questão, todavia, novas observações sugerem que a origem da asma ocorra primariamente no início da vida. A expressão desta doença é um processo complexo e interactivo, que depende da relação entre os factores do hospedeiro e as exposições ambientais, que ocorrem num momento crucial no desenvolvimento do sistema imunitário.

As diferenças raciais e étnicas são outras características que têm sido associadas a um aumento do risco para a asma, reflectindo as diferenças genéticas subjacentes com uma sobreposição significativa com as condições socioeconómicas e os factores ambientais.^{5,13}

Diversos estudos têm sido realizados no sentido de compreender os motivos e as causas pelos quais alguns indivíduos expressam a doença alérgica e outros não. Segundo Gaspar A. *et al*, na descoberta de factores de risco para a doença asmática é necessário salientar a importância de factores de risco para o aparecimento da doença, factores de risco para persistência dos sintomas ou de prognóstico e factores de risco para a gravidade da doença.⁹

Baseado em pressupostos anteriores foram também identificados vários factores de risco com interesse prognóstico para a persistência dos sintomas respiratórios, nomeadamente, história familiar de patologias alérgicas (particularmente asma), história pessoal de rinite alérgica e/ou eczema atópico, Imunoglobulina E (IgE) sérica elevada, sensibilização a aeroalergénios e a proteína de ovo, sexo masculino, início dos sintomas na segunda infância e exposição ambiental a fumo de tabaco.^{18,19}

3.1. Factores do hospedeiro

Embora a intervenção farmacológica estabelecida no tratamento da asma seja altamente eficaz no controlo dos sintomas e na melhoria da qualidade de vida, devem ser implementadas sempre que possível medidas para prevenir o desenvolvimento e os sintomas de asma, evitando ou reduzindo a exposição a factores de risco. Neste momento, poucas acções podem ser recomendadas para a prevenção da asma porque o desenvolvimento da patologia é complexo e não está totalmente compreendido. Esta área é um foco intenso de investigação, mas até que estas medidas sejam desenvolvidas, os esforços de prevenção devem centrar-se, primariamente, nos sintomas e nos ataques de asma.¹³

Existe um conjunto de factores relacionados com o hospedeiro, tais como factores genéticos, obesidade e género.

3.1.1. Genéticos

É bem reconhecido que a asma tem um componente hereditário para a sua expressão, mas a genética envolvida no seu desenvolvimento final permanece por descobrir.²⁰ Até à data, foram encontrados muitos genes envolvidos ou relacionados com a presença de asma e de algumas das suas características. O papel da genética (a procura de genes), na produção de IgE²¹, hiper-reatividade das vias aéreas, regulação disfuncional da produção de mediadores inflamatórios (como citocinas, quimiocinas e factores de crescimento), bem como a determinação da relação entre as respostas imunes dos linfócitos T *helper* 1 (Th₁) e linfócitos T *helper* 2 (Th₂), tem adequadamente captado muita atenção.²² Além disso, outros estudos têm pesquisado variações genéticas que podem determinar a resposta à terapia. A relevância dos polimorfismos nos receptores beta-adrenérgicos e nos receptores corticóides na determinação de respostas às terapias é de crescente interesse, mas a aplicação generalizada destes factores genéticos continua a não ser totalmente consensual.⁵

Através de testes genéticos, a identificação de crianças com elevado risco atópico, é de extrema importância pois permitiria a implementação de medidas de prevenção primárias como o controle ambiental, a terapêutica farmacológica adequada e o recurso a vacinas anti-alérgicas, com provável impacto na evolução posterior e em resultados a médio e longo prazo.²³

3.1.2. Obesidade

As taxas de obesidade têm aumentado paralelamente com as taxas de prevalência da asma, mas a relação é incerta. A obesidade pode ser um factor de risco* para a asma devido à produção de mediadores inflamatórios que conduzem à disfunção das vias aéreas, o que pode contribuir para aumentar o seu desenvolvimento.^{13,23}

A redução de peso em doentes obesos com asma tem demonstrado melhorar a função pulmonar, os sintomas, a morbidade e o estado de saúde.^{13,24,25,26}

3.1.3 Género

No início da vida a prevalência da asma é maior em crianças do género masculino, porém, na puberdade existe uma mudança no rácio dos géneros, onde a asma se torna predominante nas mulheres. Apesar desta constatação relacionada com o género e o estado de desenvolvimento humano, ainda não é reconhecido que estas alterações aconteçam devido às hormonas sexuais inerentes a esse processo.^{45,23,27}

3.2. Factores ambientais

O crescente impacto da asma pode estar associado a incrementos na prevalência e morbidade de outras doenças alérgicas, como rinite e eczema, não podendo ser explicado apenas por factores genéticos, o que fortifica o papel do ambiente.⁹

Os alérgenos e infecções virais respiratórias são os dois grandes factores ambientais, responsáveis pelo desenvolvimento, persistência e, possivelmente, pela gravidade da asma. É também evidente que a exposição ao alérgeno, sensibilização alérgica e as infecções respiratórias não são entidades separadas, mas funcionam de forma interactiva no eventual desenvolvimento da doença no hospedeiro susceptível.⁵

3.2.1. Alérgenos

A sensibilização ou exposição ao pó doméstico e a ácaros são factores importantes no desenvolvimento da asma em crianças. Estudos anteriores também mostraram que os animais domésticos, particularmente o cão e o gato têm sido associados ao desenvolvimento desta doença.²⁸ Contudo, dados recentes sugerem que, em algumas circunstâncias, a exposição a animais domésticos no início da vida pode, na verdade, proteger contra o desenvolvimento da asma.

* Atributo individual, ou uma determinada exposição, que está positiva ou negativamente associada com a ocorrência de uma doença servindo para prever a doença, determinar a etiologia da doença, diagnosticar a doença ou prevenir a doença.¹⁸

Outros estudos que têm avaliado a relação da asma com a exposição ao pó doméstico, ácaros e baratas evidenciam que a prevalência de sensibilização e posterior desenvolvimento da asma estão, de facto, vinculados.^{26,29,30} Além disso, a exposição a alergénios pode promover a persistência da inflamação das vias aéreas e o risco de exacerbação.^{5,31}

3.2.1.1. Alergénios interiores

Os alergénios interiores podem produzir sintomas nos asmáticos mas serem inofensivos para as pessoas que não são alérgicas.^{32,33}

Entre a grande variedade de fontes alergénias em habitações humanas existem os ácaros domésticos, animais de pêlo, baratas e fungos.¹³

Quadro 2 – Exemplos de fontes alergénias em habitações humanas

Fontes alergénias	Descrição
Ácaros domésticos	A alergia aos ácaros domésticos é um problema de saúde universal. Como os ácaros vivem e prosperam em muitos locais em toda a habitação, é difícil reduzi-los e impossível erradicá-los. ^{5,13}
Animais de pêlo	Evitar completamente alergénios de animais domésticos é impossível pois estes são omnipresentes e podem ser encontrados em muitos ambientes fora de casa (escolas, transportes públicos e outros edifícios). Embora a remoção destes animais de casa seja encorajada, mesmo após sua remoção permanente, pode demorar vários meses até que ocorra a diminuição dos níveis de alergénios e a efectividade desta ou de outras intervenções permanece por comprovar. ^{5,13}
Baratas	As medidas para evitar baratas incluem a eliminação de ambientes susceptíveis através da restrição de acesso, do controlo químico e armadilhas. No entanto, estas medidas são apenas parcialmente eficazes na remoção de alergénios residuais. ^{5,13}
Fungos	A exposição fúngica tem sido associada com as exacerbações de asma e o número de esporos de fungo pode ser reduzido pela remoção ou limpeza de objectos. Em determinados climas, os fungos podem crescer nas paredes das casas, devido à infiltração de água e humidade. Para evitar isso, os aparelhos de ar condicionado e desumidificadores reduzem a humidade para níveis inferiores a 50% e filtram muitos fungos, no entanto, o ar condicionado e o isolamento de janelas também têm sido associados com o aumento de alergénios de fungos e ácaros domésticos. ^{5,13}

3.2.1.2. Alergénios exteriores

Alergénios exteriores, como pólenes de plantas e fungos são impossíveis de evitar na sua totalidade. A exposição pode ser reduzida pelo isolamento de janelas e portas e, numa postura preventiva, alguns países utilizam vários meios de comunicação (rádio, televisão, internet, etc.) para fornecer informações sobre os níveis de alergénios exteriores.¹³

3.2.2. Infecções respiratórias

Durante a infância, alguns vírus respiratórios têm sido associados com o aparecimento ou desenvolvimento de asma. No início da vida, o vírus sincicial respiratório (VSR) e em particular, o vírus parainfluenza, causam bronquiolite que se assemelha a asma na criança.³⁴ Por outro lado, outras evidências indicam que determinadas infecções respiratórias, incluindo o sarampo e o VSR, ou repetidas infecções virais (que não sejam do tracto respiratório inferior) podem proteger contra o desenvolvimento de asma.²¹ A hipótese da higiene* da asma sugere que a exposição a infecções no início da vida influencia o desenvolvimento do sistema imunológico da criança, conduzindo a um risco reduzido de asma e de outras doenças alérgicas, no sentido de uma evolução “sem alergia”.^{5,13,34,35}

3.2.3. Outros factores que podem exacerbar a asma

Exposição ocupacional, comida e aditivos alimentares, fármacos, vacinação contra o *influenza*, stress emocional, fumo de tabaco e poluição atmosférica, são factores que têm também sido associados a um risco aumentado de desenvolvimento de asma, embora a associação não tenha sido tão claramente estabelecida como no caso dos alergénios e das infecções respiratórias.

Em adultos asmáticos, o tabagismo tem sido associado a um aumento da gravidade da asma e à diminuição da resposta aos corticosteróides inalados. O papel da poluição atmosférica no desenvolvimento da asma permanece controverso e pode estar relacionado com a sensibilização alérgica. A relação entre o aumento dos níveis de poluição e o aumento das exacerbações de asma e situações de emergência têm sido bem documentados.³⁶

* A “Hipótese da Higiene” da asma, embora controversa, levou à sugestão que as estratégias de prevenção da sensibilização alérgica se devem focar em redireccionar a resposta imune de crianças em direcção a Th1, resposta não alérgica ou na modulação das células T reguladoras, mas estas estratégias permanecem actualmente na área das hipóteses e requerem investigação mais aprofundada.¹³

3.2.3.1. Exposição ocupacional e poluição atmosférica

As exposições ocupacionais são responsáveis por um substancial aumento da incidência de asma em adultos. A identificação precoce de sensibilizadores ocupacionais e a remoção de doentes susceptíveis de qualquer exposição adicional são aspectos importantes na diminuição da asma ocupacional. Quando o doente se torna susceptível a um alergénio ocupacional, o nível de exposição necessário para induzir os sintomas pode ser extremamente baixo, e as exacerbações resultantes cada vez mais severas.^{13,26,37}

Em relação à poluição atmosférica, regra geral, qualquer material que não corresponda às quantidades fisiológicas de oxigénio, hidrogénio, dióxido de carbono e água, presentes na nossa atmosfera é considerado como poluente. A poluição atmosférica afecta principalmente: as crianças, que devido à imaturidade do seu aparelho respiratório, são mais sensíveis que os adultos; os idosos que apresentam imunidade deprimida e; os indivíduos alérgicos, asmáticos e com doença pulmonar obstrutiva crónica.

Estudos realizados mostram que existe uma estreita relação entre a asma e a intensidade de trânsito. Na atmosfera das grandes cidades, o monóxido de carbono, o monóxido de azoto e os hidrocarbonetos constituem os componentes fundamentais encontrados nos escapes dos veículos a motor. Estes poluentes irritam as vias aéreas, aumentando a reactividade brônquica, lesando os tecidos, tornando-os mais vulneráveis às infecções virais e bacterianas e modulam a resposta imune a aumentar a síntese de IgE.^{38,39}

3.2.3.2. Asma e tabagismo

Como já referido, a asma é uma doença multifactorial dependente da interacção entre factores genéticos e ambientais e, como tal, o aumento da prevalência e morbidade desta patologia pode ser parcialmente explicado pelos factores ambientais e estilo de vida da população Ocidental. Desta forma, a contribuição da exposição tabágica ambiental torna-se um factor potencialmente evitável.^{18,26}

Segundo Mário Morais de Almeida *et al*, a exposição ao fumo de tabaco representa o principal poluente no interior das habitações. A exposição involuntária de indivíduos não fumadores ao fumo de tabaco e a produtos da combustão (exposição tabágica ambiental ou tabagismo passivo) torna-se um factor que deve ser tido em conta.

O mesmo autor refere ainda que, através da combustão do tabaco são gerados mais de 4000 compostos diferentes. O monóxido de carbono é o principal constituinte da fase gasosa, enquanto que a fase de partículas possui nicotina, alcatrão e outras partículas irritantes e carcinogéneas. Os constituintes do fumo de tabaco são responsáveis pela ciliotoxicidade, com consequente retenção de muco e toxinas, pela lesão e morte das células epiteliais e pela infiltração de células inflamatórias, principalmente neutrófilos.^{18,26}

Existem diversas formas de analisar o nível de exposição tabágica, nomeadamente com recurso a questionários, através da medição de cotinina (metabolito da nicotina) no plasma, urina e saliva e ainda pela monitorização de monóxido de carbono no ar expirado.¹⁸

Actualmente, graças ao desenvolvimento de estudos e conhecimentos adquiridos, a população está cada vez mais alerta para as consequências nocivas para a saúde resultantes da exposição passiva ao fumo de tabaco. No entanto, ainda há um longo caminho a percorrer no sentido de consciencializar e sensibilizar os cidadãos, principalmente no que diz respeito às crianças e à morbilidade associada. Estas são especialmente susceptíveis a esta exposição pois apresentam um menor calibre das vias respiratórias, associado ao facto do sistema imune ainda não estar completamente desenvolvido. É de salientar que a impossibilidade das crianças exporem as suas queixas, ou de estas serem ignoradas pelos pais, bem como a condição inerente à própria criança de se ausentar por si própria de ambientes com fumo, são aspectos contribuintes para um aumento da susceptibilidade.¹⁸

Infelizmente a maior exposição ao fumo passivo decorre na gestação, no recém-nascido e na infância, etapas em que os efeitos são mais nocivos para as vias respiratórias. Desta forma, o tabagismo materno assume um papel fundamental e vários estudos revelam que o fumo de tabaco durante a gestação pode provocar, nomeadamente, atraso no crescimento uterino e baixo peso à nascença, maior número de abortos espontâneos, atraso no desenvolvimento pulmonar, modificações do sistema imunitário do feto e diminuição da função respiratória do lactente.^{18,26}

Estudos efectuados em grávidas, demonstraram que o fumo do tabaco tem sido relacionado com um incremento da produção da IgE no cordão umbilical, com o aumento da IgE sérica em descendentes de mães fumadoras, eosinofilia e aumento da

prevalência da atopia.¹⁸ Noakes *et al* verificou ainda que a exposição ao fumo de tabaco no útero aumenta a resposta neonatal de citocinas de perfil Th₂ a antígenos.^{18,40}

O interesse do reconhecimento da exposição tabágica como factor de risco para a manifestação e morbilidade da asma assenta no facto de ser potencialmente evitável. Assim, é essencial a prevenção primária que deve combinar múltiplos programas de educação e promoção de medidas dirigidas às grávidas, bem como aos pais fumadores, pois só assim terão impacto na saúde global das populações, particularmente na dos asmáticos.¹⁸

3.2.3.3. Comida e aditivos alimentares

Alergia alimentar como um factor de exacerbação para a asma é incomum e ocorre primariamente em crianças. Evitar alimentos não deve ser recomendado até que a alergia esteja claramente demonstrada, contudo, logo que esteja comprovada, evitar alimentos alergénios torna-se essencial para reduzir as exacerbações. Um exemplo são os sulfitos, substâncias responsáveis pela conservação de alimentos e fármacos, que têm frequentemente sido implicados na causa de exacerbações asmáticas severas.¹³ A reacção adversa mais comum aos sulfitos é a broncoconstrição e o broncoespasmo, mas também ocorrem outras reacções como urticária, rubor, hipotensão, náuseas e diarreia.^{38,41,42}

3.2.3.4. Fármacos

Alguns medicamentos, como a aspirina e outros anti-inflamatórios não esteróides, podem agravar a asma, causando exacerbações graves e devendo, por isso, ser evitados em doentes com história de reacção a estes agentes.¹³ A asma induzida por estes fármacos inicia-se após uma infecção viral, possuindo maior incidência em adultos do sexo feminino. Apresenta um síndrome clínico distinto que se traduz em inflamação, sinusite crónica eosinofílica com asma e por vezes, pólipos nasais. A crise asmática ocorre devido à inibição específica da enzima ciclooxigenase (COX) pelos fármacos. A COX-2 catalisa a produção de prostaglandinas que são mediadoras dos processos inflamatórios e é induzida por estímulos inflamatórios em células do epitélio brônquico, fibroblastos, macrófagos alveolares e monócitos. Se a via COX do ácido araquidónico for bloqueada pela aspirina, há formação de grandes quantidades de leucotrienos pela

via da 5-lipoxigenase, que são os maiores mediadores da asma induzida por aspirina.^{13,38,43,44,45,46,47}

3.2.3.5. Ritmos circadianos

Os mecanismos que contribuem para o agravamento da asma durante a noite não estão completamente compreendidos, mas podem ser influenciados pelos ritmos circadianos das hormonas circulantes como a epinefrina, o cortisol e a melatonina. Foi relatado um aumento destas hormonas nas vias aéreas durante a noite, o que pode reflectir uma redução dos mecanismos anti-inflamatórios endógenos.⁵

3.2.3.6. Exercício físico

A prática de exercício físico é um dos factores precipitantes mais comuns da asma brônquica. A asma induzida pelo esforço* aparece em qualquer idade, mas é mais frequente em adolescentes e jovens adultos adeptos do desporto. A broncoconstrição é causada, em parte, pelos LT (leucotrienos) D₄ libertados nas vias aéreas, sendo que várias pesquisas indicam que o LTD₄, devido ao exercício, estimula a libertação lenta de prostaglandinas broncodilatadoras, como a PG (prostaglandina) E₂ que relaxa o músculo liso brônquico e vascular.¹²

4. Mecanismos da asma

Como já referido anteriormente, a asma é uma doença inflamatória crónica das vias aéreas que envolve várias células e mediadores inflamatórios que originam alterações fisiopatológicas características. Embora os mecanismos ainda não estejam completamente esclarecidos, este padrão de inflamação está fortemente associado com a hiper-reatividade das vias aéreas e com os sintomas de asma.¹³

O estreitamento das vias aéreas é o processo comum que conduz aos sintomas e às alterações fisiológicas na asma, onde contribuem vários factores. A contracção do músculo liso das vias aéreas em resposta a vários mediadores e neurotransmissores é o mecanismo predominante que causa estreitamento das vias aéreas e é eficazmente revertido com o recurso a broncodilatadores. Devido às mudanças estruturais, o espessamento das vias aéreas (também designado de remodelação), pode ser importante na doença mais grave mas não é totalmente reversível com a terapia actual.⁵

* Para que a crise se instale é necessário que a ventilação atinja, pelo menos, 60% da ventilação máxima.

A hiper-reatividade* das vias aéreas é a anormalidade característica funcional da asma, que resulta do estreitamento das vias aéreas num doente com asma em resposta a um estímulo que seria inócuo numa pessoa normal. Por sua vez, o estreitamento das vias aéreas conduz a uma limitação variável do fluxo aéreo e aos sintomas intermitentes.⁵

4.1. Fisiopatologia

O aspecto clínico da asma é bastante variável e têm sido observados diferentes padrões celulares, mas a inflamação continua a ser uma característica consistente. A inflamação das vias aéreas na asma é persistente embora os sintomas sejam episódicos, e a relação entre a severidade da asma e a intensidade da inflamação ainda não é consensual. A inflamação afecta a totalidade das vias aéreas, incluindo, na maioria dos doentes, o tracto respiratório superior e o nariz, mas os seus efeitos fisiológicos são mais acentuados nos brônquios. O padrão de inflamação nas vias aéreas parece ser semelhante em todas as formas clínicas de asma, quer na alérgica, na não-induzida, ou na induzida por aspirina, e em todas as idades.¹³

A reacção pulmonar a antigénios em indivíduos sensíveis pode ser caracterizada como uma resposta imediata isolada, tardia isolada ou uma associação de ambas as respostas. Na resposta imediata, os doentes apresentam broncoconstrição que, geralmente, decorre poucos minutos após contactar com o estímulo desencadeante e tem um pico 2 horas após a exposição ao alergénio. Em aproximadamente 60% dos indivíduos, essa broncoconstrição também ocorre de 3 a 7 horas depois (durando aproximadamente 24 horas), caracterizando a resposta asmática tardia, e que parece ter a responsabilidade pela hiper-reatividade brônquica e pela inflamação eosinofílica das vias aéreas.

* A contracção excessiva do músculo liso das vias aéreas pode resultar do aumento do volume e/ou da contractilidade do músculo liso das vias aéreas. A diminuição da contracção das vias aéreas, como resultado de processos inflamatórios nas paredes das vias aéreas, pode conduzir à redução excessiva das vias aéreas bem como a uma perda da capacidade contráctil máxima, encontrada nas vias aéreas normais, quando substâncias broncoconstritoras são inaladas.

O espessamento da parede das vias aéreas por edema e alterações estruturais amplifica o estreitamento das vias aéreas devido à contracção do músculo liso das vias aéreas. Os nervos sensoriais podem ser sensibilizados por uma inflamação conduzindo à broncoconstrição exagerada em resposta a estímulos sensoriais.⁵

4.1.1. Células inflamatórias

O padrão característico de inflamação encontrado nas patologias alérgicas é observado na asma através da detecção de mastócitos activados, elevado número de eosinófilos activados e elevado número de receptores de células T *natural killer* e linfócitos T *helper* ₂ (Th₂) que, ao libertarem mediadores, contribuem para os sintomas.¹³

Quadro 3 – Células inflamatórias nas vias respiratórias de doentes asmáticos

Células inflamatórias	Descrição
Mastócitos	A activação de mastócitos da mucosa liberta mediadores broncoconstritores (histamina, cisteinil-leucotrienos, prostaglandinas D ₂). Estas células são activadas por alérgenos através de receptores IgE de elevada afinidade, bem como por estímulos osmóticos (responsáveis por broncoconstrição induzida pelo exercício). O aumento do número de mastócitos no músculo liso das vias aéreas também pode estar ligada à hiper-reatividade das vias aéreas. ^{5,13,48,49,50}
Eosinófilos	Eosinófilos presentes em elevado número nas vias aéreas produzem leucotrienos e expressam uma ampla variedade de citocinas pró-inflamatórias, que podem danificar as células epiteliais das vias aéreas. Também podem desempenhar um papel na libertação de factores de crescimento e na remodelação das vias respiratórias. ^{5,13,51}
Linfócitos T	Os linfócitos T apresentam duas sub-populações, células Th ₁ e células Th ₂ , com distintos perfis de mediadores inflamatórios e efeitos na função respiratória. Linfócitos T presentes em elevado número nas vias respiratórias libertam citocinas específicas, que incluem IL-4, IL-5, IL-9 e IL-13, que causam a inflamação eosinofílica e a produção de IgE pelos linfócitos B. Um aumento da actividade celular da Th ₂ pode ser devido em parte a uma redução das células T reguladoras que normalmente inibem as células Th ₂ , bem como um aumento na actividade das células <i>natural killer</i> (NK) que libertam grandes quantidades de células Th ₁ e citocinas Th ₂ . ^{5,13,52,53,54}
Células dendríticas	Estas células funcionam como as principais apresentadoras de antígenos que interagem com os alérgenos da superfície das vias aéreas. Em seguida, migram para os nódulos linfáticos regionais para interagir com a regulação das células T e, finalmente, para estimular a produção de células Th ₂ , a partir de células T. ^{5,13}
Macrófagos	Os macrófagos são as células mais numerosas nas vias aéreas e também podem ser activados por alérgenos através de receptores de IgE de baixa afinidade, libertando mediadores inflamatórios e citocinas que amplificam a resposta inflamatória. ^{5,13,55}
Neutrófilos	O número de neutrófilos está aumentado nas vias respiratórias e na expectoração de doentes com asma grave, durante exacerbações agudas e na

	<p>presença de fumo de tabaco, mas o papel fisiopatológico destas células é incerto e podem ser responsáveis pela falta de resposta à terapia com glucocorticóides. A regulação do recrutamento de neutrófilos, activação e alteração da função pulmonar ainda se encontra em estudo, mas o leucotrieno B₄ parece contribuir para estes processos.^{5,56,57}</p>
--	---

4.1.2. Células estruturais das vias aéreas envolvidas na patogénese da asma

As células estruturais das vias aéreas também possuem um papel relevante na patogénese da asma, contribuindo para a inflamação que lhe é característica. No quadro seguinte são evidenciadas algumas destas células, bem como as suas principais propriedades.

