



Asma Brônquica

Asma Mal Controlada em Adultos

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

A maioria dos pacientes com asma se enquadra nos tipos leve e moderado, sendo que, uma pequena parcela apresenta asma severa, que dependendo da definição adotada, oscila entre 5-10%. Este menor percentual, entretanto, é o responsável pelos maiores custos do tratamento da asma. Por exemplo, no Canadá estima-se que estes 10% sejam os responsáveis por 51% dos gastos médicos diretos do tratamento e 54% dos custos totais desembolsados com a doença.¹ Ao contrário dos pacientes com asma leve e moderada, facilmente controlados com corticóides por inalação e broncodilatadores β 2-agonistas, aqueles com asma severa constituem um grupo em que a doença se manifesta de uma forma de difícil controle, às vezes refratária, apesar de doses máximas da terapêutica empregada por inalação.

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

Tabela 1 – Critérios diagnósticos para a asma refratária

Critérios Maiores
<ul style="list-style-type: none"> • Tratamento contínuo ou \geq 50% do ano com corticóide oral
<ul style="list-style-type: none"> • Uso contínuo de altas doses de corticóides por inalação (\geq 1.200 mcg de beclometasona ou equivalente)
Critérios Menores
<ul style="list-style-type: none"> • Necessidade de uso diário de β-agonistas de longa duração de ação, antagonistas de leucotrienos ou teofilina
<ul style="list-style-type: none"> • Sintomas diários de asma, necessitando medicação de resgate
<ul style="list-style-type: none"> • Persistente obstrução brônquica (VEF1 < 80% do teórico); variação diária do PFE > 20%
<ul style="list-style-type: none"> • Uma ou mais visitas por asma a serviço de emergência no último ano

<ul style="list-style-type: none"> • Três ciclos ou mais de corticóide oral no último ano
<ul style="list-style-type: none"> • Piora da asma quando de redução de $\leq 25\%$ nas doses de corticóide oral ou por inalação
<ul style="list-style-type: none"> • História de asma quase-fatal no passado
VEF1 – volume expiratório no primeiro segundo; PFE – pico de fluxo expiratório

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

Tabela 2 – Doenças que causam dispnéia e devem ser descartadas para o diagnóstico de certeza da asma severa

Diagnósticos Alternativos de Doenças que Causam Dispnéia	
<ul style="list-style-type: none"> • Bronquiectasias 	<ul style="list-style-type: none"> • Bronquiolite obstrutiva
<ul style="list-style-type: none"> • ICC 	<ul style="list-style-type: none"> • Aspiração recorrente
<ul style="list-style-type: none"> • Disfunção de cordas vocais 	<ul style="list-style-type: none"> • Aspergilose broncopulmonar alérgica
<ul style="list-style-type: none"> • Fibrose cística 	<ul style="list-style-type: none"> • Síndrome de Churg-Strauss
<ul style="list-style-type: none"> • Embolia pulmonar recorrente 	<ul style="list-style-type: none"> • DPOC
<ul style="list-style-type: none"> • Obstrução central das vias aéreas: corpo estranho, tumores (benignos ou malignos), sarcoidose, traqueobronquiomalácia 	

O National Heart Lung and Blood Institute (NHLBI) e a Organização Mundial de Saúde (OMS), na versão atualizada em 2005 do Global Initiative for Asthma,⁴ definem pacientes com asma severa quando apresentam provas de função pulmonar alteradas, fazem uso de corticóides por via oral para manter o controle da doença ou se necessitam de doses moderadas de corticóides por inalação associadas ao uso contínuo de broncodilatadores β_2 -adrenérgicos de longa duração. Cerca de 23-49% de pacientes com asma severa desenvolvem persistente limitação ao fluxo aéreo das vias aéreas, apesar do uso apropriado dos medicamentos utilizados e da ausência de outros fatores de risco, como o tabagismo e insultos ambientais.⁵ Fatores de risco potenciais para o declínio do VEF1 na asma incluem além da hiper-responsividade brônquica, broncoconstrição irreversível e inflamação brônquica eosinofílica refratária. A asma fatal e a asma quase fatal representam a mais grave condição da evolução da asma severa e são responsáveis por alta morbidade e mortalidade.

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

Asma Severa – fatores etiológicos, co-morbidades e fatores agravantes

Infecções respiratórias recorrentes

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

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

Sinusite crônica

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

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

Refluxo ácido gastresofágico (RAGE)

É considerado como um fator desencadeante e agravante da asma mesmo na ausência de sua sintomatologia. Estudos em animais e humanos estabeleceram pelo menos três mecanismos que podem determinar a asma induzida pelo RAGE: tono vagal exacerbado, decorrente da estimulação dos receptores do esôfago inferior pelo refluxo ácido;¹⁵ intensificação da HRB e microaspiração de ácido, determinando broncoconstrição e edema da mucosa.^{16,17} A asma por si só pode desencadear um refluxo transitório ou agravar um refluxo preexistente pelo aumento do gradiente de pressão entre o tórax e o abdome, ou pela utilização de broncodilatadores β_2 -agonistas que podem determinar relaxamento do esfíncter gastresofágico e atuam também na redução da amplitude de contração da musculatura lisa do corpo do esôfago, sendo dose dependente. A retificação dos diafragmas devido ao *air trapping* pode modificar o ângulo de His, de agudo para obtuso, determinando tração do esfíncter esofágico inferior, com perda de sua competência propiciando o refluxo.