Quadro 4 – Células estruturais das vias aéreas envolvidas na patogénese da asma

Células estruturais	Descrição
Células epiteliais	Células de revestimento das vias aéreas profundamente envolvidas na asma. A geração de mediadores inflamatórios, recrutamento e activação de células inflamatórias, assim como a infecção por vírus respiratórios podem fazer com que as células epiteliais produzam mais mediadores inflamatórios para lesar o próprio epitélio, libertando citocinas, quimiocinas e mediadores lipídicos. O processo de reparação, após lesão do epitélio, pode ser anormal, promovendo as lesões obstrutivas que ocorrem na asma. ^{5,13}
Células de músculo liso	O músculo liso das vias aéreas não é apenas um alvo para a resposta à asma (submetendo-se a contracção para produzir a obstrução do fluxo de ar), mas contribui também através da produção da sua própria família de mediadores pró-inflamatórios. Como consequência da inflamação das vias aéreas e da formação de factores de crescimento, as células do músculo liso podem submeter-se a proliferação, activação, contracção e hipertrofia, eventos que parecem influenciar a disfunção das vias aéreas na asma. ^{5,58}
Células endoteliais	As células endoteliais da circulação brônquica desempenham a função de recrutar células inflamatórias presentes na circulação para as vias respiratórias. ¹³
Fibroblastos e miofibroblastos	Produzem componentes do tecido conjuntivo, como o colagénio e proteoglicanos, que estão envolvidos na remodelação das vias respiratórias. ¹³
Células nervosas	Os nervos colinérgicos podem ser activados por estímulos reflexos nas vias aéreas que causam broncoconstrição e secreção de muco. Os nervos sensoriais que podem ser sensibilizados por estímulos inflamatórios (neurotrofinas), causam alterações reflexas e sintomas, tais como, tosse e aperto torácico e podem libertar neuropéptidos inflamatórios. ¹³

4.1.3. Principais mediadores inflamatórios envolvidos na patogénese da asma

Cerca de 100 mediadores são reconhecidos por estarem envolvidos na asma e na complexa resposta inflamatória nas vias aéreas.¹³ As quimiocinas são importantes no recrutamento de células inflamatórias nas vias aéreas e são principalmente expressas nas células epiteliais das vias respiratórias. Há uma crescente valorização no papel que esta família de mediadores tem na orquestração da lesão, na reparação e em muitos aspectos da asma.⁵

As investigações científicas mais recentes têm-se centrado no desenvolvimento dos processos inflamatórios na asma através de terapias destinadas a interromper esses processos. Alguns investigadores têm obtido resultados promissores, como é o caso do desenvolvimento de modificadores de leucotrienos e da terapia do anticorpo monoclonal anti-IgE. Outros estudos, como os dirigidos às citocinas IL-4 ou IL-5, ressaltam a relevância de múltiplos factores que regulam a inflamação na asma e na redundância dos processos. Todos estes estudos clínicos também indicam que os fenótipos de asma existem, e estes fenótipos podem ter padrões de inflamação muito específicos que requerem diferentes abordagens de tratamento. Os resultados actuais centram-se na investigação de novas terapias direccionadas para citocinas, quimiocinas e células inflamatórias a montante do processo inflamatório.⁵

Quadro 5 – Principais mediadores inflamatórios na asma

Mediadores inflamatórios	Descrição
Quimiocinas	São importantes no recrutamento de células inflamatórias nas vias aéreas e são expressas principalmente nas células epiteliais das vias aéreas. ^{5,13,54}
Cisteinil-leucotrienos	São potentes broncoconstritores derivados principalmente de mastócitos. Eles são os únicos mediadores cuja inibição foi especificamente associada com uma melhoria na função pulmonar e sintomas da asma. Estudos recentes mostraram também que o leucotrieno B ₄ pode contribuir para o processo inflamatório por recrutamento de neutrófilos. ^{5,59}
Citocinas	Citocinas são glicoproteínas que são sintetizadas e secretadas por múltiplas células, que se ligam a receptores específicos e regulam a activação, proliferação e diferenciação do sistema imune, bem como de células não imunes. ⁶⁰
Histamina	É libertada pelos mastócitos e contribui para a broncoconstrição e para a resposta inflamatória. ¹³
Monóxido de Azoto	É um potente vasodilatador produzido principalmente a partir da acção da óxido nítrico sintase nas células epiteliais das vias respiratórias. Medições das fracções

	do ar exalado (FENO) podem ser úteis para monitorizar a resposta ao tratamento da asma por causa da suposta associação entre FENO e a presença de inflamação na asma. ^{5,61,62}
Prostaglandina D₂	É um broncoconstritor derivado predominantemente dos mastócitos e está envolvido no recrutamento de células Th2 para as vias aéreas. ¹³
Imunoglobulina E	É o anticorpo responsável pela activação de reacções alérgicas sendo importante no desenvolvimento e persistência da inflamação. A IgE adere à superfície da célula através de um receptor específico de elevada afinidade. Os mastócitos têm em número elevado de receptores IgE e estes, quando activados pela interacção com o antigene, libertam uma ampla variedade de mediadores que iniciam o broncoespasmo agudo e também libertam citocinas pró-inflamatórias para perpetuar a inflamação das vias aéreas subjacente. O desenvolvimento de anticorpos monoclonais contra IgE mostrou que a redução de IgE é eficaz no tratamento da asma, logo estas observações clínicas* corroboram a importância da IgE na asma. ^{5,13,63,64,65}

* Segundo Morais *et al*, a capacidade de gerar elevadas quantidades de IgE específica relativamente à exposição aos alérgenos é apresentada como factor de risco *major* face ao desenvolvimento da asma brônquica e foi demonstrada a relação entre níveis elevados de IgE total e a persistência dos sintomas. Assim, a detecção da sensibilização alérgica é essencial para um diagnóstico precoce da asma e os testes cutâneos percutâneos (prick) ⁶⁰ apresentam-se como um meio auxiliar de diagnóstico mais viável para a detecção de IgE específica, devendo constituir a abordagem inicial de despiste de sensibilização. Nestes testes são pesquisadas as reacções alérgicas face a vários extractos alérgenos, nomeadamente aeroalérgenos (ácaros do pó, misturas de pólenes, misturas de fungos, cão, gato e baratas) e alérgenos alimentares (como proteínas de leite de vaca, ovo, peixe e trigo). ²³

Capítulo II – Diagnóstico e Classificação

Diagnosticar a asma é apenas o primeiro passo na redução dos sintomas, das limitações funcionais, do comprometimento da qualidade de vida e das reacções adversas associadas à doença. O objectivo final do tratamento é permitir ao doente viver sem manifestações de asma e, uma avaliação inicial da gravidade da doença permite uma estimativa do tipo e intensidade da terapia adequada. A capacidade de resposta à farmacoterapia da asma é variável e, portanto, para alcançar os objectivos, deve-se efectuar uma avaliação de acompanhamento do doente e o tratamento deve ser ajustado em conformidade.

1. Diagnóstico Clínico

O diagnóstico correcto da asma é essencial quando se pretende administrar um fármaco adequado. No entanto, os sintomas de asma podem ser intermitentes e o seu significado ignorado pelos doentes e médicos, ou, serem inespecíficos, originando diagnósticos incorrectos (por exemplo, pieira, bronquite, DPCO, ou falta de ar na velhice). Isto é particularmente verificado no caso das crianças, onde diagnósticos incorrectos incluem diversas formas de bronquite que podem conduzir a um tratamento inadequado.¹³

O diagnóstico da asma baseia-se em cinco factores de extrema importância, os quais necessitam de atenta avaliação. Eles são: a **história clínica do doente**, em que se verifica a presença de sintomas e suas características, assim como a sua relação com a exposição a factores de risco; o **exame físico**, em que são analisados os sinais de obstrução brônquica; a **avaliação da função respiratória**, em que há comprovação de obstrução brônquica e da sua reversibilidade, bem como da presença de hiper-actividade brônquica e da limitação variável do fluxo aéreo; a **avaliação da atopia** e; a **exclusão de situações que se podem confundir com asma.**²

1.1. História clínica do doente

O diagnóstico clínico de asma é frequentemente solicitado quando, na história clínica do doente, se verifica a presença de sintomas (ver anexo 1) como: tosse com predomínio nocturno; pieira; dispneia episódica e aperto torácico recorrentes.⁶⁶ Estão frequentemente associados à presença de asma, patologias como o eczema, rinite alérgica ou história familiar de doença atópica. Sintomas episódicos após uma exposição alérgica acidental, variabilidade sazonal dos sintomas e uma história

familiar de asma ou de doença atópica são também úteis guias de diagnóstico. Outros diagnósticos a serem considerados são a tosse induzida pela enzima conversora de angiotensina, refluxo gastroesofágico, sinusite crónica e disfunção das cordas vocais.^{2,13,67}

1.2. Exame Físico

Dado que os sintomas de asma são variáveis, o exame físico do sistema respiratório pode ser normal. O tipo mais comum de descoberta física anormal é a pieira durante a auscultação, uma descoberta que confirma a presença de limitação de fluxo aéreo. Contudo, em pessoas com asma, os sibilos podem estar ausentes ou serem apenas detectados quando a pessoa exala com muita força, mesmo na presença de significativa limitação do fluxo aéreo. Ocasionalmente, nas exacerbações de asma persistente grave, os sibilos podem estar ausentes devido à redução severa do fluxo aéreo e ventilação. Contudo, doentes neste estado geralmente apresentam outros sintomas físicos reflectindo a exacerbação e a sua gravidade, tais como cianose, sonolência, dificuldade em falar, taquicardia, hiper-insuflação do tórax e uso dos músculos acessórios.¹³

Outros sinais clínicos só são susceptíveis de estarem presentes, caso os doentes sejam examinados durante os períodos sintomáticos. Características da hiper-insuflação resultam dos doentes respirarem num volume pulmonar mais elevado a fim de aumentar a retracção exterior das vias aéreas e a manutenção da permeabilidade das vias aéreas menores (que se estreitam pela combinação da contracção dos músculos lisos das vias aéreas, edema e hipersecreção de muco). A combinação da hiper-insuflação e limitação do fluxo aéreo numa exacerbação asmática aumenta significativamente o trabalho respiratório.¹³

A actividade física é uma causa importante dos sintomas de asma para a grande maioria dos doentes, e para alguns é a única causa. A broncoconstricção induzida pelo exercício físico desenvolve-se, tipicamente, dentro de 5-10 minutos após o término do exercício (raramente ocorre durante o exercício). Os doentes experimentam os sintomas típicos de asma, ou por vezes, uma tosse incómoda, que se resolve espontaneamente em 30-45 minutos. Algumas formas de exercício, como correr, são potentes desencadeantes. A broncoconstricção induzida pelo exercício pode ocorrer em qualquer condição climática,

mas é mais comum quando o doente respira o ar seco e frio e, menos comum, em climas quentes e húmidos.¹³

A rápida melhora dos sintomas após exercício e depois de inalar fármacos agonistas dos receptores β_2 -adrenérgicos, ou a sua prevenção através de pré-tratamento com a inalação dos mesmos, antes do exercício, comprova o diagnóstico de asma. Algumas crianças apresentam asma apenas induzida pelo exercício físico, sendo que neste grupo, ou quando existem dúvidas quanto ao diagnóstico, é útil avaliar durante o exercício.^{13,68}

1.3. Avaliação da função respiratória

As medições da função respiratória indicam o grau de limitação do fluxo aéreo, a sua reversibilidade e a sua variabilidade*, e auxiliam o diagnóstico e a monitorização da evolução da asma. Este conjunto de procedimentos, designados por provas de função respiratória, avaliam a capacidade de retenção do ar, assim como as capacidades inspiratória e expiratória e as trocas de oxigénio/anidrido carbónico. Embora estas provas se adequem mais para determinar o tipo e a gravidade das perturbações pulmonares do que para definir a causa concreta da doença, permitem diagnosticar a asma. As provas de função respiratória incluem a capacidade pulmonar e a velocidade de débito, a prova de débito-volume, a avaliação da força muscular e a medição da capacidade de difusão.^{33,69}

Existem vários métodos disponíveis para avaliar a limitação do fluxo aéreo, mas dois métodos ganharam ampla aceitação na sua utilização em doentes com mais de cinco anos de idade. Trata-se da espirometria, particularmente a medição do volume expiratório forçado em um segundo (FEV1) e da capacidade vital forçada (FVC), e a medição do pico de fluxo expiratório (PEF).^{13,70}

Estas medições realizam-se com um espirómetro, onde a pessoa inspira profundamente, depois expira com força e o mais rapidamente possível através de um tubo, enquanto são feitas as medições.⁶⁹

* Os termos reversibilidade e variedade referem-se a mudanças nos sintomas, acompanhadas de alterações na limitação do fluxo aéreo que ocorrem espontaneamente ou em resposta ao tratamento. O termo reversibilidade é geralmente aplicado a uma rápida melhora no FEV (PEF1), medido em minutos após a inalação de um broncodilatador de acção rápida.⁷¹ A variabilidade refere-se à melhora ou deterioração nos sintomas ou função pulmonar que ocorrem ao longo do tempo, sendo que a variabilidade pode ser experimentada ao longo de um dia, de dia para dia, de mês para mês, ou sazonalmente. A obtenção de uma história de variabilidade é um componente essencial para o diagnóstico de asma.¹³

A medição da capacidade pulmonar reflecte o grau de rigidez ou elasticidade dos pulmões e da caixa torácica. A medição do débito respiratório serve para conhecer o grau de estreitamento ou obstrução das vias aéreas e denominam-se perturbações obstrutivas.⁶⁹

1.3.1. Espirometria

A espirometria é o método recomendado para a medição do fluxo aéreo e reversibilidade, de forma a estabelecer um diagnóstico de asma. As medidas de FEV1 a FVC são realizadas durante uma manobra de expiração forçada através de um espirómetro.⁷¹ No entanto, a maioria dos doentes com asma não apresentam reversibilidade em cada avaliação, particularmente nos que estão em tratamento e, conseqüentemente o teste sofre falta de sensibilidade. A realização de repetidos testes em diferentes ocasiões são aconselháveis.¹³

A espirometria é reprodutível, mas dependente de esforço. Por isso, os doentes devem receber instruções apropriadas sobre como realizar a manobra de expiração forçada, e o maior valor de três medições deve ser registado. Têm sido demonstradas as diferenças étnicas nos valores de espirometria, sendo que devem ser estabelecidos valores preditivos de FEV1 e FCV para cada doente. O intervalo normal de valores é bastante amplo e os valores preditivos são menos fiáveis em jovens (com idade inferior a 20 anos) e em idosos (com idade superior a 70 anos), pois várias doenças pulmonares podem causar FEV1 reduzido. A relação entre o FEV1 e o FCV mostra-se uma útil avaliação da limitação do fluxo aéreo (normalmente de 0,75 até 0,80, e possivelmente superior a 0,90 em crianças). Quaisquer valores inferiores a estes sugerem limitação do fluxo aéreo.¹³

1.3.2. Medição do pico de fluxo expiratório

Os medidores de fluxo expiratório (*peak flow meter*) medem o débito mais elevado com que o ar circula nas vias aéreas durante uma expiração forçada, que também pode ser designado débito inspiratório instantâneo (PEF^{*}). Estes aparelhos têm como principais

* Um PEF estabilizado, acima dos 80% do melhor valor pessoal, sugere um bom controlo da asma. A monitorização do PEF a longo termo, pode ajudar os doentes a reconhecer os sintomas precoces de agravamento da asma (PEF inferior a 80% do melhor valor normal) antes dos sintomas surgirem. Os doentes podem actuar, de imediato, de acordo com o plano de tratamento da asma, para evitar crises graves.^{1,33}

vantagens permitir o controle das crises asmáticas com grande acessibilidade e sensibilidade.^{1,33}

Os espirómetros modernos são relativamente baratos, portáteis, de plástico e têm configuração ideal para os doentes utilizarem, diariamente, em casa, com o objectivo de controlar a limitação do fluxo aéreo. Contudo as medições do PEF não são comparáveis com outras medidas da função pulmonar como o FEV tanto em adultos como em crianças. O PEF pode subestimar o grau de limitação do fluxo aéreo, particularmente a limitação do fluxo aéreo e o agravamento do aprisionamento de gás. Como os valores de PEF obtidos com diferentes espirómetros variam e como a gama de valores previstos é muito elevada, estas medições devem ser preferencialmente comparadas com a anterior melhor medição do doente⁷² com recurso ao seu próprio espirómetro (a melhor medição anterior é usualmente obtida quando o doente é assintomático ou em tratamento adequado e serve como valor de referencia para a monitorização dos efeitos das alterações no tratamento).¹³

Figura 1 – Medidor de fluxo expiratório (peak flow meter)



Fonte: All Sport Medical [página web] Mini Wright Peak Flow Meter [acedido em 17 de Agosto de 2011]. Disponível em: <http://www.allsportmedical.co.uk/Product/ASM/Diagnostics/Mini-Wright-Peak-Flow-Meter.aspx>.

São necessárias instruções cuidadosas para medir com confiança o PEF. Normalmente esta medição é o primeiro procedimento a ter pela manhã, antes do tratamento ser administrado (quando os valores estão frequentemente perto dos valores mais baixos), e a última coisa a fazer à noite (quando os valores estão normalmente mais elevados). A amplitude é uma forma de descrever a variabilidade diurna do PEF (diferença entre o valor máximo e o mínimo durante o dia), expressa como uma percentagem do valor médio diário, e a média ao longo de 1-2 semanas. Outro método de descrever a variabilidade do PEF é através do valor mínimo obtido logo de manhã, antes da administração do fármaco broncodilatador, ao longo de uma semana. Este último

método tem sido sugerido como o melhor índice de PEF da instabilidade das vias aéreas para a prática clínica, pois, além de envolver um cálculo simples, apenas requer uma leitura por dia e correlaciona-se melhor do que qualquer outro índice com a hiper-reatividade das vias aéreas.¹³

1.4. Avaliação da atopia e a exclusão de situações que se podem confundir com asma

O termo atopia significa uma predisposição genética para determinadas reacções alérgicas pela síntese inapropriada de IgE específica para aeroalergénios ambientais inalados e é um factor de risco importante no desencadeamento da asma.³⁸

Devido à forte associação entre asma e rinite alérgica, a presença de alergias, das doenças alérgicas e particularmente da rinite alérgica, aumenta a probabilidade de um diagnóstico de asma em doentes com sintomas respiratórios. Além disso, a presença de alergia em doentes com asma (identificado pelo teste cutâneo ou pela medição de IgE específica em soro) pode ajudar a identificar factores de risco que causam sintomas de asma. A provocação deliberada das vias aéreas com um alergénio suspeito ou agente sensibilizante pode ser útil no contexto ocupacional, mas não é rotineiramente recomendada (requer uma experiência considerável e pode causar broncoespasmo, colocando o doente em risco de vida).¹³

Os testes cutâneos com alergénios representam a primeira ferramenta de diagnóstico para a determinação do estado alérgico. Eles são simples e rápidos de executar, têm um baixo custo e elevada sensibilidade. No entanto, quando erradamente executados, os testes cutâneos podem conduzir a resultados falsamente positivos ou negativos. A medição de IgE específica no soro não ultrapassa a confiabilidade dos resultados dos testes cutâneos e é mais cara. A principal limitação dos métodos de avaliação do estado alérgico é que um teste positivo não significa necessariamente que a doença é alérgica na sua natureza ou que está provocando asma, pois alguns indivíduos têm anticorpos IgE específicos, sem quaisquer sintomas e podem não estar casualmente envolvidos. A exposição relevante e a sua relação com os sintomas devem ser confirmados pela história do doente.¹³

2. Classificação da Gravidade da Asma

Muitas tentativas têm sido efectuadas para classificar a asma de acordo com a sua etiologia, em especial no que respeita a agentes sensibilizadores ambientais. Contudo, tal classificação é limitada pela existência de doentes em que nenhuma causa ambiental é identificada. Não obstante, um esforço para identificar uma causa ambiental para a asma (asma ocupacional) deve ser parte da avaliação inicial, de forma a permitir o uso de estratégias de evasão na manutenção da asma.¹³

A asma possui vários graus ou “degraus” de gravidade, conforme a intensidade e frequência dos sintomas e a necessidade de recurso a fármacos. Desta forma, quanto ao grau de gravidade, considera-se:

- Grau 1 – Asma intermitente: quando os sintomas surgem menos de uma vez por semana, ou o doente acorda com os sintomas duas ou menos vezes por mês, permanecendo assintomático entre os períodos com sintomas;
- Grau 2 – Asma persistente ligeira: quando os sintomas aparecem uma ou mais vezes por semana, mas menos de uma vez por dia. O doente acorda com os sintomas durante a noite mais de duas vezes por mês;
- Grau 3 – Asma persistente moderada: quando os sintomas são diários. O doente acorda com os sintomas durante a noite mais de uma vez por semana e necessita de utilizar diariamente fármacos agonistas β_2 . As crises afectam a sua actividade diária habitual;
- Grau 4: Asma persistente grave: quando os sintomas são permanentes. O doente acorda frequentemente com os sintomas durante a noite e a sua actividade diária encontra-se limitada.

A presença de uma das características de gravidade é motivo suficiente para colocar o doente num grau de gravidade. Ao longo do tempo, um doente pode variar de grau de gravidade, sendo essencial o ajuste do tratamento em função da nova situação.²

A classificação da asma por gravidade é útil quando são tomadas decisões sobre a gestão da avaliação inicial do doente. É importante reconhecer, no entanto, que a severidade da asma envolve tanto a gravidade da doença subjacente como a sua resposta ao tratamento.

Assim, a asma pode apresentar-se com sintomas graves e obstrução do fluxo respiratório e ser classificada como persistente grave na apresentação inicial, mas responder completamente ao tratamento e ser então classificada como asma persistente moderada. Além disso, a gravidade não é uma característica invariável da asma em doentes asmáticos, mas pode sofrer alterações ao longo de meses ou anos.¹³

3. Diagnósticos diferenciais

O diagnóstico diferencial em doentes com suspeita de asma difere entre os diferentes grupos etários: crianças; jovens; adultos (gravidez) e; idosos.

3.1. Asma e infância

O diagnóstico de asma na infância é um desafio e tem que basear-se principalmente na avaliação clínica, na avaliação dos sintomas e nas descobertas físicas.

A pieira episódica e a tosse são muito comuns, mesmo em crianças que não têm asma e, em especial naquelas com idade inferior a 3 anos. Três categorias de sibilância são descritas em crianças com idade inferior a cinco anos:

- Sibilância recorrente precoce: que muitas vezes é superada nos primeiros três anos. Esta é frequentemente associada com prematuridade e tabagismo dos pais.
- Sibilância persistente precoce (antes dos três anos): estas crianças normalmente têm episódios recorrentes de pieira associados com infecções respiratórias virais agudas, não têm evidência de atopia e, ao contrário das crianças na próxima categoria de asma/sibilância tardia, não tem história familiar de atopia. Os sintomas normalmente persistem até à idade escolar e ainda estão presentes até aos 12 anos em grande parte das crianças. A causa do episódio é geralmente o vírus sincicial respiratório em crianças com menos de 2 anos de idade, enquanto que outros vírus predominam nas crianças mais velhas em idade pré-escolar.
- Início tardio de asma/sibilância: estas crianças têm asma que muitas vezes persiste durante toda a infância e durante a sua vida adulta. Tipicamente tem uma natureza atópica, muitas vezes com eczema, e a patologia das vias aéreas é característica da asma.^{73,74}

As seguintes categorias de sintomas são altamente sugestivas de um diagnóstico de asma: episódios frequentes de pieira (mais de uma vez por mês); tosse induzida por

actividade ou pieira; tosse nocturna em períodos sem infecções virais; ausência de variação sazonal na pieira e sintomas que persistem após 3 anos de idade.

De notar que um índice clínico simples com base na presença de pieira antes dos 3 anos de idade e a presença de um importante factor de risco (história parental de asma ou eczema) ou dois ou três factores de risco menores (eosinofilia, gripe sem sibilância e rinite alérgica) têm sido estudados para prever a presença de asma na infância tardia.⁷³

Outras causas alternativas de sibilância devem ser consideradas e excluídas, a saber:

- Rino-sinusite crónica;
- Refluxo gastroesofágico;
- Infecções virais recorrentes do tracto respiratório;
- Fibrose cística;
- Tuberculose;
- Displasia broncopulmonar;
- Malformações congénitas que causam estreitamento das vias aéreas;
- Aspiração de corpo estranho;
- Deficiência imunológica;
- Doença cardíaca congénita.

O início neonatal de sintomas (falta de ar), sintomas associados a vómitos ou sinais cardiovasculares ou pulmonares sugerem um diagnóstico alternativo e indicam a necessidade de novas investigações.

Um método útil para confirmar o diagnóstico de asma em crianças com idade inferior a 5 anos é um processo de tratamento com fármacos broncodilatadores de curta duração de acção e glucocorticóides inalados. Verificou-se acentuada melhoria clínica durante o tratamento e agravamento da patologia quando o tratamento termina. O uso da espirometria e de outras medidas recomendadas para crianças mais velhas e adultos, tais como a resposta das vias aéreas e os marcadores da inflamação das vias aéreas, são difíceis de utilizar e exigem diversos equipamentos complexos que se tornam impróprios para uso rotineiro.⁷⁵ Contudo, crianças de 4 ou 5 anos de idade podem ser ensinadas a utilizar um medidor de PEF mas para assegurar fiabilidade, a supervisão dos pais é fundamental.^{13,76}

3.2. Asma no jovem e no adulto

Para confirmar o diagnóstico, o contributo da história médica e a realização de um exame físico, juntamente com a demonstração de obstrução de fluxo de ar variável e reversível (preferencialmente por espirometria) são factores importantes.

Neste contexto, as seguintes categorias de diagnósticos alternativos devem ser consideradas:

- Síndrome de hiperventilação e ataques de pânico;
- Obstrução das vias aéreas superiores e inalação de corpos estranhos;
- Disfunção das cordas vocais;
- Outras formas de doença pulmonar obstrutiva, como a DPCO;
- Formas não obstrutivas de doença pulmonar (doença parenquimal pulmonar difusa);
- Causas não respiratórias dos sintomas (falência ventricular esquerda).¹³

Como a asma é uma doença comum, ela pode encontrar-se em associação com qualquer uma das patologias acima referidas o que dificulta o diagnóstico, bem como a avaliação da gravidade e controlo. Isto é particularmente verificado quando a asma está associada com hiperventilação, disfunção das cordas vocais ou DPCO. Cuidadosa avaliação e tratamento de ambas as patologias (asma e a comorbilidade) é muitas vezes necessária para estabelecer a contribuição de cada um dos sintomas do doente.¹³

3.3. Asma e gravidez

As medidas para prevenir a asma devem centrar-se na prevenção da sensibilização alérgica, ou na prevenção do desenvolvimento de asma em pessoas susceptíveis.⁷⁷ À excepção de evitar a exposição ao tabaco tanto no útero como após o nascimento, não existe nenhuma intervenção amplamente comprovada que possa prevenir o desenvolvimento de asma em grávidas.

Não existem actualmente dados suficientes sobre as doses críticas e o tempo de exposição a alérgenos que permitam intervir neste processo, e não estão identificadas estratégias que possam ser recomendadas para prevenir a sensibilização alérgica pré-natal.

O papel da dieta, particularmente na amamentação, em relação ao desenvolvimento da asma tem sido extensamente estudada e, em geral, crianças alimentadas com formas de leite de vaca ou proteínas de soja quando comparadas com o leite materno, têm maior incidência de doenças alérgicas na infância.⁷⁸ A amamentação exclusiva durante os primeiros meses após o nascimento está associada a menores taxas de asma durante a infância.

A exposição ao fumo do tabaco tanto na gravidez como no pós-natal está associada a efeitos nocivos mensuráveis, incluindo os efeitos sobre o desenvolvimento pulmonar⁷⁹ e o maior risco de desenvolvimento de doenças atópicas. Embora exista pouca evidência que o tabagismo materno, durante a gravidez, tenha um efeito na sensibilização alérgica, o tabagismo passivo aumenta o risco de sensibilização alérgica em crianças. As mulheres grávidas e os pais de crianças pequenas devem ser aconselhados a não fumar.

Depois da sensibilização alérgica ocorrer, teoricamente ainda existe oportunidade para prevenir o real desenvolvimento de asma. Se os antagonistas-H1 (anti-histamínicos)⁸⁰ ou a imunoterapia específica alérgica^{81,82} podem prevenir o desenvolvimento de asma em crianças que tenham outras doenças atópicas permanece uma área em investigação, e estas intervenções não podem ser recomendadas para uma ampla adoção na prática clínica actualmente.¹³

Durante a gravidez, a gravidade da asma modifica-se muitas vezes, e as doentes podem exigir acompanhamento rigoroso e ajuste de medicamentos (em aproximadamente um terço das mulheres, a asma piora, noutra terço, torna-se menos grave, e no terço restante permanece inalterada.⁸³

Embora a existente preocupação com o uso de medicamentos durante a gravidez, a asma mal controlada pode ter um efeito adverso sobre o feto, resultando no aumento da mortalidade perinatal, aumento da prematuridade, e baixo peso ao nascer.^{83,84}

O prognóstico perinatal de crianças nascidas de mulheres com asma controlada durante a gravidez é comparável ao de crianças nascidas de mulheres sem asma. Por esta razão, o uso de medicamentos para obter um óptimo controlo da asma é justificado, mesmo quando a sua segurança na gravidez não foi comprovada de forma inequívoca. Relativamente aos medicamentos utilizados no tratamento da asma há pouca evidência que estes causem um aumento do risco para o feto. O uso adequado e monitorizado de teofilina, glucocorticóides inalados, β 2-agonistas e modificadores de leucotrienos

(especificamente montelucaste) não está associado a uma incidência aumentada de anormalidades fetais. No caso dos glucocorticóides inalados ficou demonstrado que podem evitar exacerbações de asma durante a gravidez.⁸⁵

Tal como noutras situações, o foco do tratamento da asma deve permanecer no controlo dos sintomas e manutenção da função pulmonar normal⁸⁶. As exacerbações agudas devem ser tratadas de forma agressiva para evitar a hipoxia fetal e o tratamento deve incluir nebulizadores de acção rápida, β 2-agonistas e oxigénio e devem ser substituídos glucocorticóides sistémicos quando necessário.

Embora todos os doentes devam ter oportunidades adequadas para discutir a segurança dos seus medicamentos, as grávidas com asma devem ser alertadas que a asma mal controlada atribui maior risco para seu bebé e a segurança dos tratamentos mais modernos para a asma deve ser salientado.

3.4. Asma no idoso

A asma não diagnosticada é uma causa frequente de sintomas respiratórios tratáveis nos idosos e a presença frequente de comorbilidades dificulta o diagnóstico. A pieira, a falta de ar e a tosse causada pela falência ventricular esquerda é, por vezes, rotulada como “asma cardíaca”, um termo enganador, cuja utilização é desaconselhada. A presença de sintomas aumentados com o exercício e à noite, pode acrescentar confusão ao diagnóstico, porque estes sintomas são compatíveis tanto com a asma como com a falência ventricular esquerda. O uso de fármacos beta-bloqueadores, mesmo por via tópica (para glaucoma) é comum nesta faixa etária. Uma cuidadosa história médica e exame físico, em combinação com um electrocardiograma e radiografia ao tórax, geralmente esclarecem a questão. Nos idosos, distinguir a asma da DPCO é particularmente difícil, e pode exigir um teste de tratamento com fármacos broncodilatadores e/ou glucocorticóides orais/inalados.

O tratamento da asma, avaliação e o controlo em idosos são complicados por vários factores: má percepção dos sintomas; a aceitação da dispneia como “normal” na velhice e; as expectativas reduzidas de mobilidade e actividade.¹³

Capítulo III – Abordagem Farmacoterapêutica na Asma

A asma pode ser controlada na maioria dos casos, todavia, uma vez que é uma doença crónica, não pode ser curada, e a realização de tratamentos impróprios transforma-se numa contribuição fundamental para o aumento da morbilidade e mortalidade da doença.³⁸

O objectivo da terapêutica na asma é melhorar a qualidade de vida do doente asmático e, para tal, existem dois tipos de fármacos: os preventivos e os sintomáticos.

Os primeiros são fármacos utilizados diariamente a longo prazo para manter a asma sob controlo clínico, principalmente através dos seus efeitos anti-inflamatórios. Estes incluem glucocorticóides inalados e sistémicos, modificadores de leucotrienos, inalação de agonistas dos receptores β 2-adrenérgicos de longa duração de acção combinados com glucocorticóides inalados, teofilina de libertação modificada, cromonas, anti-IgE e outras terapias sistémicas esteróides. Os sintomáticos são fármacos utilizados sempre que é necessário agir rapidamente e reverter a broncoconstrição e aliviar os sintomas. Estes incluem a inalação de agonistas β 2 de curta duração de acção, a inalação de antagonistas dos receptores muscarínicos, teofilina de curta duração de acção e agonistas β 2 orais de curta duração de acção.^{13,38}

1. Terapêutica actual – Medicamentos utilizados no tratamento da asma

1.1. Via de administração

O tratamento da asma em adultos pode ser administrado sob diferentes formas, nomeadamente por via inalatória, oral ou parenteral (via subcutânea, intramuscular ou intravenosa). Na forma de administração por via inalatória*, utilizam-se **nebulizadores comuns** (inaladores), **nebulizadores pressurizados** (aerossóis ou bombinhas) e **sistemas de inalação de pó seco**⁸⁷, sendo que a grande vantagem destas terapias centra-se no facto de que os fármacos são entregues directamente nas vias aéreas,

* O factor determinante para a libertação de qualquer partícula, ao nível dos pulmões é o diâmetro. Partículas com mais de 10 μ m depositam-se, na sua maioria, na boca e na orofaringe, ao passo que aquelas com menos de 0,5 μ m são inaladas até aos alvéolos e, posteriormente, exaladas, sem se depositarem nos pulmões. As partículas ideais possuem diâmetros compreendidos entre 1 e 5 μ m, permitindo assim a deposição do fármaco nas vias respiratórias distais. Existem outros factores, além do diâmetro das partículas inaladas, que influenciam a eficácia da deposição do fármaco no local pretendido, eles são: a frequência respiratória e a suspensão da respiração, após a inalação. Estas últimas condições existem, pois, mesmo em circunstâncias ideais, só cerca de 2 a 10 % do fármaco aerossolizado é depositado nos pulmões, a restante parte é deglutida. Logo, um fármaco em aerossol para produzir efeitos sistémicos mínimos, deve ter uma absorção mínima pelo sistema gastrointestinal ou ser imediatamente desactivado pelo metabolismo.⁴

produzindo maiores concentrações locais com significativamente menos riscos de efeitos adversos sistêmicos.¹³

Os fármacos inalatórios para a asma estão disponíveis como inaladores de dose medida pressurizados (pMDIs), MDIs accionados pela respiração, inaladores de pó seco (DPIs), e nebulizadores ou aerossóis húmidos, destacando-se, pela sua maior aceitação, os pMDIs e os DPIs. Os dispositivos inalatórios diferem na sua eficiência de entrega dos fármacos no tracto respiratório inferior, dependendo da forma do dispositivo, da formulação do medicamento, do tamanho da partícula, da velocidade da nuvem de aerossol e da facilidade com que cada dispositivo pode ser utilizado pela maioria dos doentes. A preferência dos doentes, a conveniência e a facilidade de uso pode influenciar não só a eficiência da entrega do fármaco mas também a adesão do doente ao tratamento e o controlo a longo termo.¹³

Os pMDIs requerem algum treino e habilidade para coordenar a activação do inalador e a inalação. Estes fármacos podem ser dispensados através de uma suspensão de clorofluorocarbonos (CFCs) ou como uma solução de hidrofluoroalcanos (HFAs). Para um inalador de dose medida pressurizado contendo clorofluorocarbonos, o uso de uma câmara expansora* melhora a entrega do fármaco, aumenta a deposição pulmonar e pode reduzir os efeitos adversos locais e sistêmicos⁸⁸. Contudo, a utilização destes inaladores está em desuso devido ao impacto dos clorofluorocarbonos sobre a camada de ozono, e estão a ser substituídos por dispositivos contendo hidrofluoroalcanos.

Estes podem ser usados pelos doentes com asma de qualquer grau de gravidade, inclusive durante as exacerbações. Os aerossóis activados pela respiração podem ser úteis em doentes que tenham dificuldade em utilizar o inalador de dose medida cujo mecanismo é “pressionar e respirar”.¹³

Os inaladores de pó seco são geralmente fáceis de usar, mas, nestes inaladores, o fármaco apresenta-se sob a forma de cápsula, contendo lactose ou glicose em pó, como

* Estas câmaras têm como finalidade diminuir a incorrecta utilização dos sprays e consistem em reservatórios de plástico ou metal que armazenam em suspensão o medicamento nebulizado. A inalação através da câmara deve ser realizada logo após a inspiração única com uma válvula bucal. O tamanho da câmara é importante, pois ao aumentar a distância entre o spray e as vias aéreas, aumenta também o espaço a ser percorrido pelo aerossol, permitindo que o propelente se evapore e, limitando o tamanho de partículas de maiores dimensões. O facto de reduzir o tamanho das partículas, diminui a necessidade de coordenar com precisão a inalação com a activação do inalador. Outra vantagem destes dispositivos é que a sua administração pode ser realizada por máscara facial a crianças ou doentes idosos, permitindo atingir maior eficácia e maior deposição pulmonar, com menos efeitos secundários.^{4,38}

excipiente. Estes são activados pela respiração, eliminando a necessidade de sincronizar a inalação com o disparo, apresentando como principais vantagens a facilidade de uso e transporte. O pó possui maior estabilidade que as soluções, contudo é mais difícil obter partículas finas devido à tendência para adesão e coesão, diminuindo a eficácia do aerossol. Uma importante desvantagem destes dispositivos centra-se na necessidade de uma taxa de fluxo inspiratório mínimo, para suspender o pó em quantidade suficiente, que pode ser difícil de executar para alguns doentes. Em casos específicos como o das crianças e idosos, que não podem gerar fluxos de ar satisfatórios para o aparelho funcionar correctamente, estes dispositivos não devem ser utilizados. O pó seco, contido nestes inaladores, também pode causar irritação quando inalado e o seu armazenamento deve ser realizado com cuidado, pois, grandes variações de temperatura podem afectar o seu desempenho.^{4,13,38}

A terapia inalatória é o centro do tratamento da asma em crianças de todas as idades. Quase todas as crianças podem ser ensinadas a usar efectivamente a terapia inalatória, contudo, diferentes faixas etárias requerem diferentes inaladores para a terapia ser eficaz, de modo a que a escolha do inalador deve ser individualizada. Além disso, a escolha do dispositivo de inalação deve ter em consideração a eficácia da administração do fármaco, o custo, a segurança, a facilidade de utilização, a conveniência e a documentação do seu uso em doentes da faixa etária em questão^{89,90}. Geralmente, um pMDI com câmara expansora é o mais indicado pela maior comodidade, deposição pulmonar mais eficaz, menores efeitos adversos secundários e baixo custo. Por outro lado, os nebulizadores têm dosagens imprecisas, são caros, demorados de utilizar e de cuidar e requerem manutenção, estando principalmente reservados para crianças que não podem utilizar outros dispositivos de inalação.¹³

1.2. Fármacos preventivos

A asma é uma doença caracterizada por uma componente inflamatória significativa que contribui para a persistência de sintomas e, se não for tratada, pode determinar alterações irreversíveis das funções das vias aéreas.

Os fármacos para controlo da asma em crianças incluem glucocorticóides inalados e sistémicos, inibidores da síntese de leucotrieno e antagonistas do receptor de leucotrieno, agonistas dos receptores β 2-adrenérgicos inalados de longa duração de

acção, teofilina, cromonas e agonistas β_2 orais de longa duração de acção,¹³ sendo que nos adultos se utiliza adicionalmente fármacos anti-IgE e glucocorticóides sistémicos.

O tratamento precoce com glucocorticóides, por via inalatória, facilita o controlo rápido dos sintomas e previne a deterioração da função pulmonar. O recurso a estes fármacos como anti-inflamatórios é recomendado para todos os doentes, excepto em situações de asma com acessos intermitentes muito espaçados.⁹¹

Os glucocorticóides sistémicos estão reservados para o tratamento das exacerbações agudas e na asma crónica e grave, pois estes apresentam efeitos adversos preocupantes por administração sistémica, embora o tratamento por períodos curtos (5 a 10 dias) cause, proporcionalmente, pouca toxicidade dependente da dose.⁴

Nos últimos anos ocorreram progressos no desenvolvimento de agentes que modulam a síntese ou acção dos leucotrienos. A sua utilização na prática clínica é direccionada para a asma induzida pelo esforço e ar frio, asma induzida por aspirina e na prevenção e controlo da asma leve persistente. Os efeitos dos inibidores de leucotrienos em asmáticos incluem também a broncodilatação aguda, a melhora nas provas funcionais pulmonares, a redução dos sintomas diurnos e nocturnos, com melhora na qualidade de vida.⁹²

Os fármacos mais eficazes para produzir o relaxamento do músculo liso das vias respiratórias e reverter a broncoconstrição são os agonistas dos receptores β_2 -adrenérgicos. Estes podem ser administrados por via inalatória (preferencial) e por via oral. No entanto, embora alguns estudos tenham demonstrado que a estimulação dos receptores β_2 -adrenérgicos inibe a libertação dos mediadores inflamatórios pelos mastócitos, a administração prolongada de agonistas dos receptores β_2 -adrenérgicos, quer seja por via oral ou inalação, não atenua a hiper-reatividade brônquica, logo outras abordagens para o tratamento dos sintomas crónicos são preferidas.⁴

A teofilina (metilxantina) tem uma eficácia comprovada como broncodilatador na asma e é um dos fármacos menos dispendiosos utilizados nesta terapêutica. Foi considerada como a primeira opção terapêutica, no entanto, actualmente está relegada para um papel menos proeminente, devido aos benefícios modestos que produz, pela sua estreita faixa terapêutica e pela necessidade de monitorizar os seus níveis plasmáticos.⁴

Inicialmente a cromolina foi utilizada de forma profilática, no entanto o seu valor terapêutico foi reavaliado e actualmente é um fármaco (tal como o nedocromil) de

primeira opção no tratamento da asma leve a moderada, com a finalidade de evitar as crises asmáticas.⁴

Desde que a IgE foi identificada como o anticorpo responsável pela reacção alérgica do tipo I, a redução dos seus níveis passou a ser um importante alvo para o tratamento das doenças alérgicas, nomeadamente na asma. Com o desenvolvimento de técnicas para produzir anticorpos monoclonais, desenvolveu-se um anticorpo monoclonal anti-IgE que reconhece o mesmo sítio de ligação do receptor de alta afinidade da IgE livre (porção Fc específica), bloqueando-o e prevenindo a libertação de mediadores inflamatórios por mastócitos e basófilos.

1.2.1. Glucocorticóides

Vários estudos têm demonstrado a eficácia da utilização de glucocorticóides na redução dos sintomas de asma, melhorando a qualidade de vida, melhorando a função pulmonar, reduzindo a hiper-reatividade⁹³ das vias aéreas, controlando a inflamação das vias respiratórias, reduzindo a frequência e a severidade das exacerbações⁹⁴ e reduzindo a mortalidade por asma^{13,95}. Os glucocorticoides são utilizados profilaticamente quando os agonistas β 2 são utilizados mais do que uma vez por dia.⁴

1.2.1.1. Inalação de glucocorticóides

Existem vários glucocorticóides para o tratamento por inalação: o propionato de beclometasona, budesonida e o propionato de fluticasona. Estas substâncias são eficazes no controlo da asma, não possuindo diferenças significativas, diferindo apenas na sua afinidade pelo receptor de glucocorticóides. A via inalatória tem como vantagem o facto de reduzir os efeitos laterais sem reduzir a eficácia. Os glucocorticoides inalados proporcionam uma melhoria nos sintomas ao fim de 24 horas e o efeito máximo é atingido após 1-2 semanas.⁴ Dado não existir um efeito broncodilatador directo, a resposta à corticoterapia por via oral ou inalatória requer um mínimo de 6 horas até que se atinja o objectivo terapêutico. Contudo, ao nível da circulação periférica, a eosinopenia é significativa ao fim de 2 horas, o que pode contribuir para efeitos na função pulmonar e acção terapêutica dentro das 4 horas que se seguem ao uso de glucocorticóides.⁹¹

A redução da resposta das vias aéreas aos alergénios e substâncias irritantes ocorre de forma gradual ao longo de vários meses.⁴ O benefício cumulativo no alívio dos

sintomas surge, normalmente, entre o 3º e o 7º dia após o início do tratamento e a suspensão destes fármacos não deve fazer-se de forma abrupta.⁹¹

Estes fármacos são eficazes no tratamento da asma pelo seu mecanismo de acção anti-inflamatório ao nível da mucosa brônquica (por inibição da formação, libertação e actividade dos mediadores da inflamação), por contribuírem para a redução do edema e da secreção de muco nas vias aéreas e por serem broncodilatadores por via indirecta, por aumento da sensibilidade dos receptores β_2 aos simpaticomiméticos.^{4,91}

Por via inalatória são usados como terapêutica de manutenção em situações de asma de grau moderado e em terapêutica complementar com fármacos agonistas dos receptores β_2 -adrenérgicos.⁹¹

Os corticosteróides usados por via inalatória têm muito menos efeitos sistémicos do que quando usados oralmente, embora os seus efeitos indutores da osteoporose e da supressão supra-renal possam surgir após a inalação de doses altas, em tratamentos prolongados.⁹¹

Os glucocorticóides inalados são usados na profilaxia da asma e, por possuírem uma acção potente, são bastante eficazes com apenas uma ou duas aplicações por dia. Na asma persistente, a maioria dos doentes pode ser tratada com glucocorticóides inalados em doses altas, sendo que os factores que influenciam uma dose eficaz são: gravidade da doença, esteróide utilizado e dispositivo usado para libertar o fármaco. Como uma parte do fármaco inalado é deglutido (fármaco deve possuir fraca absorção através da mucosa), os efeitos adversos locais e sistémicos são ainda preocupantes. Os glucocorticóides modernos possuem uma biodisponibilidade oral muito baixa, devido ao efeito da primeira passagem hepática, chegando à circulação quase exclusivamente por absorção pulmonar.

Este tipo de glucocorticóides difere em potência e biodisponibilidade, mas devido à dose-resposta relativamente baixa na asma, poucos estudos têm sido capazes de confirmar a relevância clínica destas diferenças.

A eficácia de alguns produtos varia quando administrado através de diferentes dispositivos inalatórios⁵. A maioria dos benefícios dos glucocorticóides inalados é alcançada em adultos a doses relativamente baixas, equivalentes a 400 μg de budesonida por dia⁹⁶. Aumentar as doses máximas fornece poucos benefícios em

termos de controlo da asma, mas aumenta o risco de efeitos secundários^{96,97}. Contudo, existe uma variabilidade individual acentuada na resposta a glucocorticoides inalados e devido a isto e à reconhecida fraca adesão ao tratamento com os glucocorticoides, muitos doentes vão necessitar de doses elevadas para conseguir o benefício terapêutico integral. Como o tabagismo reduz a capacidade de resposta aos glucocorticóides inalados, doses mais elevadas podem ser necessárias em doentes que fumam.