Obesidade

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

Síndrome da apnéia do sono obstrutiva (SASO)

A SASO e a asma noturna são duas entidades distintas sob a mesma classificação de desordens respiratórias do sono. A prevalência da concomitância entre asma e SASO tem aumentado, nos últimos anos, em decorrência da chamada emergente epidemia da obesidade. No paciente obeso, muitas vezes uma se confunde com a outra, pois apresentam

despertares repetitivos, esforço respiratório, mudanças no fluxo oronasal e queda da saturação de oxigênio durante o sono. Além disso, podem causar sonolência diurna ou outras alterações neurocognitivas. A SASO está associada a um tipo de asma mais severa,²¹ refratária e, às vezes, ambas se sobrepõem quanto à presença de obstrução das vias aéreas com inflamação neutrofílica, à obesidade e a outros fatores agravantes para o broncospasmo (refluxo gastroesofágico, congestão da nasofaringe e dos seios da face).²²

Tabagismo

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

Fatores psicogênicos

A asma severa está relacionada a transtornos psicológicos e psiquiátricos, principalmente a depressão. Além da depressão, manifestam ansiedade, pânico, medo e distúrbios de conduta que podem afetar o controle da doença. Estes pacientes apresentam maior número de atendimento em salas de emergência e hospitalizações.²⁸ São pacientes que têm menor percepção da gravidade da doença e menor aderência ao tratamento.

Fatores ambientais

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

Endócrinos

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

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

gravidez. A descoberta de polimorfismos do receptor de estrogênio associados à HRB, afetando a gravidade da doença, também fornece uma base genética para alguns destes efeitos endócrinos em mulheres com asma.³³

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

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

Efeitos adversos de drogas

Os pacientes com asma são altamente dependentes da contínua estimulação dos receptores β 2-adrenérgicos. A administração de β -bloqueadores pode desencadear asma severa, mesmo quando em doses ínfimas utilizadas como colírios. Outras drogas com contra-indicação, que determinam piora da asma, são a adenosina e os inibidores de angiotensina, utilizadas no âmbito da cardiologia.

Cerca de 3 a 21%³⁶ dos pacientes adultos com asma, dependendo do método de diagnóstico utilizado, e 20% de portadores de asma severa apresentam idiosincrasia à aspirina ou a outros antiinflamatórios não-hormonais (AINH). A intolerância à aspirina nos estudos ENFUMOSA (European Network for Understanding Mechanisms of Severe Asthma)¹⁸ e TENOR (*The Epidemiology and Natural History of Asthma: Outcomes and Treatment Regimens*)³⁷ é considerada como fator proeminente na asma severa. Um detalhado estudo em 500 pacientes com asma induzida por aspirina (AIA)³⁸ 51% necessitaram de corticóide oral e 24% receberam corticóides por inalação nos dois meses que precederam o estudo. No TENOR, a intolerância à aspirina correlacionava-se com persistente obstrução das vias aéreas. De acordo com as características clínicas, a intolerância à aspirina e a outros AINH foi dividida em três grandes grupos: Tipo A – asma e/ou rinite; Tipo B – urticária/angioedema e Tipo C – a combinação dos tipos A e B. Os pacientes do grupo A apresentam uma síndrome clínica constituída por rinosinusite, geralmente com pólipos nasais, sensibilidade à aspirina e asma, e que foi descrita por Widal *et al.*³⁹ em 1922. Esta entidade clínica, posteriormente chamada de "triade da aspirina" (síndrome de Samter) foi popularizada em 1968 por trabalhos de Samter e Beers.⁴⁰⁻⁴² A atopia está presente em aproximadamente um terço dos pacientes,³⁶ determinando manifestações precoces de rinite e asma, sem que haja, entretanto, relação com a intolerância à aspirina ou polipose nasal. Acredita-se que a crise asmática ocorra devido à inibição específica da enzima ciclooxigenase (COX) pela aspirina, promovendo a ativação dos leucotrienos (cis-LTs) pela supressão dos efeitos endógenos da prostaglandina E2 (PGE2) que apresenta importante papel na regulação da inflamação. A PGE2 produzida nos pulmões previne a excessiva atividade da via da 5-lipoxigenase (5-LO), a liberação de mediadores pelos mastócitos, a broncoconstrição induzida pela aspirina e inibe a transmissão colinérgica.

Inflamação Crônica das Vias Aéreas

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

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

epitélio são duas características patológicas proeminentes da asma.

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

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

– Inflamação Neutrofílica

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

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

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

As concentrações de IL-8 se encontram aumentadas no escarro de pacientes com asma grave e se correlacionam com o número de neutrófilos.⁵⁴⁻⁵⁷ A expressão do gene da IL-8 e a presença da proteína foram evidenciadas nas células epiteliais brônquicas e esta citocina pode ser induzida por infecção viral, pelo fumo, por alérgenos e poluentes aéreos. A IL-8 é um potente quimiotático e ativador de neutrófilos. Ela ativa os neutrófilos via receptor específico acoplado de baixa afinidade proteína-G (receptor para quimiocinas CXC [CXCR]1) e também pelo receptor [CXCR]2 e dentre suas várias atividades está a degranulação dos neutrófilos com liberação de elastase, lactoferrina, beta-glucuronidase e mieloperoxidase. A IL-8 também *upregulate* a expressão de duas integrinas (CD11b/CD18 e CD11c/CD18) durante a exocitose dos grânulos específicos.^{15,16} A IL-8 ativa a 5-LO do neutrófilo determinando a formação do LTB4 e do ácido 5-hidroxicicosatetraenóico e induz a produção do fator de ativação plaquetário (PAF).⁵⁸