Para alcançar o controlo clínico, a terapêutica adjuvante com outra classe de controladores é preferível ao aumento da dose de glucocorticóides inalados. Há, no entanto, uma clara relação entre a dose de glucocorticoides inalados e a prevenção de exacerbações agudas severas de asma⁹⁴. Consequentemente, alguns doentes com asma persistente grave podem beneficiar de um tratamento a longo prazo com doses elevadas de glucocorticóides inalados.¹³

O dipropionato de beclometasona apresenta biodisponibilidade oral de 26%, a budesonida 11 %, enquanto que o propionato de fluticasona apresenta biodisponibilidade oral inferior a 1%. Como a disponibilidade sistémica de um fármaco correlaciona-se com a taxa de efeitos adversos, estas diferenças farmacocinéticas podem contribuir para variações no efeito farmacodinâmico.⁹⁸

Apesar dos benefícios, continuam a ocorrer efeitos adversos associados a elevadas doses de glucocorticóides inalados, nos quais se destacam: candidíase orofaríngea e disfonia. Podem existir também alterações do metabolismo ósseo, pelo que o uso desta medicação deve restringir-se à asma moderada a grave.⁹¹

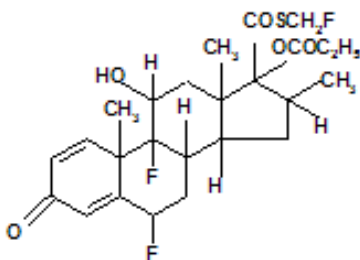
Os glucocorticoides inalados são absorvidos no pulmão, o que representa um certo grau de biodisponibilidade sistémica. O risco de efeitos adversos sistémicos pela inalação de glucocorticóides depende da dose e da potência, da biodisponibilidade sistémica, do efeito do metabolismo de primeira passagem (conversão a metabolitos inactivos) no fígado, e o tempo de meia vida do fármaco absorvido sistemicamente (no pulmão e possivelmente no intestino)⁹⁹. Consequentemente, os efeitos sistémicos diferem entre os vários glucocorticóides inalados. Vários estudos comparativos têm demonstrado que a ciclesonida, a budesonida e o propionato de fluticasona em doses equipotentes têm menos efeitos sistémicos.^{13,99}

O propionato de fluticasona é duas vezes mais potente que o dipropionato de beclometasona e três vezes mais potente que a budesonida e, devido ao extenso metabolismo hepático de primeira passagem, sua biodisponibilidade é insignificante (menor que 1%; fracamente absorvido a partir do intestino). É lipofílico, o que proporciona maior penetração e deposição no tecido pulmonar bem como maior afinidade pelos receptores de glucocorticóides, ocupando-os por tempo mais prolongado.⁴

A administração de metade da dose diária de fluticasona, em comparação com a administração da dose total de budesonida e beclometasona, melhora o calibre das vias aéreas mas, quando administrada na sua totalidade, a fluticasona apresenta maior risco de provocar rouquidão.^{4,100}

Normalmente, a função adrenal permanece na faixa normal com o propionato de fluticasona inalado. Contudo, alguns efeitos sistêmicos podem ocorrer numa pequena proporção de doentes adultos após o tratamento prolongado na dose máxima diária recomendada.^{4,101}

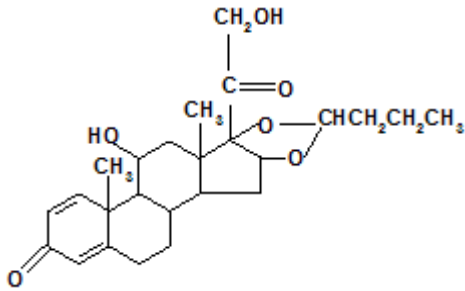
Figura 2 – Estrutura da fluticasona



Fonte: Asma Brônquica [página web]. Corticóides; [acedido em 18 de Agosto de 2011]. Disponível em: <http://www.asma-bronquica.com.br>

A budesonida é um esteróide sintético da família dos glucocorticóides com elevada acção anti-inflamatória. É utilizado para o tratamento da asma, rinite, pólipos nasais e, adicionalmente para o tratamento da Síndrome do Intestino Irritável. A budesonida apresenta um importante efeito de primeira passagem (aproximadamente 90%) e, devido a esta característica, não deve ser administrada concomitantemente com fármacos que inibam a actividade das enzimas hepáticas. No geral, esta característica garante uma baixa incidência de manifestações sistêmicas.

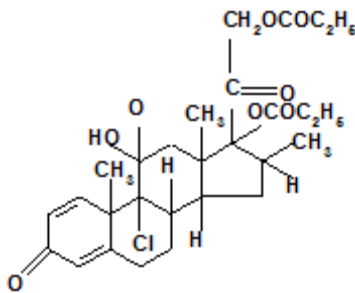
Figura 3 – Estrutura da budesonida



Fonte: Asma Brônquica [página web]. Corticóides; [acedido em 18 de Agosto de 2011]. Disponível em: <http://www.asma-bronquica.com.br>

O propionato de beclometasona é imediatamente hidrolisado em monopropionato no fígado humano e, a sua degradação é o passo que representa a maior perda de actividade biológica, sendo que este processo é mais lento quatro vezes do que com a budesonida. Os principais metabolitos da budesonida são o 6β-hidroxibudesonido e o 16α-hidroxiprednisolona cuja actividade glucocorticóide é menor que 1% da actividade da budesonida. Estes são excretados principalmente pela via renal.¹⁰²

Figura 4 – Estrutura do propionato de beclometasona



Fonte: Asma Bronquica [página web]. Corticóides; [acedido em 18 de Agosto de 2011]. Disponível em: <http://www.asma-bronquica.com.br>

A potência intrínseca da budesonida (afinidade pelo receptor de glucocorticóide) é cerca de 15 vezes maior que a da prednisolona. A budesonida apresenta uma capacidade de ligação às proteínas plasmáticas de 85-90%. O seu metabolismo é mediado principalmente pelo CYP3A, uma subfamília do citocromo P450. Após administração intravenosa, a budesonida apresenta um tempo de meia-vida plasmática de 2 a 3 horas.¹⁰²

Quadro 6 – Efeitos adversos potenciais associados à utilização de glucocorticóides inalados

Efeitos adversos	Descrição
Sistêmicos	Os efeitos secundários sistêmicos do tratamento a longo prazo com doses inaladas de glucocorticóides incluem supressão adrenal e redução da densidade mineral óssea. ^{4,102}
Candidíase orofaríngea e disfonia	Para inaladores dose medida pressurizados a prevalência destes efeitos pode ser reduzida pelo recurso a câmaras expansoras adequadas. A lavagem da boca após a inalação pode reduzir a candidíase oral. O uso de pró-fármacos que são activadas nos pulmões mas não na faringe (por exemplo, o ciclesonida), as novas formulações e os novos dispositivos que reduzem a deposição na orofaringe podem minimizar estes efeitos sem a necessidade de uma câmara expansora ou da lavagem bucal após inalação. ^{4,102}
Reabsorção óssea	Efeitos modestos, embora significativos com doses de aproximadamente 500 µg/dia. ^{4,102}
Adelgaçamento da pele	Efeito dependente da dose com propionato de beclometasona na faixa de 400-2000 µg/dia. ^{4,102}

Os glucocorticóides inalados são a terapia controladora mais eficaz nas crianças e, portanto, o tratamento recomendado para os tratamentos em todas as idades. ¹³

Em crianças com mais de cinco anos, a manutenção do tratamento com glucocorticóides inalados controla os sintomas de asma, reduz a frequência de exacerbações agudas e o número de internamentos hospitalares, melhorando a qualidade de vida, a função pulmonar e a resposta brônquica, reduzindo igualmente a broncoconstrição induzida pelo exercício físico ¹⁰³. O controlo dos sintomas e a melhoria da função pulmonar ocorre rapidamente (após 1 a 2 semanas), apesar de um tratamento mais prolongado (ao longo de meses) e, por vezes, doses mais elevadas possa ser necessárias para alcançar melhorias na hiper-reatividade ¹⁰³ das vias aéreas. Quando o tratamento com glucocorticóides é interrompido, o controlo da asma piora dentro de semanas a meses. ^{13,103}

O tratamento com glucocorticóides inalados em crianças com asma de idade igual ou inferior a cinco anos, geralmente produz feitos clínicos semelhantes aos de outras crianças mais velhas, mas as relações entre dose-resposta têm sido menos estudadas. A resposta clínica pode variar dependendo do inalador e da capacidade da criança usar o inalador correctamente. O uso de glucocorticóides inalados não induz a remissão da asma e esta volta a revelar-se quando o tratamento é interrompido. ^{13,104}

A maioria dos estudos que avaliam os efeitos sistêmicos dos glucocorticóides inalados têm sido realizados em crianças com idade superior a cinco anos.¹³

Quadro 7 – Efeitos adversos potenciais associados à utilização de glucocorticóides inalados em crianças.

Efeitos adversos	Descrição
Crescimento	Muitas crianças com asma após inalarem glucocorticóides experimentam uma redução na taxa de crescimento até ao fim dos dez anos de vida. ¹⁰⁵ Esta reduzida taxa de crescimento continua até meados da adolescência e está associada a um atraso no início da puberdade. O uso de 400 µg de budesonida por dia para controlar a asma tem menos impacto sobre o crescimento do que sobre a estrutura a nível socioeconómico. ^{13,106}
Ossos	O potencial de efeitos adversos potencialmente relevantes de glucocorticóides inalados em ossos de crianças revela-se pela osteoporose e através de fracturas. ¹³
Eixo hipotálamo-pituitário-adrenal (HPA)	Pelas diferenças existentes entre os vários glucocorticóides inalados e os dispositivos inalatórios, o tratamento diário de glucocorticóides inalados em doses inferiores a 200 µg de budesonida não está normalmente associado a uma supressão significativa do eixo HPA em crianças. Em doses mais elevadas, pequenas alterações na função do eixo HPA podem ser detectadas com métodos sensíveis e a crise adrenal tem sido relatada em crianças com doses excessivamente altas de glucocorticóides inalados. ¹³
Candidíase oral	As aftas são um problema clínico raro em crianças tratadas com glucocorticóides inalados ou sistêmicos. Este efeito colateral parece estar relacionado com o uso concomitante de antibióticos, doses diárias elevadas, frequência e o dispositivo inalatório. As câmaras expansoras e a lavagem bucal, após o uso do dispositivo, reduzem a incidência da candidíase oral. ¹³
Efeitos secundários dentais	O aumento do nível da erosão dentária relatado em crianças com asma pode ser devido a uma redução do pH oral, que pode resultar na inalação de agonistas β ₂ . ¹³

1.2.1.2. Glucocorticóides sistêmicos

A terapia com glucocorticóides (prednisolona e hidrocortisona) orais de longa duração de acção (ou seja, por períodos superiores a duas semanas) pode ser necessária para a asma persistente grave não controlada, mas o seu uso é limitado pelo risco de efeitos adversos significativos. O índice terapêutico (efeitos adversos) de glucocorticóides inalados de longa duração de acção é sempre mais favorável que no caso dos

glucocorticóides sistêmicos de longa duração de acção. ¹⁰⁷ Se os glucocorticóides orais têm que ser administrados a longo prazo, torna-se necessário ter em atenção medidas que minimizem os efeitos adversos sistêmicos. As preparações orais são preferíveis às administrações parentéricas (intramusculares ou intravenosas) para a terapia a longo prazo, devido ao seu baixo efeito mineralcorticóide, tempo de meia vida relativamente curto, e menos efeitos sobre o músculo, bem como maior flexibilidade de dosagem que permite obter a menor dose aceitável para manter o controlo da asma. ¹³

Quadro 8 – Efeitos adversos potenciais associados aos glucocorticóides sistêmicos

Efeitos adversos
<p>Os efeitos secundários sistêmicos do tratamento com glucocorticóides orais ou parentéricos de longa duração de acção incluem osteoporose, hipertensão arterial, diabetes, supressão adrenal do eixo hipotálamo-hipófise, obesidade, cataratas, glaucoma, adelgaçamento da pele que conduz a estrias cutâneas e ferimentos fáceis, e fraqueza muscular. Os doentes com asma que fazem tratamento sistémico a longo prazo com glucocorticóides devem receber tratamento preventivo para a osteoporose ^{108,109}. Embora seja raro, a supressão pelos glucocorticóides orais pode provocar insuficiência adrenal ou desmascarar uma doença de base, como a síndrome de Churg-Strauss. Cuidado e supervisão médica são recomendadas quando se considera o uso de glucocorticóides sistêmicos em doentes com asma que também sofram de tuberculose, infecções parasitárias, osteoporose, glaucoma, diabetes, depressão severa ou úlceras pépticas. Têm sido reportadas infecções virais herpéticas fatais em doentes que estão expostos a estes vírus, enquanto estão a receber glucocorticóides sistêmicos, embora em pequenas quantidades e num curto espaço de tempo. ¹³</p>

Devido aos efeitos colaterais do uso prolongado, os glucocorticóides orais em crianças com asma devem ser restritos ao tratamento das exacerbações severas agudas, quer sejam induzidas por vírus ou não. ¹³

1.2.2. Inibidores da síntese de leucotrieno e antagonistas do receptor de leucotrieno

O zafirlucaste e o montelucaste apresentam como mecanismo de acção o facto de actuarem como antagonistas dos receptores de leucotrienos, enquanto que o zileuton é um inibidor da 5-lipoxigenase que catalisa a formação de leucotrienos a partir do ácido araquidónico. ^{4,13}

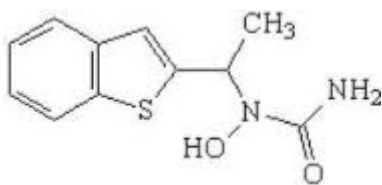
Estudos clínicos têm demonstrado que os modificadores de leucotrienos têm um efeito broncodilatador pequeno e variável, reduzindo a tosse ¹¹⁰, melhoram a função pulmonar e reduzem a inflamação das vias aéreas nas exacerbações asmáticas. ¹¹¹ Eles podem ser

utilizados como tratamento alternativo em doentes adultos com asma leve persistente,^{112,113} e doentes com asma sensível à aspirina que respondem bem aos modificadores de leucotrienos.^{13,114}

Os modificadores de leucotrienos usados como terapia adjuvante podem reduzir a dose de glucocorticóides inalados necessária em doentes com asma moderada a persistente grave,¹¹⁵ e podem melhorar o controlo da asma em doentes cuja asma não está controlada com glucocorticóides inalados.^{13,116,117,118}

O Zileuton é o inibidor, potente e selectivo, da actividade da enzima 5-lipoxigenase mais promissor estudado em humanos, ou seja, além de inibir a produção dos cisteinil-leucotrienos (cys-LT), este fármaco bloqueia a formação do leucotrieno B₄ (LTB₄) a partir do ácido araquidónico, conferindo uma vantagem teórica sobre os antagonistas dos receptores de leucotrienos. Uma dose diária oral de 800 mg diminui o broncoespasmo induzido por ar frio e seco. Na asma induzida por aspirina, múltiplas doses inibem substancialmente a excreção de LTE₄, reduzindo a sintomatologia. A dose preconizada para o Zileuton é de 600 mg, quatro vezes ao dia, fora das refeições¹¹⁹, no entanto, uma formulação de libertação controlada de zileuton permite que este fármaco seja utilizado duas vezes por dia com efeitos equivalentes ao uso standart do zileuton quatro vezes por dia.^{4,13} A prescrição de zileuton é menor comum e pode apresentar toxicidade hepática ocasional.

Figura 5 – Estrutura do Zileuton



Fonte: Daily Med [página web]. Current Medication Information; [acedido em 18 de Agosto de 2011]. Disponível em: <http://dailymed.nlm.nih.gov>

No mesmo grupo temos as substâncias que inibem a activação da 5 – lipoxigenase pelo antagonismo à proteína activadora da 5-lipoxigenase. Inibem a produção de LTB₄, e determinam uma atenuação na resposta imediata e tardia da asma por alérgenos inalados.^{4,119}

No mesmo grupo temos os antagonistas selectivos de receptores de leucotrienos, que inibem a broncoconstrição induzida pelos leucotrienos, por bloqueio da ligação ao receptor (denominado cisteinil leucotrienos 1 (cys-LT1)) dos leucotrienos derivados da cisteína (LTC₄, LTD₄, LTE₄).⁴ Estes leucotrienos são derivados de macrófagos e de eosinófilos e são responsáveis por promover a formação do edema, contracção do músculo liso e aumento da formação de muco. São úteis na asma ligeira a moderada, na induzida pelo exercício físico e na asma provocada por AINEs.

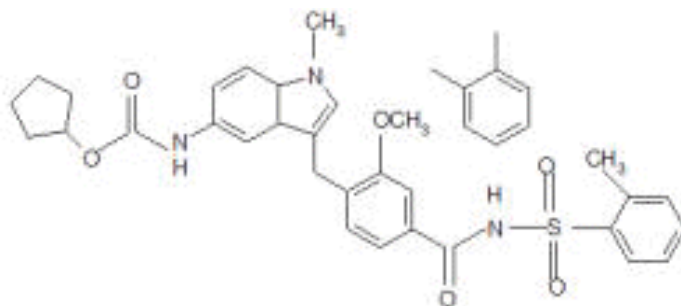
Entre os vários fármacos estudados os mais potentes e selectivos são os de segunda geração: Zafirlucaste e Montelukaste.⁴

O Montelukaste sódico inalado reduz a sensibilidade ao LTD₄ em cerca de 100 vezes, ou mais, no doente com asma, enquanto que um valor de 20 vezes é considerado um pré-requisito para adequada inibição em humanos. O montelukaste é utilizado por via oral, apresentando melhor adesão em pediatria (crianças com mais de 6 anos de idade). A sua administração é realizada uma vez por dia, geralmente à noite, na asma mais comum.

Uma dose única de 40 mg de Zafirlucaste suprime quase que totalmente a resposta imediata da asma e reduz a hiper-reatividade à histamina seis horas após a provocação.

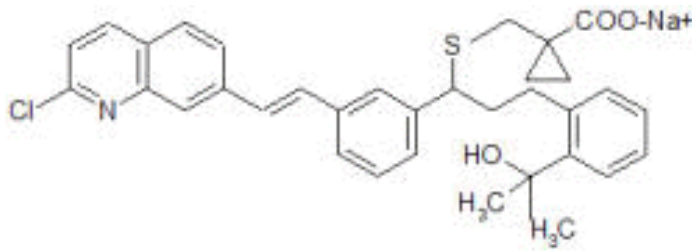
⁴ Este é administrado duas vezes por dia em doentes com idade superior a 12 anos de idade e requer monitorização da função hepática.

Figura 6 – Estrutura do zafirlucaste



Fonte: Asma Bronquica [página web]. Modificadores de Leucotrienos; [acedido em 18 de Agosto de 2011]. Disponível em: <http://www.asma-bronquica.com.br>

Figura 7 – Estrutura do montelucaste



Fonte: Asma Bronquica [página web]. Modificadores de Leucotrienos; [acesso em 18 de Agosto de 2011]. Disponível em: <http://www.asma-bronquica.com.br>

Existem poucos efeitos adversos directamente associados à inibição da síntese ou função dos leucotrienos, provavelmente devido ao facto que a produção destes mediadores se limita, principalmente, aos locais inflamatórios.

Quadro 9 – Efeitos adversos potenciais associados aos inibidores da síntese de leucotrieno e antagonistas do receptor de leucotrieno

Efeitos adversos
O Zileuton tem sido associado com a toxicidade do fígado (aumento das transaminases hepáticas), e a monitorização e análise ao fígado são procedimentos recomendados durante o tratamento com esta medicação. É de salientar que o Zileuton diminui o <i>clearance</i> da teofilina e da varfarina, resultando num aumento significativo das concentrações plasmáticas dos fármacos. ^{4,120}
Alguns casos de síndrome de Churg-Strauss foram relatados em doentes em uso de Zafirlucaste e Montelukaste. ^{13,121}
Os efeitos adversos mais relatados dos inibidores da síntese de leucotrieno e antagonistas do receptor de leucotrieno são a dispepsia, diarreia, cefaleias, irritabilidade, perturbações gastrointestinais, xerostomia, edema e reacções de hipersensibilidade (anafilaxia, angioedema, <i>rash</i> cutâneo). ¹²⁰

Em crianças com mais de cinco anos de idade, os modificadores de leucotrienos oferecem benefício clínico em todos os níveis de gravidade, mas, geralmente, são menos eficazes que os glucocorticoides inalados em baixas dosagens. Os modificadores de leucotrienos oferecem protecção parcial contra a broncoconstrição induzida pelo exercício físico, poucas horas após a administração, sem perda do efeito broncoprotector¹²². Como complemento do tratamento em crianças cuja asma é insuficientemente controlada com doses baixas de glucocorticóides inalados, os modificadores de leucotrienos fornecem melhoria clínica moderada, incluindo uma redução significativa das exacerbações.^{13,123,124}

Além da eficácia anteriormente descrita ^{125,126}, os modificadores de leucotrienos reduzem as exacerbações asmáticas induzidas por vírus em crianças na faixa etária dos 2 aos 5 anos com história de asma intermitente. ^{13,126}

Não têm sido demonstradas preocupações com a segurança com a utilização de modificadores de leucotrienos em crianças. ¹³

1.2.3. Agonistas dos receptores β 2-adrenérgicos de longa duração de acção

Existem agonistas dos receptores β -adrenérgicos de longa duração disponíveis para o controlo da asma que são selectivos (reduzem os efeitos sistémicos indesejados derivados da estimulação dos receptores adrenérgicos β 1. A selectividade é dependente da dose.) para o subtipo β 2 desses receptores. Esses fármacos são libertados nas vias respiratórias por inalação e por via oral. ⁴

1.2.3.1. Inalados

Os agonistas dos receptores β 2-adrenérgicos inalados de longa duração de acção, que incluem o albuterol, o salmeterol e o formoterol, não devem ser utilizados em monoterapia na asma porque estes fármacos não parecem influenciar a inflamação das vias aéreas. Eles são mais eficazes quando combinados com os glucocorticóides inalados ^{127,128}, sendo esta terapia combinada o tratamento preferível quando uma dose média de glucocorticóide isolado inalado não atinge o controlo da asma. A adição de agonistas dos receptores β 2-adrenérgicos inalados de longa duração de acção a uma rotina diária de glucocorticóides inalados melhora os sintomas, diminui a asma nocturna, melhora a função pulmonar, reduz a utilização de agonistas dos receptores β 2-adrenérgicos inalados de rápida duração de acção, ¹²⁹ reduz o número de exacerbações ^{129,130} e alcança o controlo clínico da asma em maior número de doentes, mais rapidamente, e numa dose mais baixa de glucocorticóides inalados do que em glucocorticóides administrados isoladamente. ^{13,131}

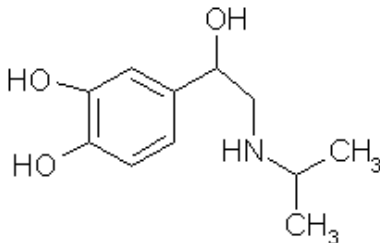
Esta maior eficácia do tratamento combinado levou ao desenvolvimento de inaladores combinados fixos que libertam os glucocorticóides e os agonistas dos receptores β 2-adrenérgicos de longa duração de acção simultaneamente (propionato de fluticasona e salmeterol, e formoterol). Estudos controlados têm demonstrado que o fornecimento desta terapia num inalador combinado é tão eficaz quanto dar cada fármaco isoladamente ^{132,133}. Inaladores combinados de dose fixa são mais convenientes para os

doentes, podem aumentar o cumprimento da terapêutica e assegurar que os agonistas dos receptores β_2 -adrenérgicos de longa duração de acção estão sempre acompanhados de glucocorticóides. Além disso, inaladores combinados contendo formoterol podem ser utilizados tanto na recuperação como na manutenção.^{13,134,135}

Os agonistas dos receptores β_2 -adrenérgicos de longa duração de acção são fármacos muito lipossolúveis em que o efeito de broncodilatação dura mais de 12 horas. São tipicamente utilizados quando um glucocorticóide não é suficiente para controlar a asma e, podem também ser utilizados para evitar ou prevenir o broncoespasmo induzido pelo exercício físico, e para este propósito fornecem protecção mais duradoura que os agonistas dos receptores β_2 -adrenérgicos de curta duração de acção.^{4,136}

O albuterol é um fármaco agonista β_2 -adrenérgico selectivo utilizado para o tratamento prolongado das doenças obstrutivas das vias aéreas e no tratamento do broncoespasmo agudo. O albuterol produz broncodilatação significativa em aproximadamente 15 minutos após a sua inalação, em que seus efeitos terapêuticos permanecem por 3 a 4 horas.⁴

Figura 8 – Estrutura do albuterol



Fonte: Asma Brônquica [página web]. Broncodilatadores β -agosnistas; [acedido em 18 de Agosto de 2011]. Disponível em: <http://www.asmabronquica.com.br>

Após administração por via inalatória, cerca de 10% a 20% da dose alcança as vias aéreas inferiores. O albuterol liga-se às proteínas plasmáticas numa proporção de 10% e o restante é depositado na orofaringe, onde é deglutido. A fracção depositada nas vias aéreas é absorvida pelos tecidos pulmonares e não é metabolizada pelos pulmões. Ao alcançar a circulação sistémica, o fármaco torna-se vulnerável ao metabolismo hepático e é excretado, principalmente na urina, como fármaco inalterado.¹³⁷