A inflamação neutrofílica pode também ser induzida pela IL-17 liberada por um subtipo de linfócito T denominado TH17. No escarro induzido de pacientes com asma, principalmente nos com maior gravidade, existe um aumento nas células TH17,⁵⁹

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

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

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

– Fator de Necrose Tumoral Alfa

O TNF- α foi originalmente descrito como um fator indutor da necrose de alguns tumores. Na atualidade, é reconhecido como uma importante citocina pró-inflamatória com largo espectro de ação que inclui recrutamento de neutrófilos através da indução de moléculas de adesão na parede vascular endotelial e indução da síntese de citocinas e quimocinas.

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

Remodelamento brônquico

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

As doenças inflamatórias agudas habitualmente se resolvem através de um processo de reparação, restaurando-se a estrutura normal e, em consequência, a sua função. Em certos pacientes com asma a resposta epitelial à injúria é falha, conduzindo a um longo e anormal processo de reparação o qual resulta em alterações estruturais que evoluem para obstrução fixa, e são coletivamente chamadas de remodelamento brônquico. Todos os estudos sobre asma crônica severa identificaram um grau de obstrução fixa como característica.^{18,37,75}

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

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

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

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

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

Pacientes com asma apresentam brônquios com angiogênese exacerbada, mais vasos e maior percentual de área vascular do que em não-asmáticos. Os com asma severa apresentam um número significativamente maior de vasos do que portadores de asma leve ou moderada. Os capilares e vênulas apresentam edema de suas paredes e espessamento da membrana basal subendotelial. Nas arteríolas evidenciam-se miócitos hipotróficos ou atróficos, além de fibroialinose de parede.⁷⁸ A rede é muito rica na *lamina própria*, porém restrita entre as fibras musculares lisas onde ocorre menor infiltração inflamatória

Na asma ocorre o espessamento da lâmina reticularis da membrana basal que é composta por uma densa camada de colágeno fibrilar, cuja espessura varia de 10-15 μm , o dobro do normal, decorrente de deposição anormal de componentes da matriz intersticial extracelular, tais como fibras colágenas tipos I, III e V, fibronectina, tenascina-C e laminina b2, sem os componentes da lâmina basal (colágeno tipo IV, laminina). O espessamento subepitelial, avaliado através de fragmentos de biópsias brônquicas obtidas por broncofibroscopia, apresenta estreita correlação com a gravidade da doença.

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

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

O aumento da massa do músculo liso brônquico, causado pela hiperplasia celular, hipertrofia e/ou aumento da deposição de matriz extracelular é um importante componente da alterada estrutura das vias aéreas na asma e acredita-se que seja o maior determinante da intensificação da broncoconstrição e HRB na asma.⁸¹ O crescimento da massa muscular ocorre em toda a árvore respiratória, sendo o principal responsável pelo aumento da área interna da parede brônquica na asma. Estas alterações na massa muscular estão relacionadas à gravidade da doença,⁸⁰ enquanto a quantidade de músculo liso e mudanças em sua plasticidade são importantes na dinâmica do estreitamento brônquico.^{82,83}

Asma refratária com corticóide resistência ou dependência

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

Deve ser salientado, entretanto, que pacientes com asma de difícil controle não são necessariamente esteróide-resistentes. A resistência dita completa aos corticóides é uma condição extremamente rara na asma, sendo definida como ausência de qualquer resposta aos corticóides sistêmicos por longo período de tempo (p. ex. 40 mg de prednisolona por dia durante 14 dias) em presença de sintomas de asma, uso de broncodilatadores β 2-agonistas e variação > 15% no PFE.

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

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

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

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

Como tratar do paciente com asma severa?

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

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

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

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

Abordagem ao paciente com asma severa

1.

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

2.

Identificar alérgenos que possam desencadear ou perenizar a doença, instituindo-se o controle ambiental apropriado. Pacientes com asma crônica, alérgicos aos pêlos de animais e que mantêm a co-habitação, requerem doses mais elevadas de corticóide para controlar a doença. O tratamento da rinite alérgica deve ser efetuado para reduzir a morbidade por asma. Crystal-Peters *et al.*⁸⁷ efetuaram estudo coorte retrospectivo em 4.944 pacientes com asma e rinite. Compararam a morbidade por asma nos pacientes que se beneficiaram de tratamento para rinite alérgica com corticóide tópico e/ou anti-histaminico H1 (73%) versus os que não foram tratados (27%). Internações e atendimentos de emergência ocorreram em 6,6% dos pacientes do grupo dos não tratados contra 1,3% nos que se submeteram a tratamento específico ($p = 0,001$).⁸⁷ Um IDR de 0,49 para o grupo tratado indicou

que o risco de eventos relacionados a asma era a metade do grupo não tratado.

3.

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

4.

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

5.

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

6.

Maximizar a terapêutica através de associações de drogas que facilitem a aderência e proporcionem efeito sinérgico. A combinação de corticóides com broncodilatadores de longa duração é a opção preferida. Eickelberg *et al.*⁸⁸ demonstraram que o salmeterol aumenta a translocação nuclear do GRs. A inalação de aerossol de corticóide com partículas ultrafinas tem sido utilizada, beneficiando os pacientes com doença inflamatória principalmente em pequenas vias aéreas mais distais. Recentemente, entretanto, demonstrou-se a ação dos broncodilatadores de longa duração nos pacientes com componente neutrofílico no escarro induzido, provavelmente mediado via inibição da IL-8⁸⁹ ou de outras citocinas. O formoterol inibe a produção de IL-8, reduz o número de neutrófilos do escarro, a liberação de oxidantes pelos neutrófilos humanos⁹⁰ e inibe a adesão de neutrófilos em vênulas pós-capilar de vias aéreas de ratos,⁹¹ atenuando desta forma a inflamação neutrofílica. Um outro estudo demonstrou que o salmeterol reduz de forma significativa o número de neutrófilos e a quantidade de mieloperoxidase em fragmentos de biópsia brônquica de pacientes com asma.⁹² Provavelmente, talvez seja este um dos motivos de sua boa atuação na asma moderada e severa persistentes, quando associados aos corticóides por inalação. Anticorpos que bloqueiam a IL-17, a IL-23 e antagonistas [CXCR]2 são capazes de reduzir o influxo de neutrófilos e podem se constituir em novas estratégias para o tratamento.

7.

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

8.

Nos últimos anos ocorreram progressos no desenvolvimento de agentes que modulam a síntese ou a

ação dos leucotrienos. Sua utilização na prática clínica é direcionada para a asma induzida pela aspirina. Seu emprego tem sido preconizado quando se busca efeito aditivo ao tratamento da asma crônica severa, visando a redução nas doses dos corticóides e broncodilatadores. Os efeitos dos inibidores de leucotrienos em pacientes com asma incluem a broncodilatação aguda, a melhora nas provas funcionais pulmonares, a redução dos sintomas diurnos e noturnos, com melhora na qualidade de vida.

9.

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

10.

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

11.

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

Após a sua aplicação subcutânea ou intravenosa, os níveis séricos da IgE livre caem rapidamente (> 99%), através de uma ação dose-dependente.¹⁰⁴ Da mesma forma, ocorre a redução da expressão do receptor de alta afinidade FcεRI (96%) e na liberação de histamina antígeno-estimulada pelos basófilos (90%).¹⁰³ Para a obtenção de eficácia terapêutica, sem a formação de anticorpos anti-IgE anafilactogênicos, deve ser aplicada a maior dose possível que diminua os níveis de IgE. O omalizumab foi testado por mais de 7.500 pacientes adultos e adolescentes, com asma, rinite e outras condições alérgicas¹⁰⁵ sendo que destes, 3.700 apresentavam asma de moderada a severa. A eficácia e a tolerabilidade do omalizumab têm sido bem estudadas em pacientes com asma alérgica severa. O estudo INNOVATE¹⁰⁶ que analisou exclusivamente pacientes com asma alérgica grave malcontrolada, demonstrou a eficácia do omalizumab nesta população de alto risco com redução de 50% nas exacerbações severas e diminuição em 44,2% nos atendimentos de emergência. Os resultados de estudo INNOVATE foram confirmados pelos achados da análise de um *pool* de sete outras experimentações clínicas.¹⁰⁷ O omalizumab é recomendado para pacientes alérgicos acima de 12 anos, com dosagem da IgE sérica na faixa de 30-700 KUI/ml, que não estão controlados com doses medianas de corticóide por inalação associado ao broncodilatador de longa duração.

12.

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

Informações Médicas Home

[Anterior << Asma Variante com Tosse](#)

[Próximo >> Asma e Gravidez](#)

Bibliografia:

1. Moore BD, Weiss KB, Sullivan SD. **Epidemiology and socioeconomic impact of severe asthma.** In: SJ Szeffler, and DYM Leung Editors. Severe asthma: pathogenesis and management. Marcel Dekker, New York, 1996, 1-34.
2. Proceedings of the ATS workshop on refractory asthma: current understanding, recommendations, and unanswered questions. American Thoracic Society. *Am J Respir Crit Care Med* 2000; 162:2341-51.
3. Harrison BD. Difficult asthma in adults: recognition and approaches to management. *Intern Med J* 2005; 35:543-47.
4. National Institutes of Health, National Heart, Lung, and Blood Institute. Global initiative for asthma. Global strategy for asthma management and prevention. NHLBI/WHO Workshop Report 1995; NIH Publication number 95-3695.
5. Bel EH. Severe asthma. *Breathe* 2006; 3: 129-39.
6. National Institutes of Health, National Heart, Lung, and Blood Institute. Expert Panel Report 3 (EPR3): Guidelines for the Diagnosis and Management of Asthma. Summary report 2007. Disponível em: <http://www.nhlbi.nih.gov/guidelines/asthma/asthgdln.htm>