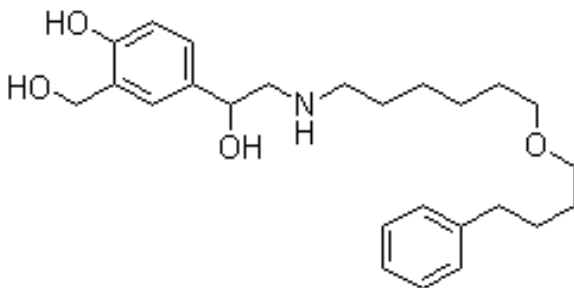
O albuterol administrado por via intravenosa tem um tempo de meia-vida de 4 a 6 horas, e é parcialmente depurado pelos rins, sendo excretado principalmente através da

urina. A maior parte da dose de albuterol, administrada por via intravenosa, oral ou por inalação, é excretada em 72 horas.¹³⁷

O salmeterol e formoterol fornecem uma duração semelhante da broncodilatação e protecção contra broncoconstritores, mas existem diferenças farmacológicas entre eles. O formoterol tem um início de acção mais rápido que o salmeterol, o que torna o formoterol mais adequado para o alívio de sintomas, bem como para a prevenção dos mesmos.¹³

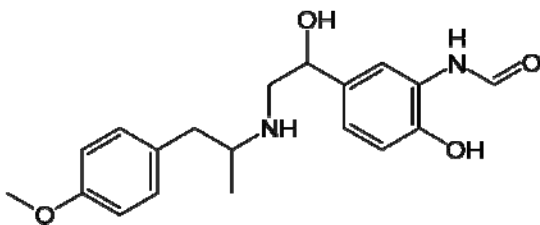
O salmeterol é um agonista selectivo dos receptores β_2 -adrenérgicos com duração de acção prolongada de aproximadamente 12 horas. Todavia, o início de acção é relativamente lento (aproximadamente 20 minutos após a sua inalação), não sendo indicado em administração isolada para o alívio imediato das crises inesperadas de broncoespasmo agudo, mas bastante útil em tratamentos prolongados.⁴

Figura 9 – Estrutura do salmeterol



Fonte: Chem Blink [página web]. Salmeterol; [acedido em 18 de Agosto de 2011]. Disponível em: <http://www.chemblink.com/products/89365-50-4.htm>

Figura 10 – Estrutura do formoterol



Fonte: Pharmacy and Drugs [página web]. Formoterol; [acedido em 18 de Agosto de 2011]. Disponível em: <http://www.pharmacy-and-drugs.com/reviews/Formoterol.html>

A duração de acção é semelhante entre o salmeterol e o formoterol, embora a duração do efeito pareça ser dose-dependente no formoterol (hipótese relacionada com lipofilia). A fórmula estrutural do formoterol possui uma extremidade hidrofílica e outra

lipofílica, sendo o carácter hidrofílico o que assegura um rápido início de acção, enquanto que a lipofilia é responsável pela duração de acção prolongada. O salmeterol entra mais rapidamente na membrana celular, sem entretanto, alcançar o β_2 -receptor a partir do espaço extracelular. O formoterol é menos lipofílico que o salmeterol, sendo capaz de entrar no β_2 -receptor a partir do espaço extracelular e ambos penetram na membrana celular, o que explica a longa duração da acção.¹³⁷

O salmeterol é 10 000 vezes mais lipofílico do que o salbutamol e outros fármacos β -agonistas de curta duração de acção. O formoterol tem o início de acção mais rápido do que o salmeterol, com aproximadamente 5 minutos e, em consequência, pode ser utilizado para prevenir os ataques de asma produzidos pelo exercício. O formoterol é aproximadamente 30 vezes mais potente que o salmeterol e 400 vezes mais potente que o salbutamol em inibir a libertação de linfócito T C₄ pós-provocação antigénica.¹³⁷

Vários estudos clínicos têm comprovado a eficácia do salmeterol como fármaco broncodilatadora protegendo contra a hiper-reatividade provocada pela histamina, metacolina, exercício e ar frio. Alguns trabalhos clínicos têm demonstrado que o salmeterol promove uma melhora global da asma brônquica, com melhoria da função pulmonar, diminuição dos sintomas nocturnos e diurnos e redução da utilização da medicação de socorro.¹³⁸

Quadro 10 – Efeitos adversos potenciais associados aos agonistas dos receptores β_2 -adrenérgicos de longa duração de acção inalados

Efeitos adversos
Devido à sua selectividade pelos receptores β_2 e libertação tópica, os agonistas dos receptores β_2 -adrenérgicos de longa duração de acção inalados causam relativamente poucos efeitos adversos sistémicos nas doses recomendadas. No entanto, uma parte do fármaco é absorvida para a circulação sistémica, podendo aumentar a frequência cardíaca, causar arritmias cardíacas e produzir efeitos no sistema nervoso central (tremor musculo esquelético) e hipocaliémia. ⁴ Num estudo levado a cabo num pequeno grupo de pessoas foi verificado um possível aumento no risco de asma associado ao uso de salmeterol. Tal conduziu a alertas por parte da Food and Drug Administration (FDA) que os agonistas dos receptores β_2 -adrenérgicos de longa duração de acção não são um substituto para os glucocorticóides inalados ou orais, e apenas podem ser utilizados em combinação com uma dose apropriada de glucocorticoides inalados. ¹³

A inalação de agonistas β_2 de longa duração de acção tem sido estudada, principalmente em crianças com idade superior a cinco anos de idade como terapia adjuvante em doentes cuja asma é insuficientemente controlada com doses médias de

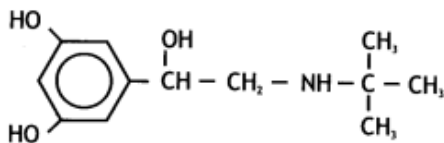
glucocorticóides inalados e no alívio da broncoconstrição induzida pelo exercício físico, verificando-se resultados eficazes. No entanto, a terapia combinada de budesonida e formoterol, usada tanto na manutenção como no alívio tem mostrado reduzir as exacerbações de asma em crianças com quatro anos de idade com asma moderada a persistente grave. A monoterapia por inalação com agonistas β_2 de longa duração de acção deve ser evitada.^{13,139}

Embora a inalação de agonistas dos receptores β_2 -adrenérgicos de longa duração de acção seja bem tolerada em crianças, mesmo após a utilização a longo prazo, devido à inconsistência de relatórios sobre os seus efeitos na exacerbação da asma, estes não são opção recomendada quando mais do que um controlador é necessário.¹³

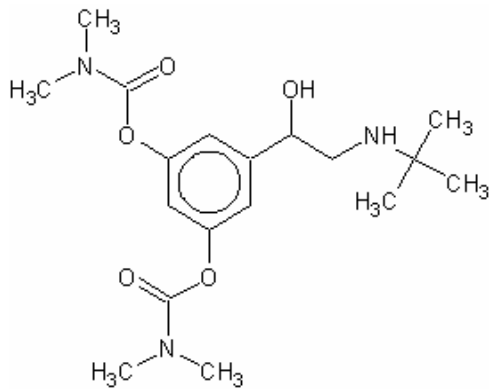
1.2.3.2. Orais

Os agonistas dos receptores β -adrenérgicos de longa duração de acção, administrados por via oral incluem formulações de libertação prolongada de albuterol, terbutalina e bambuterol (um pró-fármaco que é convertido em terbutalina no organismo). Eles são utilizados em ocasiões raras quando é necessária broncodilatação adicional, pois não conquistaram aceitação generalizada devido ao risco de causarem importantes efeitos adversos.¹³

Figura 11 – Estrutura do terbutalina



Fonte: Asma Brônquica [página web]. Broncodilatadores β -agonistas; [acedido em 18 de Agosto de 2011]. Disponível em: <http://www.asma-bronquica.com.br>

Figura 12 – Estrutura do bambuterol

Fonte: Ganfyd [página web]. Bambuterol; [accedido em 18 de Agosto de 2011]. Disponível em: <http://www.ganfyd.org/index.php?title=Bambuterol>

Não obstante esta evidência, existem duas situações nas quais os agonistas dos receptores β -adrenérgicos orais são utilizados: em crianças pequenas (menos de cinco anos de idade) e em doentes com exacerbações graves de asma.⁴

No caso das crianças, tal facto acontece pela incapacidade destas manipularem os pMDIs e por apresentarem sibilância ocasional, implicando ciclos breves de tratamento oral (xarope de albuterol).

Relativamente aos doentes com exacerbações graves de asma, como qualquer aerossol é propenso de causar irritação, agravando a tosse e o broncoespasmo, o tratamento oral com agonistas β 2-adrenérgicos pode ser eficaz.⁴

Quadro 11 – Efeitos adversos potenciais associados aos agonistas dos receptores β 2-adrenérgicos de longa duração de acção orais

Efeitos adversos
O perfil de efeitos secundários dos agonistas β 2 orais de longa duração de acção é maior que o dos agonistas β 2 inalados, e incluem estimulação cardiovascular (taquicardia), ansiedade e tremores musculo-esqueléticos, logo o seu uso não é incentivado. Reacções adversas cardiovasculares podem também ocorrer com a combinação de agonistas β 2 orais e teofilina. O uso regular de agonistas β 2 orais de longa duração de acção em monoterapia é nocivo e estes fármacos devem ser sempre administrados em combinação com glucocorticóides inalados. ¹³

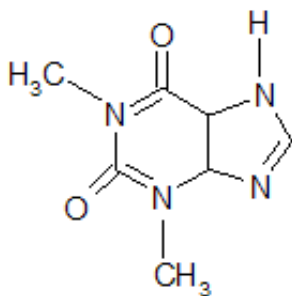
1.2.4. Metilxantinas

A teofilina, a cafeína e teobromina são três alcalóides que existentes no chá, café e chocolate, respectivamente. A teofilina, a cafeína e teobromina são xantinas metiladas e estão estruturalmente relacionadas com o ácido úrico. A teofilina e a aminofilina são os

únicos compostos com utilização clínica (tratamento da obstrução reversível das vias aéreas) e apresentam efeitos vasodilatadores, anti-inflamatórios e imunomoduladores. As metilxantinas apresentam como mecanismo de acção o facto de inibir as enzimas fosfodiesterases (PDEs) dos nucleotídeos cíclicos; aumentar a contractilidade do diafragma (aumenta a capacidade de ventilação pulmonar); actuar como antagonista competitivo dos receptores da adenosina^{*}; e activar as desacetilases das histonas⁴

As metilxantinas exercem efeitos sobre o sistema nervoso central, o rim e os músculos cardíaco e esquelético, bem como sob o músculo liso, sendo a broncodilatação a principal acção terapêutica destes agentes. Não ocorre o desenvolvimento de tolerância à dose e as metilxantinas podem inibir a libertação de histaminas do tecido pulmonar quando induzidos por antigénios.^{4,140}

Figura 13 – Estrutura da teofilina



Fonte: Asma Brônquica [página web]. Teofilina; [acedido em 18 de Agosto de 2011]. Disponível em: <http://www.asma-bronquica.com.br>

Dentre as metilxantinas, a teofilina era o fármaco de primeira linha na asma aguda e crónica, no entanto pelas variadas interações metabólicas e pela estreita margem terapêutica, foi substituída pelos agonistas dos receptores β 2-adrenérgicos. Continua, porém a ser utilizado actualmente no sentido de aliviar a obstrução do fluxo de ar na asma aguda, diminuir a intensidade dos sintomas e minimizar o tempo perdido no trabalho e/ou escola.

A teofilina só deverá ser administrada se houver forma de monitorizar os níveis sanguíneos do fármaco, visto que os efeitos terapêuticos e tóxicos do princípio activo estão relacionados com a sua concentração plasmática. A teofilina é metabolizada pelo fígado (pelo citocromo P450 CYP1A2 e CYP3A4), logo é necessária atenção redobrada

^{*} A adenosina pode actuar como autacóide e transmissor em inúmeras acções biológicas. Na asma, a adenosina pode causar broncoconstrição e potenciar a libertação de leucotrienos e histamina, a partir dos mastócitos pulmonares.⁴

em doentes com hepatopatias pois podem sofrer intoxicações com doses habituais. A teofilina atinge a concentração plasmática máxima em 2 horas, sendo que a ingestão de alimentos diminui a sua taxa de absorção.¹⁴¹

O seu tempo de meia-vida é de 20 a 36 horas, sendo eliminada por metabolismo hepático. As metilxantinas atravessam a barreira placentária e conseguem-se depositar no leite materno. A cinética das metilxantinas é alterada pela administração concomitante de outros fármacos, como barbitúricos e fenitoína, que aumentam a depuração da teofilina.^{4,141}

Como terapia adjuvante, a teofilina é menos eficaz que os agonistas dos receptores β_2 -adrenérgicos de longa duração de acção.¹³

Quadro 12 – Efeitos adversos potenciais associados à teofilina.

Efeitos adversos
Os efeitos secundários da teofilina, particularmente em doses elevadas (10 mg/kg de peso corporal por dia ou mais), são significativos e reduzem a sua utilidade. Os efeitos secundários podem ser reduzidos pela cuidadosa selecção da dose e monitorização, e geralmente diminuem ou desaparecem com o uso prolongado. Os efeitos adversos incluem perturbações gastrointestinais (náuseas, vômitos, diarreia); estimulação do SNC (insónia, irritabilidade, cefaleias, convulsões); hipotensão por vasodilatação periférica; estimulação cardíaca (agitação, arritmias cardíacas) e até morte. A monitorização é recomendada quando uma dose elevada é iniciada, se o doente desenvolver um efeito adverso a uma dose usual, quando um objectivo terapêutico esperado não é alcançado e quando existem condições que alteram o metabolismo da teofilina. Por exemplo, doenças febris, gravidez e medicação anti-tuberculosa reduzem os níveis de teofilina no sangue, enquanto que a doença hepática, a insuficiência cardíaca e alguns fármacos como a cimetidina, algumas quinolonas e alguns macrólidos aumentam o risco de toxicidade. Baixas doses de teofilina, que têm demonstrado fornecer todos os benefícios anti-inflamatórios deste fármaco, são associados com efeitos secundários menos frequentes, e a concentração de teofilina no plasma em doentes que necessitam de doses baixas não necessita de medição a não ser que se suspeite de sobredosagem. ^{4,13,141}

A teofilina tem demonstrado ser eficaz tanto como monoterapia, como em terapia complementar ou adjuvante de glucocorticoides inalados ou orais em crianças com idade superior a cinco anos. É significativamente mais eficaz que o placebo no controlo dos sintomas nocturnos e melhora a função pulmonar¹⁴¹. O tratamento de manutenção oferece um efeito protector secundário contra a broncoconstrição induzida pelo exercício físico. O tratamento adjuvante com teofilina mostrou melhorar o controlo da asma e reduzir a dose de manutenção necessária com glucocorticoides inalados em

crianças com asma persistente grave tratada com glucocorticoides inalados ou orais¹⁴¹. Contudo, a eficácia da teofilina é menor do que uma dose reduzida de glucocorticoides inalados.¹³

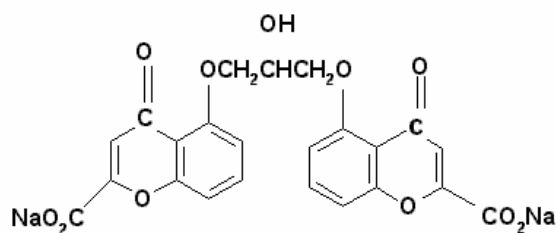
A teofilina possui uma elevada variação interindividual que pode variar até dez vezes entre indivíduos, pois apresenta uma absorção irregular a partir do intestino.

A medição dos níveis plasmáticos da teofilina é desnecessária em crianças saudáveis quando as doses usadas são inferiores a 10 mg/kg/dia. Contudo, quando doses mais elevadas são utilizadas ou quando fármacos que podem aumentar os níveis de teofilina são utilizados cronicamente, os níveis plasmáticos da teofilina devem ser medidos antes da administração da próxima dose, quando se atinge a fase estacionária (após 3 dias).¹³

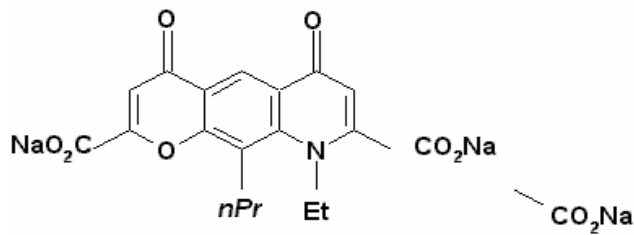
1.2.5. Estabilizadores dos mastócitos

A cromolina foi sintetizada em 1965 com a finalidade de aumentar a actividade de uma cromona derivada da planta *Ammi visnaga* utilizada pelos egípcios da Antiguidade pelas suas propriedades espasmolíticas. A cromolina inibe o broncoespasmo induzido por antigénio, bem como a libertação de histamina pelos mastócitos. O nedocromil é um composto com propriedades químicas e biológicas semelhantes à cromolina que surgiu em 1992.⁴

Figura 14 – Estrutura química do cromoglicato de sódio



Fonte: Asma Brônquica [página web]. Cromonas; [acedido em 19 de Agosto de 2011]. Disponível em: <http://www.asma-bronquica.com.br>

Figura 15 – Estrutura química do nedocromil de sódio

Fonte: Asma Brônquica [página web]. Cromonas; [acedido em 19 de Agosto de 2011]. Disponível em: <http://www.asma-bronquica.com.br>

O mecanismo de acção da cromolina e do nedocromil de sódio na asma não está esclarecido mas alguns estudos demonstram que ambos os compostos desempenham actividades que se podem relacionar com o seu efeito terapêutico na asma, tais como, o facto de estabilizarem a desgranulação dos mastócitos (protecção contra a broncoconstrição imediata induzida pelos alérgenos, ar frio e exercício físico); possuírem efeito inibitório sobre as fibras sensitivas tipo C (confere protecção da broncoconstrição induzida por substâncias irritantes); inibirem a acumulação de eosinófilos (importante na prevenção da resposta tardia ao estímulo alérgico e da hiper-reatividade brônquica); e reduzirem a formação de IgE (importante nos efeitos a longo prazo). Os estabilizadores dos mastócitos não apresentam actividade broncodilatadora, não sendo úteis nas situações agudas de asma. Utilizam-se principalmente na profilaxia da asma ligeira induzida por alérgenos, poluição e exercício físico mas a profilaxia é menos eficaz que com glucocorticoides por via inalatória.

Tratam-se de sais estáveis e insolúveis, pouco absorvidos pelo tracto gastrointestinal, que quando administrados sob a forma de aerossóis se depositam topicamente nos pulmões, inibindo tanto a asma induzida por antigénios como a asma induzida pelo exercício físico.⁴

A administração contínua de cromolina diminui ligeiramente o nível de reactividade brônquica, porém não exerce efeito sobre o tónus do músculo liso das vias aéreas e é ineficaz na reversão do broncoespasmo asmático.⁴ A cromolina inibe os mastócitos pulmonares, reduz a libertação de histamina e de outros conteúdos granulares e diminui a produção de leucotrienos.

Além disso, baixas concentrações de cromolina têm a capacidade de inibir completamente os efeitos activadores de peptídeos quimiotáxicos sobre neutrófilos,

eosinófilos ou monócitos. O nedocromil possui efeitos similares em concentrações ainda menores.⁴

O pré-tratamento com a cromolina ou nedocromil bloqueia a broncoconstrição causada pela inalação de antigénio, pelo exercício físico, pela aspirina, e por uma variedade de causas de asma ocupacional. Esta capacidade protectora aguda torna a cromolina e o nedocromil úteis para a administração prévia ao exercício físico ou a uma exposição inevitável a determinado alergénio. Porém estes fármacos não são tão potentes nem possuem uma eficácia previsível como os glucocorticoides inalados.⁴

Quadro 13 – Efeitos adversos potenciais associados ao tratamento com cromonas

Efeitos adversos
Os efeitos secundários são incomuns mas incluem broncoespasmo, tosse após inalação, edema da laringe. Alguns doentes referem o sabor desagradável do nedocromil de sódio, bem como, cefaleias e náuseas. ¹³

O cromoglicato e o nedocromil de sódio têm um papel limitado no tratamento a longo prazo da asma em crianças. Uma meta-análise permitiu concluir que o tratamento a longo prazo com cromoglicato de sódio não é significativamente melhor do que com o placebo na manutenção da asma em crianças. Outros estudos confirmaram a superioridade em baixas doses dos glucocorticóides inalados sobre o cromoglicato de sódio na asma persistente, mas como estes estudos não tinham placebo, a eficácia do cromoglicato de sódio não pode ser confirmada^{13,142}

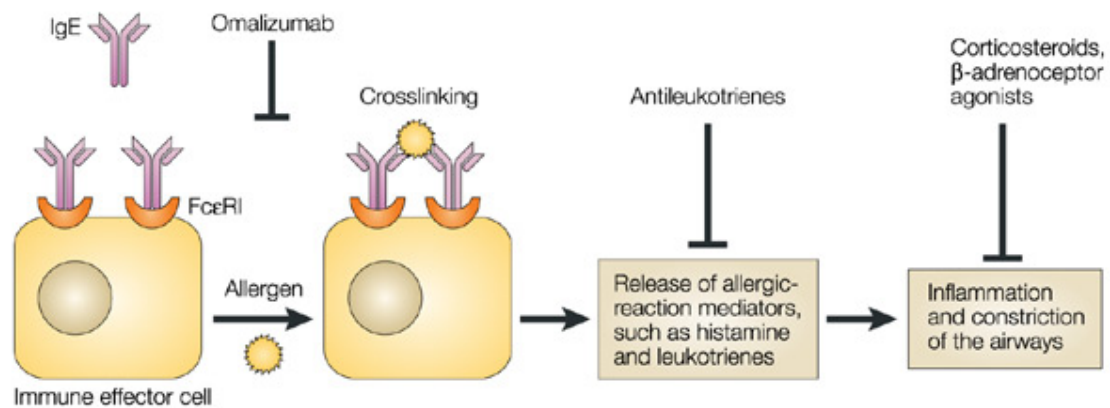
O nedocromil de sódio tem demonstrado reduzir as exacerbações, mas o seu efeito sobre outros sintomas de asma não é superior ao do placebo. Uma dose única de cromoglicato de sódio ou de nedocromil atenua o broncoespasmo induzido pelo exercício físico ou pelo ar frio.¹³

1.2.6. Anticorpo anti-IgE

Muitos asmáticos reagem aos alergénios produzindo níveis elevados de IgE. Esta proteína desencadeia uma cascata de eventos que conduzem a um ataque de asma. Sem a IgE, o ataque de asma é muito mais fraco, podendo até não ocorrer. Os novos fármacos denominados anticorpos anti-IgE (omalizumab) reduzem a IgE livre no sangue e impedem a desgranulação induzida pelos antigénios, reduzindo em muito os

sintomas de asma. São anticorpos dirigidos à porção IgE que se liga aos receptores dos mastócitos e a outras células anti-inflamatórias. Resultados com a utilização de monóxido de azoto têm sido muito promissores, mostrando que o tratamento com omalizumab inibe a inflamação, permitindo reduzir eficazmente, a quantidade de glucocorticóides. ¹⁴³ É utilizado em doentes com idade superior a 12 anos e com teste cutâneo ou sanguíneo positivo para alergénios, sendo portanto uma opção de tratamento limitada a doentes com níveis séricos elevados de IgE.

Figura 16 – Modo de acção do omalizumab



Fonte: Nature Reviews – Drug Discovery [página web]. Mode of action of omalizumab; [acedido em 19 de Agosto de 2011]. Disponível em: http://www.nature.com/nrd/journal/v3/n3/fig_tab/nrd1334_F1.html

A sua indicação actual é em doentes com asma persistente grave alérgica ¹⁴⁴ que não está controlada com glucocorticóides inalados, embora a dose de tratamento seja variada em diversos estudos. A melhoria do controlo da asma é reflectida por menos sintomas, menor necessidade de fármacos de alívio e menos exacerbações. ^{13,145}

A sua administração ocorre de 2 a 4 semanas por via sub cutânea mas apresenta a desvantagem do elevado custo.⁴

Quadro 14 – Efeitos adversos potenciais associados à anti-IgE.