7. Gern JE, Calhoun W, Swenson C, Shen G, Busse WW. Rhinovirus infection preferentially increases lower airway responsiveness in allergic subjects. *Am J Respir Crit Care Med* 1997;155:1872-6.
8. Buckner CK, Clayton DE, Ain-Shoka AA et al. Parainfluenza 3 infection blocks the ability of a beta-adrenergic receptor agonist to inhibit antigen-induced contraction of guinea pig isolated-induced airway smooth muscle. *J Clin Invest* 1981;67:376-84.
9. Nadel JA, Borson DB. Modulation of neurogenic inflammation by neutral endopeptidase. *Am Rev Respir Dis* 1991;143:S33.
10. Johnston SL, Martin RJ. Chlamydia pneumoniae and Mycoplasma pneumoniae: a role in asthma pathogenesis? *Am J Respir Crit Care Med* 2005;172:1078-89.
11. Byrne GI, Ojcius DM. Chlamydia and apoptosis: life and death decisions of an intracellular pathogen. *Nat Rev Microbiol* 2004;2:802-8.
12. Settipane GA. Rhino-sino-bronchial reflex. *Immunol Allergy Prac* 1985; VII: 498-501.
13. Patow CA, Kaliner M. Nasal and cardiopulmonary reflexes. *Ear Nose Throat J* 1984;63:78-81.
14. Fish JE, Peters SP. – Gastroesophageal reflux and upper airways disease in severe asthma. In: Stephen Holgate, Homer A Boushey, Leonardo M. Fabri. *Difficult Asthma*. Malden: Martin Dunitz; 1999:77-91.
15. Mansfield LE, Stein MR. Gastroesophageal reflux and asthma: a possible reflex mechanism. *Ann Allergy* 1978;41:224-6.
16. Holmes PW, Campbell AM, Barter CE, et al. Changes of lung volumes and lung mechanics in asthma and normal subjects. *Thorax* 1978;33:394-400.
17. Moote DW, Lloyd DA, McCourtie DR, et al. Increase in gastroesophageal reflux during methacholine-induced bronchospasm. *J Allergy Clin Immunol* 1986;78:619-23.
18. European Network for Understanding Mechanisms of Severe Asthma. The ENFUMOSA cross-sectional European multicentre study of the clinical phenotype of chronic severe asthma. *Eur Respir J* 2003;22:470-7.
19. Shore SA, Johnston RA. Obesity and asthma. *Pharmacol Ther* 2006;110:83-102.
20. Saint-Pierre P, Bourdin A, Chanez P, Daures JP, Godart P. Are overweight asthmatics more difficult to control ? *Allergy* 2006;61:79-84.
21. Yigla M, Tov N, Solomonov A, Rubin AH, Harlev D. Difficult-to-control asthma and obstructive sleep apnea. *J Asthma*. 2003;40:865-71.
22. Kasasbeh A, Kasasbeh E, Krishnaswamy G. Potential mechanisms connecting asthma, esophageal reflux, and obesity/sleep apnea complex – a hypothetical review. *Sleep Med Rev*. 2007;11:47-58.
23. Convery R, Leitch D, Bromly C, Ward R, Bartlett G, Hendrick D. Effect of inhaled fluticasone propionate on airway responsiveness in treatment-naive individuals: a lesser benefit in females. *Eur Respir J* 2000;15:19-24.
24. Kerstjens H, Overbeek S, Schouten J, Brand P, Postma D. Airways hyperresponsiveness, bronchodilator response, allergy and smoking predict improvement in FEV1 during long-term inhaled corticosteroid treatment. *Eur Respir J* 1993;6:868-876.
25. Pedersen B, Dahl R, Karlstrom R, Peterson C, Venge P. Eosinophil and neutrophil activity in asthma in one-year trial with inhaled budesonide. *Am J Respir Crit Care Med* 1996;153:1519-29.
26. Chalmers GW, Macleod KJ, Little SA, Thomson LJ, McSharry CP, Thomson NC. Influence of cigarette smoking on inhaled corticosteroid treatment in mild asthma. *Thorax* 2002;57:226-30.
27. Chaudhuri R, Livingston E, McMahon AD, Thomson L, Borland W, Thomson NC. Cigarette smoking impairs the therapeutic response to oral corticosteroids in chronic asthma. *Am J Respir Crit Care Med* 2003;168:1308-11.
28. Nouwen A, Freeston MH, Labbe R, Boulet LP. Psychological factors associated with emergency room visits among asthmatic patients. *Behav Modif* 1999;23:217-33.
29. Skobeloff EM. - Premenstrual Asthma. In : Barry E. Brenner. *Emergency Asthma*. New York: Marcel Dekker; 1999:145-55.