Efeitos adversos
Como indicado por vários estudos, doentes asmáticos com idade igual ou superior a doze anos, que já se encontram a receber tratamento com glucocorticóides (inalados e/ou orais) e agonistas β2 de longa duração de acção ¹⁴⁴ , a anti-IgE parece ser segura como terapia adjuvante. ^{13,146,147}

1.3. Fármacos sintomáticos

Os fármacos sintomáticos actuam rapidamente para aliviar a broncoconstrição e os sintomas agudos que a acompanham.¹³

Esta terapêutica inclui fármacos agonistas dos receptores β_2 -adrenérgicos de curta duração de acção inalados e orais, glucocorticóides sistémicos, antagonistas dos receptores muscarínicos e teofilina.

1.3.1. Agonistas dos receptores β_2 -adrenérgicos de curta duração de acção inalados e orais

Tal como no tratamento preventivo, os agonistas β_2 de curta duração também são libertados nas vias respiratórias por inalação e por via oral.⁴

Os agonistas dos receptores β_2 -adrenérgicos inalados de curta duração de acção são os fármacos de eleição no alívio do broncoespasmo durante as exacerbações agudas de asma e no pré-tratamento da broncoconstrição induzida pelo exercício físico. Eles incluem o salbutamol, a terbutalina, o fenoterol e o bambuterol. O formoterol, um agonista β_2 de longa duração de acção, é aprovado para o alívio dos sintomas devido ao seu rápido início de acção, mas ele só deve ser utilizado em doentes com terapia regular de controlo com glucocorticóides inalados.^{4,13}

Os agonistas β_2 inalados de curta duração de acção devem ser utilizados somente se necessários, na dose mais baixa e na frequência adequada. O uso crescente, especialmente o uso diário, é um alerta de deterioração do controlo da asma e indica a necessidade de reavaliar o tratamento. Da mesma forma, a falha em alcançar uma resposta rápida e sustentada ao tratamento com agonistas β_2 durante uma exacerbação requer atenção médica, e pode indicar a necessidade de tratamento a curto prazo com glucocorticóides orais.¹³

Os agonistas dos receptores β_2 -adrenérgicos orais de curta duração de acção são apropriados para uso em alguns doentes que são incapazes de utilizar a medicação inalada. Contudo, o seu uso está associado a uma elevada prevalência de efeitos adversos.¹³

Quadro 15 – Efeitos adversos potenciais associados à utilização de agonistas β_2 de curta duração de acção

Efeitos adversos
O uso de agonistas β_2 , administrados em doses padrão, está associado a maior número de efeitos adversos sistêmicos, tais como o tremor musculoesquelético (mais comum na administração oral), arritmias e taquicardia. ¹³
Tremor musculoesquelético, cefaleias, palpitações e alguma agitação são as queixas mais comuns associadas com altas doses de agonistas β_2 em crianças (mais comuns após a administração sistêmica, desaparecendo com a continuação do tratamento). ^{13,148}

Os agonistas dos receptores β_2 -adrenérgicos são os broncodilatadores mais eficazes que existem e, portanto, o tratamento de escolha para a crise aguda de asma em crianças de todas as idades. A via por inalação resulta numa broncodilatação mais rápida a uma dose mais baixa e menos efeitos adversos que a administração oral ou intravenosa.¹⁴⁹ Além disso, a terapia inalatória oferece protecção significativa contra o broncoespasmo induzido pelo exercício físico e para outros desafios numa faixa temporal de 0,5 a 2 horas (agonistas β_2 de longa duração de acção oferecem protecção mais longa). Isto não é observado após a administração sistêmica. O tratamento oral raramente é necessário e é reservado principalmente para as crianças que não podem utilizar a terapia inalatória.¹³

1.3.2. Glucocorticóides sistêmicos

Embora os glucocorticóides sistêmicos normalmente não sejam considerados como fármacos de alívio, são importantes no tratamento de exacerbações agudas graves porque eles impedem a progressão da exacerbação asmática, reduzem a necessidade de encaminhamento para as urgências e de hospitalização, evitam a recidiva precoce após o tratamento de emergência, e reduzem a morbidade da doença. Os principais efeitos sistêmicos dos glucocorticóides na asma aguda só são evidentes após 4 a 6 horas. A terapia oral é preferível e é tão eficaz quanto a hidrocortisona intravenosa.¹⁵⁰

O percurso típico de glucocorticóides orais numa exacerbação é de 40-50 mg de prednisolona administrada diariamente por 5 a 10 dias dependendo da gravidade da exacerbação. Quando os sintomas são reduzidos e a função pulmonar atingiu o seu melhor valor pessoal, os glucocorticóides orais podem ser terminados, desde que o tratamento com os glucocorticóides inalados se mantenha.¹³

Quadro 16 – Efeitos adversos potenciais associados à utilização de glucocorticóides sistêmicos

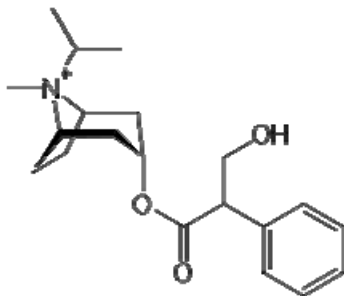
Efeitos adversos
Os efeitos adversos a curto prazo de uma dose elevada na terapia sistêmica são raros e incluem anormalidades reversíveis no metabolismo da glucose, o aumento do apetite, retenção de líquidos, ganho de peso, o arredondamento da face, alterações de humor, hipertensão, úlcera péptica e necrose asséptica do fêmur. ¹³

1.3.3 Antagonistas dos receptores muscarínicos

Existem três tipos de receptores muscarínicos nas vias aéreas: os receptores M₁ (facilitam a neurotransmissão colinérgica nos gânglios parassimpáticos); os receptores M₂ (são autoreceptores pré-sinápticos nos neurónios colinérgicos e modulam a libertação de acetilcolina por *feedback* negativo) e os receptores M₃ (são pós-sinápticos e medeiam a broncoconstrição e a secreção de muco em resposta à estimulação parassimpática, via formação de GMPc).⁴

Os broncodilatadores anticolinérgicos utilizados na asma incluem o brometo de ipratrópio, o brometo de oxitrópio e o tiotrópio.

Figura 17 – Estrutura do ipratrópio



Fonte: Look For Diagnosis [página web]. Ipratrópio; [acedido em 19 de Agosto de 2011]. Disponível em: http://www.lookfordiagnosis.com/mesh_info.php?term=Ipratropio&lang=3

O brometo de ipratrópio (composto de amónio quaternário) e o oxitrópio apresentam um início de acção que varia entre os 30 e os 60 minutos (maior do que o do salbutamol, que é aproximadamente de 5 a 10 minutos) e um intervalo de administração de 4 a 6 horas (3 vezes por dia).⁴

A inalação de brometo de ipratrópio é menos eficaz como terapia de alívio na asma que os agonistas β_2 inalados de curta duração de acção. Uma meta-análise de ensaios sobre brometo de ipratrópio em associação com um agonista β_2 inalado na asma aguda

mostrou que os antagonistas dos receptores muscarínicos produziram um significado estatístico, embora modesto, na melhoria da função pulmonar, e na redução significativa do risco de internamento hospitalar. Os benefícios do brometo de ipratrópio na manutenção da asma a longo prazo não foram estabelecidos, embora seja reconhecido como um broncodilatador alternativo para doentes que apresentam como efeitos adversos taquicardia, arritmia e tremores devido a agonistas β_2 de curta duração de acção.¹³

O tiotrópio tem uma duração de acção de 24 horas, sendo administrado uma vez por dia, e um início de acção compreendido entre os 30 e 60 minutos. Apresenta-se sob a forma de pó, sem fluorocarbonetos.

Tendo em conta a sua farmacocinética, estes fármacos são pouco absorvidos pela via oral, não atravessam a barreira hemato-encefálica e são administrados exclusivamente por via inalatória. A duração de acção está relacionada com a velocidade de dissociação dos receptores e não com o tempo de semi-vida plasmática.⁴

Quadro 17 – Efeitos adversos potenciais associados aos anticolinérgicos

Efeitos adversos
Os efeitos adversos são escassos por administração através da via inalatória, no entanto, quando presentes, são similares aos efeitos associados à administração de atropina (xerostomia, náuseas e obstipação, cefaleias, retenção urinária no homem com prostatismo e pode agravar o glaucoma de ângulo fechado), podendo também causar um gosto amargo. ^{4,13}

Os antagonistas dos receptores muscarínicos inalados não são recomendados para a manutenção a longo prazo da asma em crianças.¹³

1.3.4 Teofilina

A teofilina de curta duração de acção pode ser considerada no alívio dos sintomas de asma, no entanto, o papel da teofilina no tratamento das exacerbações permanece controverso. A teofilina de curta duração de acção não fornece nenhum efeito broncodilatador em doses adequadas de agonistas β_2 de curta duração de acção, mas pode beneficiar a movimentação respiratória.¹³

Quadro 18 – Efeitos adversos potenciais associados à utilização de teofilina

Efeitos adversos
A teofilina apresenta potencial para efeitos adversos significativos, embora estes geralmente possam ser evitados pela dosagem adequada e acompanhamento. A teofilina de curta duração de acção não deve ser administrada a doentes que já estão a fazer tratamento a longo prazo com a teofilina de libertação prolongada a não ser que a concentração sérica de teofilina seja conhecida ou baixa e/ou possa ser monitorizada. ¹³

2. Novas perspectivas no tratamento da asma

O aparecimento de potenciais novas formas de abordagem terapêutica que contribuem para a prevenção ou melhoria da inflamação crónica característica da asma, pode dever-se aos avanços nos conhecimentos dos mecanismos imunológicos e na biologia molecular.³⁸ Devido aos efeitos adversos da maioria dos fármacos utilizados na asma, quer na sua manutenção, quer no tratamento das crises agudas, muitos estudos foram desenvolvidos no sentido de introduzir novos componentes específicos da via anti-inflamatória para terapias-alvo, geralmente através de uma abordagem sistémica. Têm sido efectuadas abordagens relativamente aos anticorpos monoclonais (mAbs) dirigidos para a inibição da ligação da IgE aos receptores dos mastócitos e basófilos, procurando desta forma, evitar a inflamação alérgica das vias respiratórias.¹⁵¹

Uma outra vertente destes estudos tem sido realizada no sentido de desenvolver fármacos que actuem sobre o factor de necrose tumoral alfa (TNF- α), os bloqueadores de adesão celular e citocinas e quimiocinas.¹⁵²

Em virtude da sua natureza invasiva, do risco de efeitos adversos, e das despesas associadas, estes tratamentos são susceptíveis de ter papeis bem definidos na manutenção da asma e estão geralmente reservados para doentes com asma difícil de tratar.¹⁵¹

2.1 Novas Terapias**2.1.1 Terapia anti-IgE**

Os alérgenos são um dos múltiplos agentes desencadeantes da asma, que provocam um aumento na produção de IgE e, conseqüentemente, originam inflamação das vias respiratórias.¹⁵¹

O primeiro estudo transversal, multicêntrico de inquéritos da Comunidade Europeia da Saúde Respiratória identificou os rácios de atopia (definidos por um elevado nível de IgE específica para os aeroalergénios) de 4% a 61%, dependendo do país examinado.¹⁵¹

O receptor IgE FcεRI é significativamente regulado em eosinófilos, mastócitos, macrófagos e células dendríticas em doentes com asma e rinite alérgica. A activação de mastócitos através da IgE liberta uma variedade de citocinas pró-inflamatórias que incluem a IL-4, IL-3 e a IL-5, todas com contribuição para a resposta inflamatória e broncoconstritora observada na asma.^{151,153}

O omalizumab, um anticorpo monoclonal humanizado recombinante, é o primeiro anticorpo dirigido especificamente à porção IgE e que bloqueia os seus efeitos. Tem como alvo a região Fc, que se liga ao receptor FcεRI de elevada afinidade, reduzindo significativamente os níveis circulantes de IgE livre.^{151,153}

Na vigésima oitava semana de um ensaio randomizado e controlado com placebo, o Estudo de Investigação do Omalizumab no Tratamento da Asma Severa (INNOVATE)¹⁴⁴ demonstrou a eficácia deste em doentes com asma alérgica persistente grave, como terapia adjuvante, apresentando melhorias significativas na qualidade de vida e uma redução de 26% na taxa de exacerbações quando comparada com o placebo ($P = 0,002$).

Estudos anteriores em doentes com eosinofilia na expectoração, demonstraram o mecanismo de acção do omalizumab na depleção de IgE das vias aéreas com a redução acentuada de eosinofilia medida através da expectoração e de biopsias brônquicas.¹⁴⁷

Doentes com exacerbações recorrentes pareceram beneficiar mais com este tratamento, verificando-se uma redução significativa na frequência e na duração das exacerbações.

As questões de *compliance* são também minimizadas com a sua administração de 2 a 4 injeções subcutâneas com a dose adequada para o doente (baseada no nível sérico total de IgE e no peso corporal).¹⁵³

O tratamento com omalizumab é geralmente bem tolerado, com poucos efeitos adversos, embora a anafilaxia atribuída à sua administração tenha sido citada entre 0,1% e 0,2% em ensaios clínicos e na pós-comercialização. Além disso, dados de ensaios clínicos sugerem que, numericamente, mais doenças malignas foram relatadas em doentes recebendo omalizumab quando comparado ao controlo (0,5% versus 0,2%).¹⁵¹

Esta diferença não foi estatisticamente significativa, mas o risco adicional a longo prazo de neoplasias malignas é desconhecido.¹⁵¹

A principal limitação para o uso do omalizumab é o seu custo, que limita seu uso em doentes com asma atópica grave não controlada (apesar de doses adequadas de corticosteróides inalados e de agonistas dos adrenoreceptores β₂ de longa duração de

acção) que demonstram sintomas persistentes, um grau de obstrução ao fluxo aéreo e que estão sensibilizados para um alérgeno perene.^{151,153}

2.1.2 Terapia com factor de necrose antitumoral- α

Em doentes com artrite reumatóide, o TNF- α , (devido à sua capacidade de promoção da inflamação), está acentuadamente aumentado no líquido sinovial, e o tratamento com anti-TNF- α resultou numa melhoria substancial na actividade motora.¹⁵¹

Tanto os macrófagos como os mastócitos libertam TNF- α nas respostas alérgicas através da IgE e este também pode induzir a sua própria produção através de um mecanismo autócrino. Este reconhecimento conduziu a ensaios de terapias com anti-TNF- α em doentes com asma. Apesar dos resultados inicialmente promissores, estudos subsequentes têm mostrado não só uma resposta heterogénea, sugerindo benefícios a um pequeno subgrupo, mas também destacou preocupações com sua segurança.¹⁵¹

Usando o agente anti-TNF mais amplamente estudado em asma (etanercept),¹⁵⁴ foram demonstradas significativas melhorias na hiper-reatividade das vias aéreas e na qualidade de vida em doentes com asma tratados por 10 semanas.

Outros estudos revelaram¹⁵⁵ melhorias pequenas semelhantes nas respostas de doentes ao questionário de controlo da asma.

O maior e mais longo estudo até à data, utilizando golimumab durante 52 semanas e envolvendo 231 doentes, não encontrou nenhum benefício quando comparado com placebo.¹⁵⁶

Infelizmente, o anticorpo anti-TNF pode aumentar o risco de infecções graves e doenças malignas em doentes com artrite reumatóide,¹⁵⁷ logo estudos maiores e cuidadosamente seleccionados são necessários quando esta terapia é abordada.

2.1.3 Bloqueadores da adesão celular

Substâncias como o anticorpo monoclonal antimolécula de adesão leucocitária endotelial (ELAM) são esperadas, uma vez que regulam a adesão celular, o recrutamento, a migração de células inflamatórias e o bloqueio selectivo de factores quimiotáxicos, factores responsáveis pela asma.³⁸

2.1.4. Citocinas e Quimiocinas

Muitas quimiocinas são conhecidas e participam no recrutamento de células inflamatórias, através da activação de receptores celulares de superfície.

Novas estratégias terapêuticas visam reduzir o número de eosinófilos através da inibição de algumas quimiocinas, principalmente aquelas que atraem e activam células com capacidade de infiltração dos locais onde ocorrem as reacções alérgicas.¹⁵⁸

Vários laboratórios têm realizado pesquisas no desenvolvimento de pequenas moléculas inibidoras dos receptores de quimiocinas como CCR1, eotaxinas, UCB35625, SB-297006, SB-328437, MCP-3, MCP-4 e o receptor CCR3 (receptor responsável pela ligação das quimiocinas aos eosinófilos), pois inibem o recrutamento de eosinófilos.^{158,159}

Devido ao facto de muitas citocinas estarem envolvidas na asma, fármacos que inibam a sua síntese podem ser úteis, com o objectivo de reduzir o risco de efeitos secundários.^{158,159} Assim, outra linha de pesquisa em desenvolvimento refere-se à obtenção de fármacos que neutralizem ou inibam as citocinas implicadas na inflamação da asma, tais como as IL-4, IL-5, IL-9, IL-13 e o interferão alfa.¹⁶⁰

Nesta área existem quatro possíveis estratégias em estudo: a interrupção da síntese das citocinas (através do bloqueio dos factores de transcrição que determinam a expressão de cada citocina ou através da interferência na síntese proteica por acção directa no seu RNA); a inibição da citocina quando activada através do uso de anticorpos monoclonais; o antagonismo de receptores ou a utilização de receptores solúveis para competir com os receptores verdadeiros; e a interrupção dos sinais de transdução (opção menos viável).¹⁶⁰

2.1.4.1. Terapia anti-interleucina-5

A IL-5 tem sido considerada como uma importante citocina responsável pela diferenciação, maturação, migração, e sobrevivência eosinofílica.¹⁵¹

Anticorpos monoclonais dirigidos contra estas citocinas oferecem a perspectiva de abolir as exacerbações sem problemas significativos associados à terapia com corticosteróides. O entusiasmo inicial pela anti-IL-5 foi, contudo, alterado pela aparente falha de supressão eosinofílica através de anti-IL-5, para conferir o benefício clínico na resposta asmática tardia.¹⁵¹

Estudos ¹⁶⁰ mostraram que o bloqueio anti-IL-5 suprime eficazmente a eosinofilia no sangue e na expectoração de doentes com asma leve, mas ao estudar a hiper-reatividade das vias aéreas não ficou demonstrado que essas medidas estariam associadas com a inflamação eosinofílica das vias aéreas. ¹⁵¹

Isto sugere que a escolha de uma medida alternativa pode ter demonstrado benefícios significativos para o doente.

A demonstração de que a eosinofilia na expectoração e na sub mucosa brônquica ocorre na bronquite eosinofílica (uma condição que se apresenta com tosse crónica sem hiper-reatividade das vias aéreas), vem reforçar este ponto de vista, como fizeram estudos anteriores que demonstraram reduções significativas nas exacerbações eosinofílicas. Num estudo duplamente-cego, controlado com placebo, envolvendo doentes com asma refractária e fenótipos de inflamação eosinofílica, foi demonstrado o efeito acentuado de mepolizumab na supressão tanto da eosinofilia sanguínea como na eosinofilia presente na expectoração. ¹⁶¹

Este efeito, conseqüentemente, reduziu significativamente as exacerbações de asma, com uma diminuição dos episódios que necessitam de elevadas altas doses de corticosteróides orais, bem como melhorou a qualidade de vida.

Não houve melhoria dos sintomas ou do volume expiratório forçado em 1 segundo, consistentes com estudos anteriores ¹⁶² e, além disso, ilustrando a dissociação entre a inflamação eosinofílica das vias aéreas, os sintomas diários e a função pulmonar, confirmou-se o aumento do risco de exacerbações observadas na eosinofilia das vias aéreas não controlada. Outros ensaios revelaram que o grupo em que foi administrado o mepolizumab experimentou uma diminuição significativa na exacerbação da asma e foram capazes de reduzir significativamente a dose de prednisolona.

De salientar que, caracterizar doentes com inflamação fornece um tratamento direccionado, o que é particularmente útil na selecção de doentes para o tratamento com anti-IL-5, porque os doentes com patologia predominantemente inflamatória são os principais beneficiários desta terapêutica. ¹⁵¹

Outra linha de pesquisa procura uma forma de aumentar o recrutamento de citocinas que possam ser utilizadas como substâncias anti-inflamatórias, como a IL-10 e IL-12. A interleucina-10 inibe a libertação de várias citocinas inflamatórias por linfócitos T de murídeos. A maior fonte celular de IL-10 nas vias aéreas parece ser o macrófago. ¹⁶⁰

Pesquisas recentes avaliam o papel da IL-13 na patogénese da asma alérgica crónica. O anti-IL-13 conseguiu suprimir o recrutamento de eosinófilos e a acumulação de células inflamatórias nas vias aéreas.^{160,163}

2.2. Novos equipamentos

Tem sido desenvolvida nova tecnologia para o tratamento da asma com o objectivo de obter uma melhor e mais eficaz administração do fármaco. Este novo dispositivo consiste num inalador (flowcaps) que consegue depositar nos brônquios cerca do dobro da quantidade do medicamento, relativamente aos dispositivos actualmente utilizados.

O dispositivo é accionado pelo fluxo inspiratório do doente, dispersando o fármaco em partículas ínfimas (menos de 5 µm de diâmetro), fornecendo maior quantidade do medicamento aos pulmões. Outra vantagem reside no facto do inalador necessitar de menor fluxo inspiratório para poder administrar a dose de medicamento, sendo utilizado por crianças, idosos e pessoas com capacidade pulmonar mais reduzida. Este aparelho, que poder conter até cerca de 14 cápsulas, é transparente no local onde se efectua a propulsão, permitindo ao doente visualizar a inalação e assegurar-se que a dose foi totalmente inalada.¹⁶⁴

Como muitos doentes utilizam dois tipos de substâncias para controlar a asma, várias companhias farmacêuticas estão a desenvolver inaladores que contêm associações de fármacos, facilitando deste modo, a sua administração. A principal desvantagem deste produto é que contêm doses fixas das duas substâncias que não são adequadas para todas as pessoas.¹⁵¹

2.2.1. 8-isoprostano – novo método não invasivo para determinar a inflamação das vias aéreas

Os fármacos anti-inflamatórias, como os glucocorticóides inalados, são actualmente a terapia ideal em crianças com asma, mas a medição da inflamação usando os procedimentos invasivos tradicionais não se praticam nestas faixas etárias. A biopsia brônquica é um teste invasivo e os testes não invasivos não representam o verdadeiro estado da inflamação. Desta forma, a análise do ar exalado condensado (AEC) apresenta-se como um método simples de executar, o efeito é independente da dose, é não invasivo e rápido. Vários mediadores da inflamação e do stress oxidativo, como o peróxido de hidrogénio, cisteinil-leucotrienos e 8-isoprostanos têm sido medidos no AEC e têm sido encontrados níveis elevados em adultos com asma, em comparação

com os valores normais. A 8-isoprostano é um produto estável formado pelo metabolismo oxidativo do ácido araquidónico e parece ser um marcador de confiança do stress oxidativo. Este composto está aumentado no AEC em adultos asmáticos e a sua concentração está relacionada com a asma persistente grave. O estudo efectuado mostrou que o nível aumentado de 8-isoprostano é detectável no AEC em crianças com asma e pode ser usado como um método não invasivo do stress oxidativo em crianças asmáticas. A persistência de níveis elevados deste composto, sugere que tratamentos com antioxidantes poderão ter benefícios.¹⁶⁵

2.3. Novas moléculas em investigação

Duas novas moléculas têm sido estudadas para uma possível futura fabricação de um medicamento contra a asma. Estas moléculas, JM24-1 e JMF2-1, estão a ser pesquisadas, testadas e aperfeiçoadas mas os resultados obtidos até este momento são promissores. A necessidade de criar estas moléculas surgiu durante um procedimento médico de recolha de fluido do pulmão de um doente, em que foi necessário usar lidocaína. Esperava-se encontrar nesses fluidos quantidades aumentadas de eosinófilos, contudo, ao analisar o material recolhido verificou-se que o número de eosinófilos era reduzido. Para uma possível explicação colocou-se a hipótese, que a lidocaína desempenhava um efeito modulador de células sanguíneas, envolvidas nos processos alérgicos que provocam a asma. Os investigadores administraram então lidocaína no tratamento de doentes asmáticos sendo alvo de reclamações por parte dos doentes, de sensações de desconforto, sensações claustrofóbicas, falta de ar e irritabilidade das vias aéreas. Foi questionada a possibilidade de retirar à lidocaína a actividade anestésica, aproveitando apenas a sua actividade anti-inflamatória, criando assim estas novas moléculas. Estas moléculas semelhantes à lidocaína apresentam efeito anestésico menor, acção anti-inflamatória maior, toxicologia menor, maior inibição do broncoespasmo e menor probabilidade de efeitos colaterais, como as convulsões. Embora a molécula JMF2-1 demonstre um desempenho superior à molécula JM24-1, o estudo ainda não está concluído pois o objectivo é eliminar completamente a actividade anestésica.^{166,167}

2.3.1. Leucotrienos

Em relação aos anti-leucotrienos, investigações recentes têm evidenciado uma nova geração de substâncias, nas quais se destaca o Bay u9773 com acção sobre CysLT₁ e

CysLT₂, dois tipos de receptores. O último receptor está presente nas veias pulmonares, bem como em células inflamatórias e no músculo brônquico, onde é responsável por processos como a proliferação de células musculares lisas das vias aéreas.³⁸

2.4. Imunoterapia, Imunomodulação e Vacinas

O direccionamento do tratamento da asma para o campo da alergia conduziu ao estudo da administração de vacinas e à imunoterapia. A utilização de determinantes antigénios (epítomos) peptídicos das células T e vacinas de DNA podem inibir respostas mediadas por Th₂ e estimular as respostas mediadas por Th₁, suprimindo a resposta alérgica.