30. Frank RT. The hormonal causes of premenstrual tension. *Arch Neurol Psychiatr* 1931;26:1053-7.
31. Eliasson O, Scherzer HH, De Greff AC. Morbidity in asthma in relation to the menstrual cycle. *J Allergy Clin Immunol* 1986;77:87-94.
32. Schatz M, Dombrowski MP, Wise R, Thom EA, Landon M, Mabie W, Newman RB et al. Asthma morbidity during pregnancy can be predicted by severity classification. *J Allergy Clin Immunol* 2003;112:283-8.
33. Dijkstra A, Howard TD, Vonk JM et al. Estrogen receptor 1 polymorphisms are associated with airway hyperresponsiveness and lung function decline, particularly in female subjects with asthma. *J Allergy Clin Immunol* 2006;117:604-11.
34. Luong KV, Nguyen LT. Hyperthyroidism and asthma. *J Asthma* 2000;37:125-30.
35. Sood A, Ford ES, Camargo CA Jr. Association between leptin and asthma in adults. *Thorax* 2006;61:300-05.
36. Szczeklik A, Nizankowska E, Duplaga M. Natural history of aspirin-induced asthma. *Eur Respir J* 2000;16:432-6.
37. Mascia K, Heselkorn T, Deniz YM, Miller DP, Bleeker ER, Borish L. Aspirin and the sensitivity of asthma: evidence for irreversible airway obstruction in patients with severe or difficult-to-treat asthma. *J Allergy Clin Immunol* 2005;116: 970-75.
38. Szezeklik A, Nizankowaska, Duplaga M. Natural history of aspirin-induced asthma. AIANE Investigators. European Network on Aspirin-Induced Asthma. *Eur Respir J* 2000;16:432-36.
39. First complete description of the aspirin idiosyncrasy-asthma-nasal polyposis syndrome (plus urticaria)--1922 (with a note on aspirin desensitization). By F. Widal, P. Abrami, J. Lermoyez. *J Asthma*. 1987;24:297-300.
40. Szczeklik A. Mechanisms of aspirin-induced asthma. *In: From Genetics to Quality of Life*. Seattle, Hogrefe & Huber Publishers, pg 58, 1996.
41. Farr RS. The need to re-evaluate acetylsalicylic acid (aspirin). *J Allergy* 1970; 45:321-28.
42. Samter M, Beers RF Jr. Intolerance to aspirin: clinical studies and consideration of its pathogenesis. *Ann Intern Med* 1968;68:975-83.
43. Schmidt D, Watson N, Ruehlmann E et al. Serum immunoglobulin E levels predict human airway reactivity in vitro. *Clin Exp Allergy* 2000;30:233-41.
44. Wenzel SE, Schwartz LB, Langmack EL, et al. Evidence that severe asthma can be divided pathologically into two inflammatory subtypes with distinct physiologic and clinical characteristics. *Am J Respir Crit Care Med* 1999;160:1001-08.
45. Berry M, Hargadon B, Morgan A, et al. Alveolar nitric oxide in adults with asthma: evidence of distal lung inflammation in refractory asthma. *Eur Respir J* 2005;25:986-91.
46. Busse W, Elias J, Sheppard D, Banks-Schlegel S. Airway remodeling and repair. *Am J Respir Crit Care Med* 1999;160:1035-42.
47. Nguyen LT, Lim S, Oates T, Chung KF. Increase in airway neutrophils after oral but not inhaled corticosteroid therapy. *Respir Med* 2005;99:200-7.
48. Gibson PJ, Simpson JL, Saltos N. Heterogeneity of airway inflammation in persistent asthma: evidence of neutrophilic inflammation and increased sputum IL-8. *Chest* 2001;119:1329-36.
49. Hamilton LM, Torres-lozano C, Puddicombe SM, et al. Role of the epidermal growth factor receptor in sustaining neutrophil inflammation in severe asthma. *Clin Exp Allergy* 2003;33:233-40.
50. Wenzel SE, Schwartz LB, Langmack EL, et al. Evidence that severe asthma can be divided pathologically into two inflammatory subtypes with distinct physiologic and clinical characteristics. *Am J Respir Crit Care Med* 1999;160:1001-8.
51. Green RH, Brightling CE, Woltmann G, Parker D, Wardlaw AJ, Pavord ID. Analysis of induced sputum in adults with asthma: identification of a subgroup with isolated sputum neutrophilia and poor response to inhaled corticosteroids. *Thorax* 2002; 57:875-9.
52. Barnes PJ. New molecular targets for the treatment of neutrophilic diseases. *J Allergy Clin Immunol* 2007;119:1055-62.