Outra linha de pesquisa, com o fármaco Keliximab, analisa os efeitos do anticorpo monoclonal anti-CD₄ sobre os linfócitos T CD₄ do sangue periférico. Após a sua administração por via endovenosa, o fármaco liga-se especificamente ao antigénio humano CD₄ e reduz transitoriamente o número de células T CD₄ circulantes, originando também modulação na expressão de receptores CD₄.^{168,169}

Recentemente, o gene *T-bet* foi identificado e constatou-se que ele produz uma proteína capaz de converter célula CD₄⁺ em células Th₁. O *T-bet* é um factor de transcrição que activa o interferão-gama nos linfócitos Th₁ e, que em baixas concentrações, origina uma excessiva resposta Th₂ e conduz à asma. Verificou-se que a deleção do gene *T-bet* em ratos, desencadeia a crise asmática de forma espontânea com manifestações típicas funcionais e histológicas da asma (como por exemplo, broncoconstrição após inalação de metacolina, aumento do número de eosinófilos e linfócitos CD₄⁺ Th₂, aumento do nível de citocinas e maior número de miofibroblastos). Este estudo direcciona para uma nova possibilidade de tratamento, em que um possível desequilíbrio entre as citocinas Th₁ e Th₂ possa ser o factor desencadeante de uma crise asmática. Logo, se se conseguisse obter um aumento da actividade do gene *T-bet*, este poderia ser utilizado como uma nova abordagem terapêutica na asma.¹⁷⁰

Células imunes conhecidas como células T *Natural-Killer* (NKTc) foram encontradas com abundância nos pulmões de doentes asmáticos, e praticamente inexistentes nos pulmões de pessoas saudáveis. Os cientistas pensavam que as convencionais células T CD₄⁺ eram as responsáveis pelo processo inflamatório que é o factor principal na patologia, contudo, novos estudos mostram que a activação de NTKc é necessária para o desenvolvimento da asma em ratos. Ou seja, a activação isolada destas células é

suficiente para causar a asma em ratos, mesmo quando as células Th₂ são ausentes. Ao examinar pulmões humanos de pacientes com asma, verificou-se que pelo menos dois terços das células T eram, na realidade, as NKTc e não as convencionais células Th₂. As NKTc produzem as mesmas citocinas que as células Th₂ e, teoricamente, as primeiras poderiam substituir totalmente as últimas no desenvolvimento da asma. Esta informação pode ter passado despercebida pois as NKTc constituem apenas 0,1% das células brancas do sangue.

Os corticosteróides que actuam nas células Th₂ e noutras células anti-inflamatórias, reduzem a inflamação mas parecem ter pouco efeito nas NKTc. Este facto, explica talvez, o porquê dos corticóides não actuarem sempre na asma. Se se conseguir eliminar especificamente as NKTc, deverá ser possível tratar eficazmente a asma.¹⁷¹

Está a ser desenvolvida uma potencial vacina, a SRL172, que pode prevenir o aparecimento da asma. Esta vacina baseia-se na vacina *Mycobacterium bovis* – Bacillus Calmette-Guerin (BCG), que é a vacina utilizada para prevenir a infecção provocada pela tuberculose.^{172,173} A administração intranasal de BCG demonstrou eliminar os eosinófilos das vias aéreas num modelo com asma atópica. A SRL172, é uma suspensão de uma estirpe morta de *Mycobacterium vaccae*, que está destinada a manipular o sistema imune trocando o balanço das células Th CD₄ produzido pela resposta das células Th CD₂ pela resposta das células Th₁.^{170,173}

Capítulo IV – Considerações Finais

Conforme apresentado, a asma tornou-se um problema de saúde global. A sua capacidade de alterar as actividades e funções normais dos doentes asmáticos, o custo do seu tratamento e das suas intervenções de emergência, a falta de conhecimento por parte dos médicos e dos doentes e a crescente taxa de prevalência, conferem à patologia uma grande importância clínica, social, educacional e económica.

A crescente urbanização e industrialização contribuíram activamente para o desenvolvimento de novos casos de asma. A asma é uma doença que exige manutenção do tratamento e reeducação dos doentes porém, através destes cuidados, pode-se estabelecer uma vida normal.

Os tratamentos para a asma estão a evoluir rapidamente com o desenvolvimento de novas terapias farmacológicas e com o estabelecimento de novas estratégias de gestão com o qual se estão a implantar as terapias existentes. Estes desenvolvimentos conferiram o reconhecimento de que as metas anteriores de terapia podem ser melhoradas devendo concentrar-se não só na prevenção das exacerbações graves e mortais mas também na melhoria do controlo quotidiano dos sintomas e na qualidade de vida dos doentes asmáticos. Tratamentos individuais, em geral, tendem a ser melhor sucedidos oferecendo maior comodidade para os pacientes e maior probabilidade de adesão.

Apesar das novas terapias biológicas oferecem um complemento útil para aqueles pacientes que não respondem ao tratamento convencional, a variedade de respostas a estes agentes enfatizam a necessidade de cuidadosa selecção de pacientes. Tal destaca a importância vital da fenotipagem na população asmática, não só para assegurar que cada doente individual recebe a terapia mais apropriada mas também para maximizar a probabilidade de êxito no desenvolvimento de novos fármacos.

Referências Bibliográficas

1. Comissão de Coordenação do Programa da Asma. Manual de Boas Práticas na Asma. Lisboa: Direcção Geral da Saúde; 2001, ISBN-972-9425-87-6.
2. Programa Nacional de Controlo da Asma; Asma – Prevenção e Controlo/Programas Nacionais de Saúde; Lisboa: Direcção Geral de Saúde, 2000 – 28 p. ISBN 972-9425-86-8.
3. Manual Merck para a Família [página web]. Doenças obstrutivas das vias respiratórias; 2009. Disponível em: www.manualmerck.net.
4. Bradley J. Lawrence M. Fármacos usados no tratamento da Asma. Goodman & Gilman (editores). Anatomia & Fisiologia. 10ª edição. Rio de Janeiro: MacGraw-Hill; 2003. ISBN: 85-86804-28-2; pp. 551–566.
5. National Heart, Lung and Blood Institute; National Asthma Education and Prevention Program; Expert Panel report 3: Guidelines for the Diagnosis and Management of Asthma; Full Report 2007; NIH Publication.
6. Wells B, Dipiro J, Schwinghammer T, Hamilton C. Manual de Farmacoterapia. 6ª edição; MacGraw-Hill 2007; capítulo 78, pp. 854 -868, ISBN 85-7726-006-2.
7. Associação Portuguesa de Asmáticos [página web]. Dia Mundial da Asma. Disponível em: <http://www.paraquenaolhefalteoar.com/articles.php?id=111>
8. Organização Mundial de Saúde. Vigilância global, prevenção e controlo das Doenças respiratórias Crónicas, Uma abordagem integradora. Edição: Direcção-Geral de Saúde Lisboa; 2008; ISBN 978-972-675-183-0.
9. Gaspar A, Almeida M, Nunes C. Epidemiologia da asma grave. Rev Port Imunoalergologia 2006; 14 (Supl 2): 27 – 41.
10. Nunes C, Ladeira S. O impacto económico da asma em avaliação contínua. Rev Port Imunoalergologia 2004;12:114-28.
11. Mausner & Bahn; Introdução à Epidemiologia; Fundação Calouste Gulbenkian; 1999; 2ª edição; ISBN: 972-31-0518-7.
12. Plácido J. A Asma a nível nacional e mundial: perspectivas actuais e tendências da evolução; Rev Port Clin Geral 2004; 20:583-7.
13. GINA Executive and Science Committees. Global Strategy for Asthma Management and Prevention. 2008.

14. Masoli M, Fabian D, Holt S, Beasley R, for the Global Initiative for Asthma (GINA) Program. The global burden of asthma: executive summary of the GINA Dissemination Committee report. *Allergy* 2004; 59:469-78.
15. Trends in asthma morbidity and mortality. American Lung Association, Epidemiology & Statistics Unit Research and Program Services; 2005
16. O'Connell E J. The burden of atopy and asthma in children. *Allergy* 2004; 59 (Supl 78): 7-11.
17. European Allergy White Paper Summary. Allergic Diseases as a Public Health Problem in Europe. UCB Institute of Allergy; 1997; ISBN: 2-87301-017-7.
18. Almeida M, Marinho S, Gaspar A, *et al.* Reflexão sobre riscos, asma e tabagismo. *Rev Port Imunoalergologia* 2006; 14 (3):219-236.
19. Almeida M, Gaspar A, Romeira A, Vau T, Braga C, Sampaio G, Pires G, Prates S, Pinto J. Factores de risco para asma activa em idade escolar: estudo prospectivo com oito anos de duração. *Rev Port Imunoalergologia* 2004; XII: 20-40.
20. Ober C. Perspectives on the past decade of asthma genetics. *J Allergy Clin Immunol* 2005;116(2):274-8.
21. Pinto L, Stein R, Ribeiro J. Genetic associations with asthma and virus-induced wheezing: a systematic review. *J Bras Pneumol.* 2009;35(12):1220-1226
22. Strachan DP. Hay fever, hygiene, and household size. *BMJ* 1989;299(6710):1259-60.
23. Almeida M, Gaspar A, Romeira A, Vau T, Braga C, Sampaio G, Pires G, Prates S, Pinto J. Factores de risco para asma activa em idade escolar: estudo prospectivo com oito anos de duração. *Rev Port Imunoalergologia* 2004; XII: 20-40.
24. Shore SA, Fredberg JJ. Obesity, smooth muscle, and airway hyperresponsiveness. *J Allergy Clin Immunol* 2005;115(5):925-7.
25. Beuther DA, Weiss ST, Sutherland ER. Obesity and asthma. *AmJ Respir Crit CareMed* 2006;174(2):112-9.
26. Organização Mundial de Saúde; Vigilância global, prevenção e controlo das Doenças Respiratórias Crónicas. Uma abordagem integradora. Direcção-Geral da Saúde. 2007
27. Asthma and wheezing in the first six years of life. The Group Health Medical Associates. *N Engl J Med* 1995;332(3):133-8.

28. Sporik R, Holgate ST, Platts-Mills TA, Cogswell JJ. Exposure to house-dust mite allergen (Der p I) and the development of asthma in childhood. A prospective study. *N Engl J Med* 1990;323(8):502-7.
29. Huss K, Adkinson NF, Jr., Eggleston PA, Dawson C, Van Natta ML, Hamilton RG. House dust mite and cockroach exposure are strong risk factors for positive allergy skin test responses in the Childhood Asthma Management Program. *J Allergy Clin Immunol* 2001;107(1):48-54.
30. Sears MR, Greene JM, Willan AR, Wiecek EM, Taylor DR, Flannery EM, *et al.* A longitudinal, population-based, cohort study of childhood asthma followed to adulthood. *N Engl J Med* 2003;349(15):1414-22.
31. Rosenstreich DL, Eggleston P, Kattan M, Baker D, Slavin RG, Gergen P, *et al.* The role of cockroach allergy and exposure to cockroach allergen in causing morbidity among inner-city children with asthma. *N Engl J Med* 1997;336(19):1356-63.
32. Comissão de coordenação do programa da asma. Manual de Boas Práticas na Asma. Lisboa: Direcção Geral da Saúde; 2001, ISBN-972-9425-87-6
33. Asma Brônquica, novas perspectivas diagnósticas e terapêuticas. 27º Curso de Pneumologia para Pós-graduados. Lisboa: Antunes a Amílcar, Lda; 1994.
34. Sigurs N, Bjarnason R, Sigurbergsson F, Kjellman B. Respiratory syncytial virus bronchiolitis in infancy is an important risk factor for asthma and allergy at age 7. *Am J Respir Crit Care Med* 2000;161(5):1501-7.
35. Illi S, von Mutius E, Lau S, Bergmann R, Niggemann B, Sommerfeld C, Wahn U; MAS Group. Early childhood infectious diseases and the development of asthma up to school age: a birth cohort study. *BMJ* 2001;322(7283):390-5.
36. American Thoracic Society. What constitutes an adverse health effect of air pollution? Official statement of the American Thoracic Society. *Am J Respir Crit Care Med* 2000;161(2 Pt 1):665-73.
37. Cristina E. Mapp, Piera Boschetto, Piero Maestrelli, and Leonardo M. Fabbri. occupational Asthma. *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* 172: 280-305. First published online as doi:10.1164/rccm.200311-1575SO
38. Filho, P. Asma Brônquica [monografia na Internet]. 1997-2006. Disponível em: www.asma-bronquica.com.br/
39. G D'Amato,¹ L Cecchi,^{2,3} M D'Amato,⁴ G Liccardi.¹ Urban Air Pollution and Climate Change as Environmental Risk Factors of Respiratory Allergy: An Update. *J Investig Allergol Clin Immunol* 2010; Vol. 20(2): 95-102

40. Noakes PS, Holt PG, Prescott SL. Maternal smoking in pregnancy alters neonatal cytokine responses. *Allergy* 2003;58:1053-8.
41. European Federation of Asthma and Allergy Association (EFA). Adverse reaction to food. American Academy of Allergy and Immunology, Committee o Adverse Reactions to Food, National Institute of Allergy and Infectious Diseases. NIH Publication Np. 84-2442, 220 pp.
42. Filho PA, Lopes AJ. Asma por sulfitos. *Pulmao RJ* 2008; Supl 1:S45-S50
43. Lee RU, Stevenson DD. Aspirin-Exacerbated Respiratory Disease: Evaluation and Management. *Allergy Asthma Immunol Res.* 2011 Jan;3(1):3-10. <http://dx.doi.org/10.4168/aaair.2011.3.1.3>
44. Vane J.R., Botting R.M. The mechanism of action of aspirin. *Thrombosis Research* 110 (2003) 255–258
45. Szczeklik A., NizÊankowska E., Duplaga M. Natural history of aspirin-induced asthma. *Eur Respir J* 2000; 16: 432±436
46. Sungsoo Kim, Inseon S. Choi, Yeon-Joo Kim, Chang-Seong Kim, Eui-Ryoung Han, Dong-Jin Park, and Dae-Eun Kim. Airway Responsiveness to Inhaled Aspirin is Influenced by Airway Hyperresponsiveness in Asthmatic Patients. *Korean J Intern Med.* 2010; 25(3):309-316.
47. Szczeklik A. Aspirin-induced asthma: a tribute to John Vane as a source of inspiration. *Farmacological Reports.* 2010; 62, 526-529.
48. Robinson DS. The role of the mast cell in asthma: induction of airway hyperresponsiveness by interaction with smooth muscle? *The Journal of Allergy and Clinical Immunology* - July 2004 (Vol. 114, Issue 1, Pages 58-65, DOI: 10.1016/j.jaci.2004.03.034)
49. Boyce JA. Mast cells: beyond IgE. *J Allergy Clin Immunol* 2003;111(1):24–32; quiz 33.Review.
50. Brightling CE, Bradding P, Symon FA, Holgate ST, Wardlaw AJ, Pavord ID. Mast-cell infiltration of airway smooth muscle in asthma. *N Engl J Med* 2002;346(22):1699–1705.
51. Williams TJ. The eosinophil enigma. *J Clin Invest* 2004;113(4):507–9.
52. Akbari O, Faul JL, Hoyte EG, Berry GJ, Wahlstrom J, Kronenberg M, DeKruyff RH, Umetsu DT. CD4+ invariant T-cell-receptor+ natural killer T cells in bronchial asthma. *N Engl J Med* 2006;354(11):1117–29.

53. Cohn L, Elias JA, Chupp GL. Asthma: mechanisms of disease persistence and progression. *Annu Rev Immunol* 2004;22:789–815. Review.
54. Zimmermann N, Hershey GK, Foster PS, Rothenberg ME. Chemokines in asthma: cooperative interaction between chemokines and IL-13. *J Allergy Clin Immunol* 2003;111(2):227–42.
55. Peters-Golden M. The alveolar macrophage: the forgotten cell in asthma. *Am J Respir Cell Mol Biol* 2004;31(1):3–7. Review.
56. Jatakanon A, Uasuf C, Maziak W, Lim S, Chung KF, Barnes PJ. Neutrophilic inflammation in severe persistent asthma. *Am J Respir Crit Care Med* 1999;160(5 Pt 1):1532–9.
57. Wenzel SE, Szeffler SJ, Leung DY, Sloan SI, Rex MD, Martin RJ. Bronchoscopic evaluation of severe asthma. Persistent inflammation associated with high dose glucocorticoids. *Am J Respir Crit Care Med* 1997;156(3 Pt 1):737–43.
58. Chung KF. Airway smooth muscle cells: contributing to and regulating airway mucosal inflammation? *Eur Respir J* 2000;15(5):961–8.
59. Gelfand EW, Dakhama A. CD8+ T lymphocytes and leukotriene B4: novel interactions in the persistence and progression of asthma. *J Allergy Clin Immunol* 2006;117(3):577–82.
60. The European Academy of Allergology and Clinical Immunology. Position Paper: allergen standardization and skin tests. *Allergy* 1993; 75:543.625.
61. Ricciardolo FL, Sterk PJ, Gaston B, Folkerts G. Nitric oxide in health and disease of the respiratory system. *Physiol Rev* 2004;84(3):731–65.
62. Deykin A, Massaro AF, Drazen JM, Israel E. Exhaled nitric oxide as a diagnostic test for asthma: online versus offline techniques and effect of flow rate. *Am J Respir Crit Care Med* 2002;165(12):1597–1601.
63. Boyce JA. Mast cells: beyond IgE. *J Allergy Clin Immunol* 2003;111(1):24–32; quiz 33. Review.
64. Busse W, Corren J, Lanier BQ, McAlary M, Fowler-Taylor A, Cioppa GD, van As A, Gupta N. Omalizumab, anti-IgE recombinant humanized monoclonal antibody, for the treatment of severe allergic asthma. *J Allergy Clin Immunol* 2001;108(2):184–90.
65. Holgate S, Casale T, Wenzel S, Bousquet J, Deniz Y, Reisner C. The anti-inflammatory effects of omalizumab confirm the central role of IgE in allergic inflammation. *J Allergy Clin Immunol* 2005;115(3):459–65. Review.

66. Levy ML, Fletcher M, Price DB, Hausen T, Halbert RJ, Yawn BP. International Primary Care Respiratory Group (IPCRG) Guidelines: diagnosis of respiratory diseases in primary care. *Prim Care Respir J* 2006;15(1):20-34.
67. Irwin RS, Boulet LP, Cloutier MM, Fuller R, Gold PM, Hoffstein V, *et al.* Managing cough as a defense mechanism and as a symptom. A consensus panel report of the American College of Chest Physicians. *Chest* 1998;114(2 Suppl Managing):133S-81S.
68. Anderson SD. Exercise-induced asthma in children: a marker of airway inflammation. *Med J Aust* 2002;177 Suppl:S61-3.
69. Manual Merck para a família [página web]. Provas para o diagnóstico das doenças; 2009. Disponível em: www.manualmerck.net/
70. Juniper EF *et al.* Measuring asthma control. Clinic questionnaire or daily diary? *American Journal of Respiratory and Critical Care Medicine*, 2000, 162:1330-1334.
71. Pellegrino R, Viegi G, Brusasco V, Crapo RO, Burgos F, Casaburi R, *et al.* Interpretative strategies for lung function tests. *Eur Respir J* 2005;26(5):948-68.
72. Reddel HK, Marks GB, Jenkins CR. When can personal best peak flow be determined for asthma action plans? *Thorax* 2004;59(11):922-4.
73. Castro-Rodriguez JA, Holberg CJ, Wright AL, Martinez FD. A clinical index to define risk of asthma in young children with recurrent wheezing. *Am J Respir Crit Care Med* 2000;162 (4 Pt 1):1403-6.
74. Sears MR, Greene JM, Willan AR, Wiecek EM, Taylor DR, Flannery EM, *et al.* A longitudinal, population-based, cohort study of childhood asthma followed to adulthood. *N Engl J Med* 2003;349(15):1414-22.
75. Frey U, Stocks J, Sly P, Bates J. Specification for signal processing and data handling used for infant pulmonary function testing. ERS/ATS Task Force on Standards for Infant Respiratory Function Testing. European Respiratory Society/ American Thoracic Society. *Eur Respir J* 2000;16(5):1016-22.
76. Sly PD, Cahill P, Willet K, Burton P. Accuracy of mini peak flow meters in indicating changes in lung function in children with asthma. *BMJ* 1994;308(6928):572-4.
77. Jones CA, Holloway JA, Warner JO. Does atopic disease start in foetal life? *Allergy* 2000;55(1):2-10.
78. Friedman NJ, Zeiger RS. The role of breast-feeding in the development of allergies and asthma. *J Allergy Clin Immunol* 2005;115(6):1238-48.

79. Tarlo SM, Liss GM. Occupational asthma: an approach to diagnosis and management. *CMAJ* 2003;168(7):867-71.
80. Bright P, Burge PS. Occupational lung disease. 8. The diagnosis of occupational asthma from serial measurements of lung function at and away from work. *Thorax* 1996;51(8):857-63.
81. Nicholson PJ, Cullinan P, Taylor AJ, Burge PS, Boyle C. Evidence based guidelines for the prevention, identification, and management of occupational asthma. *Occup Environ Med* 2005;62(5):290-9.
82. Price DB, Tinkelman DG, Halbert RJ, Nordyke RJ, Isonaka S, Nonikov D, *et al.* Symptom-based questionnaire for identifying COPD in smokers. *Respiration* 2006;73(3):285-95.
83. Demissie K, Breckenridge MB, Rhoads GG. Infant and maternal outcomes in the pregnancies of asthmatic women. *Am J Respir Crit Care Med* 1998;158(4):1091-5.
84. Schatz M. Interrelationships between asthma and pregnancy: a literature review. *J Allergy Clin Immunol* 1999;103(2 Pt 2):S330-6.
85. National Asthma Education Program. Report of the working group on asthma and pregnancy: management of asthma during pregnancy. Bethesda, MD: National Heart, Lung, and Blood Institute. National Institutes of Health; 1993. Report No.: NIH Publication Number 93-3279A.
86. Murphy VE, Gibson PG, Smith R, Clifton VL. Asthma during pregnancy: mechanisms and treatment implications. *Eur Respir J* 2005;25(4):731-50.
87. Farmalab Chiesi [página web]. Asma: controle e prevenção; Disponível em: <http://www.farmalabchiesi.com.br/faserasma.htm>
88. Brown PH, Greening AP, Crompton GK. Large volume spacer devices and the influence of high dose beclomethasone dipropionate on hypothalamo-pituitary-adrenal axis function. *Thorax* 1993;48(3):233-8.
89. Slader CA, Reddel HK, Spencer LM, Belousova EG, Armour CL, Bosnic-Anticevich SZ, Thien FC, Jenkins CR. Double blind randomised controlled trial of two different breathing techniques in the management of asthma. *Thorax* 2006 Aug;61(8):651-6.
90. Dolovich MB, Ahrens RC, Hess DR, Anderson P, Dhand R, Rau JL, *et al.* Device selection and outcomes of aerosol therapy: Evidence-based guidelines: American College of Chest Physicians/American College of Asthma, Allergy, and Immunology. *Chest* 2005;127(1):335-71.

91. Infarmed [página web]. Prontuário Terapêutico; Disponível em: <http://www.infarmed.pt/prontuario>
92. TAYLOR, I.K. Cysteinyl le ukotrienes in asthma: current state of therapeutic evaluation. *Thorax*. n. 50, p. 1005, 1995.
93. The Childhood Asthma Management Program Research Group. Long-term effects of budesonida or nedocromil in children with asthma. *N Engl J Med* 2000;343(15):1054-63.
94. Pauwels RA, Lofdahl CG, Postma DS, Tattersfield AE, O'Byrne P, Barnes PJ, *et al.* Effect of inhaled formoterol and budesonida on exacerbations of asthma. Formoterol and Corticosteroids Establishing Therapy (FACET) International Study Group. *N Engl J Med* 1997;337(20):1405-11.
95. Suissa S, Ernst P, Benayoun S, Baltzan M, Cai B. Low-dose inhaled corticosteroids and the prevention of death from asthma. *N Engl J Med* 2000;343(5):332-6.
96. Powell H, Gibson PG. Inhaled corticosteroid doses in asthma: an evidence-based approach. *Med J Aust* 2003;178(5):223-5.
97. Szeffler SJ, Martin RJ, King TS, Boushey HA, Cherniack RM, Chinchilli VM, *et al.* Significant variability in response to inhaled corticosteroids for persistent asthma. *J Allergy Clin Immunol* 2002;109(3):410-8.
98. DALEY-YATES, P.T.; *et al.* Beclomethasone dipropionate: absolute bioavailability, pharmacokinetics and metabolism following intravenous, oral, intranasal and inhaled administration in man. *Journal of Clinical Pharmacology*. n. 51, p. 400, 2001.
99. Lipworth BJ. Systemic adverse effects of inhaled corticosteroid therapy: A systematic review and meta-analysis. *Arch Intern Med* 1999;159(9):941-55.
100. ADAMS, N.; *et al.* Fluticasona inhalada versus beclometasona o budesonida inhalados para el asma crónica en adultos y niños. *La Biblioteca Cochrane Plus*. n. 2, 26 Feb. 2007. Disponível em: < <http://www.updatesoftware.com/BCP/BCPGetDocument.asp?DocumentID=CD002310>>.
101. FLIXOTAIDE: Propionato de fluticasona. Glaxo Wellcome Farmacêutica, Lda., 2011. Folheto informativo disponível em: http://www.infarmed.pt/infomed/download_ficheiro.php?med_id=3479&tipo_doc=fi
102. Pulmicort Inalador: budesonida. AstraZeneca Produtos Farmacêuticos, Lda., 2010. Resumo das características do medicamento. Disponível em:

- http://www.infarmed.pt/infomed/download_ficheiro.php?med_id=41894&tipo_doc=rcm
103. The Childhood Asthma Management Program Research Group. Long-term effects of budesonide or nedocromil in children with asthma. *N Engl J Med* 2000; 343(15):1054-63.
 104. Guilbert TW, Morgan WJ, Zeiger RS, Mauger DT, Boehmer SJ, Szeffler SJ, *et al.* Long-term inhaled corticosteroids in preschool children at high risk for asthma. *N Engl J Med* 2006;354(19):1985-97.
 105. Pedersen S. Do inhaled corticosteroids inhibit growth in children? *Am J Respir Crit Care Med* 2001;164(4):521-35.
 106. Agertoft L, Pedersen S. Effect of long-term treatment with inhaled budesonide on adult height in children with asthma. *N Engl J Med* 2000;343(15):1064-9.
 107. Mash B, Bheekie A, Jones PW. Inhaled vs oral steroids for adults with chronic asthma. *Cochrane Database Syst Rev.* 2000;2.
 108. Recommendations for the prevention and treatment of glucocorticoid- induced osteoporosis. American College of Rheumatology Task Force on Osteoporosis Guidelines. *Arthritis Rheum* 1996;39(11):1791-801.
 109. Eastell R, Reid DM, Compston J, Cooper C, Fogelman I, Francis RM, *et al.* A UK Consensus Group on management of glucocorticoid-induced osteoporosis: an update. *J Intern Med* 1998;244(4):271-92.
 110. Diczpinigaitis PV, Dobkin JB, Reichel J. Antitussive effect of the leukotriene receptor antagonist zafirlukast in subjects with cough-variant asthma. *J Asthma* 2002;39(4):291-7.
 111. Barnes NC, Miller CJ. Effect of leukotriene receptor antagonist therapy on the risk of asthma exacerbations in patients with mild to moderate asthma: an integrated analysis of zafirlukast trials. *Thorax* 2000;55(6):478-83.
 112. Noonan MJ, Chervinsky P, Brandon M, Zhang J, Kundu S, McBurney J, *et al.* Montelukast, a potent leukotriene receptor antagonist, causes dose-related improvements in chronic asthma. Montelukast Asthma Study Group. *Eur Respir J* 1998;11(6):1232-9.
 113. Leff JA, Busse WW, Pearlman D, Bronsky EA, Kemp J, Hendeles L, *et al.* Montelukast, a leukotriene-receptor antagonist, for the treatment of mild asthma and exercise-induced bronchoconstriction. *N Engl J Med* 1998;339(3):147-52.

114. Dahlen B, Nizankowska E, Szczeklik A, Zetterstrom O, Bochenek G, Kumlin M, *et al.* Benefits from adding the 5-lipoxygenase inhibitor zileuton to conventional therapy in aspirin-intolerant asthmatics. *Am J Respir Crit Care Med* 1998;157 (4 Pt 1):1187-94.
115. Lofdahl CG, Reiss TF, Leff JA, Israel E, Noonan MJ, Finn AF, *et al.* Randomised, placebo controlled trial of effect of a leukotriene receptor antagonist, montelukast, on tapering inhaled corticosteroids in asthmatic patients. *BMJ* 1999;319(7202):87-90.
116. Laviolette M, Malmstrom K, Lu S, Chervinsky P, Pujet JC, Peszek I, *et al.* Montelukast added to inhaled beclomethasone in treatment of asthma. Montelukast/Beclomethasone Additivity Group. *Am J Respir Crit Care Med* 1999;160(6):1862-8.
117. Virchow JC, Prasse A, Naya I, Summerton L, Harris A. Zafirlukast improves asthma control in patients receiving highdose inhaled corticosteroids. *Am J Respir Crit Care Med* 2000;162(2 Pt 1):578-85.
118. Vaquerizo MJ, Casan P, Castillo J, Perpina M, Sanchis J, Sobradillo V, *et al.* Effect of montelukast added to inhaled budesonide on control of mild to moderate asthma. *Thorax* 2003;58(3):204-10.
119. O'BYRNE, P. Asthma pathogenesis and allergen-induced late responses. *Journal of Allergy and Clinical Immunology*. n. 102, p. 85- 89, 1998
120. DRAZEN, J.M.; ISRAEL, E.; O'BYRNE, P.M. Treatment of asthma with drugs modifying the leukotriene pathway. *New England Journal of Medicine*. n. 340, p. 197, 1999.
121. WECHSLER, M.E.; *et al.* Pulmonary infiltrates, eosinophilia and cardiomyopathy in patients with asthma receiving zafirlukast. *JAMA*. n. 279, p. 455, 1998.
122. de Benedictis FM, del Giudice MM, Forenza N, Decimo F, de Benedictis D, Capristo A. Lack of tolerance to the protective effect of montelukast in exercise-induced bronchoconstriction in children. *Eur Respir J* 2006 Aug;28(2):291-5.
123. Phipatanakul W, Cronin B, Wood RA, Eggleston PA, Shih MC, Song L, *et al.* Effect of environmental intervention on mouse allergen levels in homes of inner-city Boston children with asthma. *Ann Allergy Asthma Immunol* 2004;92(4):420-5.
124. Simons FE, Villa JR, Lee BW, Teper AM, Lyttle B, Aristizabal G, *et al.* Montelukast added to budesonide in children with persistent asthma: a randomized, double-blind, crossover study. *J Pediatr* 2001;138(5):694-8.

125. Knorr B, Franchi LM, Bisgaard H, Vermeulen JH, LeSouef P, Santanello N, *et al.* Montelukast, a leukotriene receptor antagonist, for the treatment of persistent asthma in children aged 2 to 5 years. *Pediatrics* 2001;108(3):E48.
126. Bisgaard H, Zielen S, Garcia-Garcia ML, Johnston SL, Gilles L, Menten J, *et al.* Montelukast reduces asthma exacerbations in 2- to 5-year-old children with intermittent asthma. *Am J Respir Crit Care Med* 2005;171(4):315-22.
127. Lemanske RF, Jr., Sorkness CA, Mauger EA, Lazarus SC, Boushey HA, Fahy JV, *et al.* Inhaled corticosteroid reduction and elimination in patients with persistent asthma receiving salmeterol: a randomized controlled trial. *JAMA* 2001;285(20):2594-603.
128. Lazarus SC, Boushey HA, Fahy JV, Chinchilli VM, Lemanske RF, Jr., Sorkness CA, *et al.* Long-acting beta2-agonist monotherapy vs continued therapy with inhaled corticosteroids in patients with persistent asthma: a randomized controlled trial. *JAMA* 2001;285(20):2583-93.
129. Pearlman DS, Chervinsky P, LaForce C, Seltzer JM, Southern DL, Kemp JP, *et al.* A comparison of salmeterol with albuterol in the treatment of mild-to-moderate asthma. *N Engl J Med* 1992;327(20):1420-5.
130. Pauwels RA, Lofdahl CG, Postma DS, Tattersfield AE, O'Byrne P, Barnes PJ, *et al.* Effect of inhaled formoterol and budesonide on exacerbations of asthma. Formoterol and Corticosteroids Establishing Therapy (FACET) International Study Group. *N Engl J Med* 1997;337(20):1405-11.
131. Bateman ED, Boushey HA, Bousquet J, Busse WW, Clark TJ, Pauwels RA, *et al.* Can guideline-defined asthma control be achieved? The Gaining Optimal Asthma Control study. *Am J Respir Crit Care Med* 2004;170(8):836-44.
132. Laloo UG, Malolepszy J, Kozma D, Krofta K, Ankerst J, Johansen B, *et al.* Budesonide and formoterol in a single inhaler improves asthma control compared with increasing the dose of corticosteroid in adults with mild-to-moderate asthma. *Chest* 2003;123(5):1480-7.
133. Kips JC, O'Connor BJ, Inman MD, Svensson K, Pauwels RA, O'Byrne PM. A long-term study of the antiinflammatory effect of low-dose budesonide plus formoterol versus high-dose budesonide in asthma. *Am J Respir Crit Care Med* 2000;161(3 Pt 1):996-1001.

134. Rabe KF, Pizzichini E, Stallberg B, Romero S, Balanzat AM, Atienza T, *et al.* Budesonide/formoterol in a single inhaler for maintenance and relief in mild-to-moderate asthma: a randomized, double-blind trial. *Chest* 2006;129(2):246-56.
135. Vogelmeier C, D'Urzo A, Pauwels R, Merino JM, Jaspal M, Boutet S, *et al.* Budesonide/formoterol maintenance and reliever therapy: an effective asthma treatment option? *Eur Respir J* 2005;26(5):819-28.
136. Nelson JA, Strauss L, Skowronski M, Ciufu R, Novak R, McFadden ER, Jr. Effect of long-term salmeterol treatment on exercise-induced asthma. *N Engl J Med* 1998;339(3):141-6.
137. Brisomax diskus: fluticasona + salmeterol. Bialfar – Produtos Farmacêuticos, S.A.. 2011. Resumo das características do medicamento. Disponível em: http://www.infarmed.pt/infomed/download_ficheiro.php?med_id=32342&tipo_doc=rcm
138. OLIVEIRA, M.A.; *et al.* Efficacy and safety of inhaled salmeterol compared to salbutamol in patients with mild-to-moderate asthma. *Revista da Associação Médica Brasileira*. São Paulo, v. 44, n. 3, 1998 .
139. Nelson HS, Weiss ST, Bleecker ER, Yancey SW, Dorinsky PM. The Salmeterol Multicenter Asthma Research Trial: a comparison of usual pharmacotherapy for asthma or usual pharmacotherapy plus salmeterol. *Chest* 2006;129(1):15-26.
140. WEINBERGER, M, HENDELES, L. Theophylline in asthma. *New England Journal of Medicine*. v. 334, p. 1380-1388, 1996.
141. UNICONTIN. teofilina. MEDA Pharma – Produtos Farmacêuticos, S.A.. 2006. Resumo das características do medicamento. Disponível em: http://www.infarmed.pt/infomed/download_ficheiro.php?med_id=8885&tipo_doc=rcm
142. Guevara JP, Ducharme FM, Keren R, Nihtianova S, Zorc J. Inhaled corticosteroids versus sodium cromoglycate in children and adults with asthma. *Cochrane Database Syst Rev* 2006(2):CD003558.
143. Apter A, Stanley S. Advances in adult and pediatric asthma. *Science Direct* [série na internet]. 2006, vol.113, 407:[7p]. Disponível em: [http://www.sciencedirect.com/science?_ob=ArticleURL&_udi=B6WH4-4BVJFT814&_coverDate=03%](http://www.sciencedirect.com/science?_ob=ArticleURL&_udi=B6WH4-4BVJFT814&_coverDate=03%2006)
144. Humbert M, Beasley R, Ayres J, Slavin R, Hebert J, Bousquet J, *et al.* Benefits of omalizumab as add-on therapy in patients with severe persistent asthma who are

- inadequately controlled despite best available therapy (GINA 2002 step 4 treatment): INNOVATE. *Allergy* 2005;60(3):309-16.
145. Milgrom H, Fick RB, Jr., Su JQ, Reimann JD, Bush RK, Watrous ML, *et al.* Treatment of allergic asthma with monoclonal anti-IgE antibody. rhuMab- E25 Study Group. *N Engl J Med* 1999;341(26):1966-73.
146. Bousquet J, Wenzel S, Holgate S, Lumry W, Freeman P, Fox H. Predicting response to omalizumab, an anti-IgE antibody, in patients with allergic asthma. *Chest* 2004;125(4):1378-86.
147. Djukanovic R, Wilson SJ, Kraft M, Jarjour NN, Steel M, Chung KF, *et al.* Effects of treatment with anti-immunoglobulin E antibody omalizumab on airway inflammation in allergic asthma. *Am J Respir Crit Care Med* 2004;170(6):583-93.
148. Bengtsson B, Fagerstrom PO. Extrapulmonary effects of terbutaline during prolonged administration. *Clin Pharmacol Ther* 1982;31(6):726-32.
149. Williams SJ, Winner SJ, Clark TJ. Comparison of inhaled and intravenous terbutaline in acute severe asthma. *Thorax* 1981;36(8):629-32.
150. Harrison BD, Stokes TC, Hart GJ, Vaughan DA, Ali NJ, Robinson AA. Need for intravenous hydrocortisone in addition to oral prednisolone in patients admitted to hospital with severe asthma without ventilatory failure. *Lancet* 1986;1(8474):181-4.
151. Agbetile J, Green R. New therapies and management strategies in the treatment of asthma: patient-focused developments. *Journal of Asthma and Allergy*. 2011;4 1–12
152. Barnes P. New drugs asthma; *Nature Reviews Drug Discovery* 3 [série na internet]. 2004; vol. 3 No 10; 831:[13p.]. Disponível em: http://www.nature.com/nrd/journal/v3/n10/nrd1524_r.html
153. Xolair. omalizumab. Novartis Europharm Limited. 2010. Resumo das características do medicamento. Disponível em: http://www.ema.europa.eu/docs/pt_PT/document_library/EPAR_Summary_for_the_public/human/000606/WC500057293.pdf
154. Berry MA, Hargadon B, Shelley M, *et al.* Evidence of a role of tumor necrosis factor in refractory asthma. *N Engl J Med*. 2009;354(7): 697–708.
155. Morjaria JB, Chauhan AJ, Babu KS, Polosa R, Davies DE, Holgate ST. The role of a soluble TNFalpha receptor fusion protein (etanercept) in corticosteroid refractory asthma: a double blind, randomised, placebo controlled trial. *Thorax*. 2008;63(7):584–591.

156. Wenzel SE, Barnes PJ, Bleecker ER, *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.* 2009;179(7): 549–558.
157. Bongartz T, Sutton AJ, Sweeting MJ, Buchan I, Matteson EL, Montori V. Anti-TNF antibody therapy in rheumatoid arthritis and the risk of serious infections and malignancies: systematic review and meta-analysis of rare harmful effects in randomized controlled trials. *JAMA.* 2006;295(19):2275–2285.)
158. Barnes P. Cytokine modulators as novel therapies for asthma. *Annual Reviews of Pharmacology and Toxicology* [série na internet]. 2002; Volume 42:[17p.].
159. Rosenwasser LJ, Busse WW, Lizambri RG, *et al.* Allergic asthma and an anti-CD23 mAb (IDEC-152): results of phase I, single-dose, dose-escalating clinical trial. *PubMed* [série na internet]. 2003; 112(3):[7p.].
160. Aidan A. Long; Monoclonal antibodies and other biologic agents in the treatment of Asthma; 2009; mAbs 1:3, 237-246; May/June 2009; Landes Bioscience
161. Haldar P, Brightling CE, Hargadon B, *et al.* Mepolizumab and exacerbations of refractory eosinophilic asthma. *N Engl J Med.* 2009; 360(10):973–984.
162. Flood-Page P, Swenson C, Faiferman I, *et al.* A study to evaluate safety and efficacy of mepolizumab in patients with moderate persistent asthma. *Am J Respir Crit Care Med.* 2007;176(11):1062–1071.)
163. KUMAR, R.K.; *et al.* Effects of anticytokine therapy in a mouse model of chronic asthma. *American Journal of Respiratory Critical Care Medicine.* n. 170, p. 1043, 2004.
164. Médicos de Portugal [página web]. Nova tecnologia para o tratamento da asma: Inalador inovador desenvolvido pela Hovione; 2005 Disponível em: http://medicosdeportugal.saude.sapo.pt/utentes/medicamentos/nova_tecnologia_para_o_tratamento_da_asma_inalador_inovador_desenvolvido_pela_hovione.
165. Shahid SK, Kharitonov SA, Wilson NM, *et al.* Exhaled 8-isoprostane in childhood asthma. *Respiratory Research*; 79:[7p.]. Disponível em: <http://respiratory-research.com/content/pdf/1465-9921-6-79.pdf>
166. Agência Fiocruz de Notícias, saúde e ciência para todos [página web]. Asma. Disponível em: www.fiocruz.br/ccs/novidades/jul05/asma_fer.htm.
167. Revista de manguinhos [página web]. Duas novas moléculas contra a asma. Disponível em: http://www.fiocruz.br/ccs/revista/n08_dez05/pdfs/pags08asma.pdf

168. Kon OM, Sihra BS, *et al.* The effects of an anti-CD4 monoclonal antibody, keliximab, on peripheral blood CD4+ T-cells in asthma. PubMed [série na internet]. 2001; 45:[7p.].
169. KON, O.M. *et al.* The effects of an anti-CD4 monoclonal antibody; keliximab, on peripheral blood CD4+ T cells in asthma. European Respiratory Journal. p. 18-45, 2001.
170. Scanga CB, Le Gros G. Development of an asthma vaccine: research into BCG. PubMed [série na internet]. 2000; 59:[4p.].
171. Children's Hospital Boston. New view of asthma's cause: previously unrecognized immune cell may provide a better target for therapy. ScienceDaily [série na internet]. 2006. Disponível em: <http://www.sciencedaily.com/releases/2006/03/060317120554.htm>
172. Montuschi P, Martello S, *et al.* Liquid chromatography/mass spectrometry analysis of exhaled leucotriene B4 in asthmatic children. Respiratory Research [série na internet]. 2005; vol.6, 119:[11p.]. Disponível em: <http://respiratory-research.com/content/6/1/119>
173. Choi, I. S., *et al.* Personal Factors Affecting Therapeutic Responses to BCG Vaccination in Asthmatics. Allergy Asthma Immunol Res. 2011 July;3(3):178-185.

Anexos

Anexo 1. Indicadores-chave a considerar no diagnóstico de asma

Quadro – Indicadores-chave a considerar no diagnóstico de asma

Deve-se considerar um diagnóstico de asma e realizar espirometria se algum destes indicadores estiver presente.*

Estes indicadores não são de diagnóstico por si só, mas a presença de vários indicadores-chave aumenta a probabilidade de um diagnóstico de asma. A espirometria também é necessária para estabelecer um diagnóstico de asma.

- Pieira – Apito agudo quando expira, especialmente em crianças. (A falta de sibilância e de um exame de tórax normal não excluem asma).
- História de um dos seguintes factores:
 - Tosse, agravada particularmente à noite;
 - Pieira recorrente;
 - Dificuldade em respirar recorrente;
 - Aperto no peito recorrente.
- Sintomas que ocorrem ou pioram na presença de:
 - Exercício físico;
 - Infecção viral;
 - Animais com pêlo;
 - Casa-ácaros (em colchões, travesseiros, móveis estofados, tapetes);
 - Fumo (tabaco, madeira);
 - Pólen;
 - Mudanças no clima;
 - Forte expressão emocional (rir ou chorar);
 - Produtos químicos ou poeiras transportadas através do ar;
 - Os ciclos menstruais.
- Sintomas que ocorrem ou pioram durante a noite, acordando o doente.

* Eczema, febre do feno, ou doentes com história familiar de asma ou de doenças atópicas são frequentemente associados à asma, mas eles não são indicadores-chave.

Fonte: Adaptado de National Heart, Lung and Blood Institute; National Asthma Education and Prevention Program; Expert Panel report 3: *Guidelines for the Diagnosis and Management of Asthma*; Full Report 2007; NIH Publication.

Anexo 2. Asthma and Allergic Rhinitis Control Test - CARAT

Asthma and Allergic Rhinitis Control Test – CARAT (preliminary version)

This questionnaire needs validation studies. Its scoring and psychometric properties are not currently known.

Name: _____ Date: ___/___/___

Gender: Male Female Age: _____

Please choose the answer that **better describes** how you have felt **over the last 4 weeks**, due to your respiratory/allergic (asthma/rhinitis/allergy) disease.

During the last 4 weeks, due to your respiratory/allergic (asthma/rhinitis/allergic) disease, how many times did you have:

	Never	1 or 2 days per week	More than 2 days per week	Almost everyday or every day
1. Nasal obstruction?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
2. Sneezes?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
3. Nasal itching?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
4. Nose dripping?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
5. Throat symptoms such as itching, tickling or a feeling of sputum in the throat?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
6. Eye symptoms such as itching, weeping or inflammation?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>

During the last 4 weeks, due to your respiratory/allergic (asthma/rhinitis/allergic) disease, how many times did you have:

	Never	1 or 2 days per week	More than 2 days per week	Almost everyday or every day
7. Shortness of breath/dyspnoea?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
8. Wheezing?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
9. Chest tightness after physical efforts?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
10. Cough?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>

Please continue to the next page

	Never	1 or 2 days per week	More than 2 days per week	Almost everyday or every day
--	-------	-------------------------	------------------------------	------------------------------------

11. During the the last 4 weeks, due to your respiratory/allergic (asthma/rhinitis/allergic) disease, how many times did you feel **tired, with difficulty doing your daily activities/work?**

	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
--	--------------------------	--------------------------	--------------------------	--------------------------

During the last 4 weeks, due to your respiratory/allergic (asthma/rhinitis/allergic) disease, how many times did you:

	Never	1 or 2 days per week	More than 2 days per week	Almost everyday or every day
--	-------	-------------------------	------------------------------	------------------------------------

12. Woke up during the night?

	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
--	--------------------------	--------------------------	--------------------------	--------------------------

13. Had complaints/symptoms in the morning, when you wake up?

	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
--	--------------------------	--------------------------	--------------------------	--------------------------

	Yes	No	Currently, I don't work/study
--	-----	----	----------------------------------

14. During the last 4 weeks, due to your respiratory/allergic (asthma/rhinitis/allergic) disease, did you had to miss work/school?

	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
--	--------------------------	--------------------------	--------------------------

	Never	Less than 7 days	7 or more days	I'm not taking medication
--	-------	---------------------	-------------------	------------------------------

15. During the last 4 weeks, due to your respiratory/allergic (asthma/rhinitis/allergic) disease, how many times did you have to **increase the use of medication?**

	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
--	--------------------------	--------------------------	--------------------------	--------------------------

During the last 4 weeks, due to your respiratory/allergic (asthma/rhinitis/allergic) disease, did you need

	Yes	No
--	-----	----

16. To go to a doctor?

	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
--	--------------------------	--------------------------

17. To be hospitalized?

	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
--	--------------------------	--------------------------

Thank you