53. Montuschi P, Barnes PJ. Exhaled leukotrienes and prostaglandins in asthma. *J Allergy Clin Immunol* 2002;109:615-20.
54. Jatakanon A, Uasaf C, Maziak W, Lim S, Chung KF, Barnes PJ. Neutrophilic inflammation in severe persistent asthma. *Am J Respir Crit Care Med* 1999;160:1532-9.
55. Simpson JL, Scott R, Boyle MJ, Gibson PG. Inflammatory subtypes in asthma: assessment and identification using induced sputum. *Respirology* 2006;11:54-61.
56. Norzila MZ, Fakes K, Henry RL, Simpson J, Gibson PG. Interleukin-8 secretion and neutrophil recruitment accompanies induced sputum eosinophil activation in children with acute asthma. *Am J Respir Crit Care Med* 2000;161:769-74.
57. Gibson PG, Simpson JL, Saltos N. Heterogeneity of airway inflammation in persistent asthma: evidence of neutrophilic inflammation and increased sputum interleukin-8. *Chest* 2001;119:1329-36.
58. Bussolino F, Sironi M, Bocchietto E, Mantovani A. Synthesis of platelet-activating factor by polymorphonuclear neutrophils stimulated with interleukin-8. *J Biol Chem* 1992;267:14598-603.
59. Sun YC, Zhou QT, Yao WZ. Sputum interleukin-17 is increased and associated with airway neutrophilia in patients with severe asthma. *Chin Med J (Engl)* 2005;118:953-6.
60. Hizawa N, Kawaguchi M, Huang SK, Nishimura M. Role of interleukin-17F in chronic inflammatory and allergic lung disease. *Clin Exp Allergy* 2006;36:1109-114.
61. Iwakura Y, Ishigame H. The IL-23/IL-17 axis in inflammation. *J Clin Invest* 2006;116:1218-22.
62. Guo RF, Ward PA. Role of C5a in inflammatory responses. *Annu Rev Immunol* 2005;23:821-52.
63. Marc MM, Korosec P, Kosnik M, Kern I, Flezar M, Suskovic S, et al. Complement factors C3a, C4a, and C5a in chronic obstructive pulmonary disease and asthma. *Am J Respir Cell Mol Biol* 2004; 31:216-19.
64. Truyen E, Coteur L, Dilissen E, et al. Evaluation of airway inflammation by quantitative Th1/Th2 cytokine mRNA measurement in sputum of asthma patients. *Thorax* 2006;61:202-8.
65. Keatings VM, Collins PD, Scott DM, Barnes PJ. Differences in interleukin-8 and tumor necrosis factor-alpha in induced sputum from patients with chronic obstructive pulmonary disease or asthma. *Am J Respir Crit Care Med* 1996;153:530-4.
66. Keatings VM, Jatakanon A, Worsdell YM, Barnes PJ. Effects of inhaled and oral glucocorticoids on inflammatory indices in asthma and COPD. *Am J Crit Care Med* 1997;155:542-8.
67. Broide DH, Lotz M, Cuomo AJ, Coburn DA, Federman EC, Wasserman SI. Cytokines in symptomatic asthma airways. *J Allergy Clin Immunol* 1992;89:958-67.
68. Ackerman V, Marini M, Vittori E, Bellini A, Vassali G, Mattoli S. Detection of cytokines and their cell sources in bronchial biopsy specimens from asthmatic patients. Relationship to atopic status, symptoms, and level of airway hyperresponsiveness. *Chest* 1994;105:687-96.
69. Thomas PS, Yates DH, Barnes PJ. Tumor necrosis factor-alpha increases airway responsiveness and sputum neutrophilia in normal human subjects. *Am J Respir Crit Care Med* 1995;152:76-80.
70. Erzurum SP. Inhibition of tumor necrosis factor α for refractory asthma. *N Engl J Med* 2006;354:754-8.
71. Schwingshackl A, Duszyk M, Brown N, Moqbel R. Human eosinophils release matrix metalloproteinase-9 on stimulation with TNF-alpha. *J Allergy Clin Immunol* 1999;104:983-9.
72. Amrani Y, Panettieri RA Jr, Frossard N, Bronner C. Activation of the TNF alpha-p55 receptor induces myocyte proliferation and modulates agonist-evoked calcium transients in cultured human tracheal smooth muscle cells. *Am J Respir Cell Mol Biol* 1996;15:55-63.
73. Webster JC, Oakley RH, Jewell CM, Cidlowski JA. Proinflammatory cytokines regulate human glucocorticoids receptor gene expression and lead to the accumulation of the dominant negative beta isoform: mechanism for the generation of glucocorticoids resistance. *Proc Natl Acad Sci USA* 2001;98:6865-70.
74. Litonjua AA, Gold DR. Asthma and obesity: Common early-life influences in the inception of disease. *J Allergy Clin Immunol* 2008;121:1075-84.

75. Bel EH. Clinical phenotypes of asthma. *Curr Opin Pulm Med* 2004;10:44-50
76. Holgate ST, Holloway J, Wilson S et al. Understanding the pathophysiology of severe asthma to generate new therapeutic opportunities. *J Allergy Clin Immunol* 2006;117:496-506.
77. Knight D. Increased permeability of asthmatic epithelial cells to pollutants: does this mean that they are intrinsically abnormal? *Clin Exp Allergy* 2002;32:1263-5.
78. Salvato G. Quantitative and morphological analysis of the vascular bed in bronchial biopsy specimens from asthmatic and non-asthmatic subjects. *Thorax* 2001;56:902-6.
79. Roche WR, Beasley R, Williams JH, Holgate ST. Subepithelial fibrosis in the bronchi of asthmatics. *Lancet* 1(8637):520-4.
80. Brewster CEP, Howarth PH, Djukanovic R, Wilson J, Holgate ST, Roche WR. Myofibroblasts and subepithelial fibrosis in bronchial asthma. *Am J Respir Cell Mol Biol* 1990;3:507-11.
81. James A. Remodelling of airway smooth muscle in asthma: what sort do you have? *Clin Exp Allergy* 2005; 35: 703-7.
82. Lambert RK, Wiggs BR, Kuwano K, Hogg JC, Pare PD. Functional significance of increased airway smooth muscle in asthma and COPD. *J Appl Physiol* 1993;74: 2771-81.
83. Gunst SJ, Fredberg JJ. The first three minutes: smooth muscle contraction, cytoskeletal events, and soft glasses. *J Appl Physiol* 2003;95: 413-25.
84. Lamberts SWJ, Kioper JW, de Jong FH. Familial and iatrogenic cortisol receptor resistance. *J Steroid Biochem Mol Biol* 1992;43: 385-88.
85. Leung DYM, Spahn JD, Szefer SJ. Immunologic bases and management of steroid-resistant asthma. *Allergy Asthma Proc* 1999; 20: 9-14.
86. Leung DYM, Hamid Q, Vottero A et al. Association of glucocorticoid insensitivity with increased expression of glucocorticoid receptor β . *J Exp Med* 1997;186: 1567-74.
87. Crystal-Peters J, Neslusan C, Crown WH, Torres A. Treating allergic rhinitis in patients with comorbid asthma: the risk of asthma-related hospitalizations and emergency department visits. *J Allergy Clin Immunol*; 2002;109:57-62.
88. Eickelberg O, Roth M, Lox R, Bruce V, Rudiger J, Johnson M, et al. Ligand-independent activation of the glucocorticoid receptor by beta2-adrenergic receptor agonists in primary human lung fibroblasts and vascular smooth muscle cells. *J Biol Chem* 1999; 274:1005-10.
89. Maneechotesuwan K, Essilfie-Quaye S, Meah S, Kelly C, Kharitonov SA, Adcock IA, Barnes PJ. Formoterol attenuates neutrophilic airway inflammation in asthma. *Chest* 2005;128: 1936-42.
90. Anderson P, Lotvall J, Linden A. Relaxation kinetics of formoterol and salmeterol in the guinea pig trachea in vitro. *Lung* 1996;174: 159-70.
91. Bowden JJ, Sulakvelidze I, McDonald DM. Inhibition of neutrophil and eosinophil adhesion to venules of rat trachea by B2-adrenergic agonist formoterol. *J Appl Physiol* 1994;77: 397-405.
92. Jeffery PK, Venge P, Gizycki MJ, et al. Effects of salmeterol on mucosal inflammation in asthma: a placebo-controlled study. *Eur Respir J* 2002;20: 1378-85.
93. Erzurum SP. Inhibition of tumor necrosis factor α for refractory asthma. *N Engl J Med* 2006;354: 754-8.
94. McDonnell ND, Abbott NN, Mohler KM, Hansel TT, Kips JC. – TNF Antagonism. In: Hansell TT, Barnes PJ. *New Drugs for Asthma Allergy and COPD*. Prog Respir Res. Basel: Karger: 2001:247-50.
95. Scallon BJ, Moore MA, Trinh H, Knight DM, Ghayeb J. Chimeric anti-TNF alpha antibody cA2 binds recombinant transmembrane TNF-alpha and activates immune effector functions. *Cytokine* 1995;7: 251-59.
96. Landwer LP, Jeppson, JD, Katlan NG, Esterl B, McCormick D, Hamilos DL, Gelfand, EW. Benefits of high-dose IV immunoglobulin in patients with severe steroid-dependent asthma. *Chest* 1998;114: 1349-56.
97. Haque S, Boyce N, Thien FC, O'Hehir RE, Douglass J. Role of intravenous immunoglobulin in severe steroid-dependent asthma. *Intern Med J* 2003;33: 341-44.

98. Mazer BD, Gelfand EW. An open-label study of high-dose intravenous immunoglobulin in severe childhood asthma. *J Allergy Clin Immunol* 1991;87:976-83.
99. Andersson JP, Andersson WG. Human intravenous immunoglobulin modulates monokine production in vitro . *Immunology* 1990;71:372-6.
100. Modiano JF, Amran D, Lack G et al. Post transcriptional regulation of T cell IL-2 production by human pooled immunoglobulin. *Clin Immunol Immunopathol* 1997;83:75-88.
101. Spahn JD, Leung DYM, Chan MTS, Szefer SJ, Gelfand EW. Mechanisms of glucocorticoid reduction in asthmatics treated with intravenous immunoglobulin. *J Allergy Clin Immunol* 1999;103:421-6.
102. Jakobsson T, Croner S, Kjellman NI, Pettersson A, Vassella C, Bjorksten B. Slight steroid sparing effect of intravenous immunoglobulin in children and adolescents with mederately severe bronchial asthma. *Allergy* 1994;49:413-20.
103. Wakim M, Alazard M, Yajima A, Speights D, Saxon A, Stiehm ER. High dose intravenous immunoglobulin in atopic dermatitis and hyper-IgE syndrome. *Ann Allergy Asthma Immunol* 1998;81:153-8.
104. MacGlashan DW, Bochner BS, Adelman DC et al. Down-regulation of FcεRI expression on human basophils during in vivo treatment of atopic patients with anti-IgE antibody. *J Immunol* 1997;158:1438-45.
105. Corren J, Casale T, Lanier BQ. Omalizumab is well tolerated in adolescent/adult patients (>12 years) with moderate-to-severe asthma. *J Allergy Clin Immunol* 2005;115:S75.
106. Humbert M, Beasley R, Ayres J et al. Benefits of omalizumab as add-on therapy in patients with severe persistent asthma who are inadequately controlled despite best available therapy (GINA 2002 step 4 treatment): INNOVATE. *Allergy* 2005;60:309-16.
107. Bousquet J, Cabrera P, Berkman N, et al. The effect of treatment with omalizumab, an anti-IgE antibody, on asthma exacerbations and emergency medical visits in patients with severe persistent asthma. *Allergy* 2005;60:302-8.
108. Stenius-Aarniala B, Poussa T, Kvarnström J, Grönlund EL, Ylikahri M, Mustajoki P. Immediate and long term effects of weight reduction in obese people with asthma: randomised controlled study. *BMJ* 2000; 320: 827–832.
109. Hakala K, Stenius-Aarniala B, Sovijärvi A. Effects of weight loss on peak flow variability, airways obstruction, and lung volumes in obese patients with asthma. *Chest* 2000; 118: 1315–1321.
110. Dixon JB, Chapman L, O'Brien P. Marked improvement in asthma after Lap-Band® surgery for morbid obesity. *Obes Surg* 1999; 9: 385–389.

Informações Médicas
Home

Design by Walter
Serralheiro

[Anterior << Asma Variante com Tosse](#)

[Próximo >> Asma e Gravidez](#)