



Asma Brônquica

História da Asma

ANTIGUIDADE**IDADE MÉDIA****RENASCENÇA****SÉCULO XIX****SÉCULO XX****Referências**

Antiguidade

2600 a.C. – A asma foi descrita no livro médico A Teoria do Interior do Corpo, conhecido como *Nei Ching*, considerado o livro mais antigo de Medicina Interna, escrito por **Huang-Di**, "o Imperador Amarelo". Nesta publicação, escrita sob a forma de diálogo entre o imperador e seu médico, Chi'i Po, é citada a planta *Ma Huang*, da qual a efedrina passou a ser extraída no início do século XX (1). Coube a Shen Nung compilar a primeira farmacopéia chinesa (Pen-Ts'ao) na qual é citada a ma huang ou ephedra, planta nativa da Ásia e América.



1550 a.C. – Os papiros de Ebers, descobertos em Tebas no ano de 1870 pelo egiptólogo alemão **George Moritz Ebers** (1837-1898), constituem o mais antigo compêndio médico conhecido do Egito antigo. Neste livro, existem algumas referências à asma aguda, cujo tratamento consistia na utilização de enemas e fezes de animais, como as de crocodilo e as de camelo, associados a ervas como a cebola e o meimendro. O meimendro é uma planta medicinal e tóxica, da família das solanáceas (*Hyoscyamus niger*), nativa da Europa, que encerra vários alcalóides de grande atividade fisiológica, sendo o componente mais ativo a escopolamina, também conhecida como hioscina, com ação anticolinérgica. Na época o meimendro era colocado sobre tijolos aquecidos, sendo os vapores inalados (2,3). (**Figura 1**- Papyrus Ebers - Leipzig 1875.)

Asma é uma palavra grega - $\alpha\sigma\mu\alpha$ - que significa ofegante, dificuldade na respiração. Foi utilizada pela primeira vez por **Homero** na *Ilíada*, um dos maiores épicos da Grécia antiga, que narra o último ano da legendária guerra entre os gregos e os habitantes da cidade de Tróia. O termo foi também citado pelo poeta **Píndaro** (522?-443? a.C.) no livro das *Odes Neméias*; pelo dramaturgo **Aeschylus** (525-456 a.C.) e pelo filósofo **Platão** (427?-347? a.C) (4).



Hipócrates (460-370 a.C.) que afastou da medicina os constrangimentos da especulação filosófica e a superstição, introduzindo seus princípios éticos e científicos, distinguindo a medicina como uma ciência e profissão de grande dignidade, descreveu a asma como um ataque paroxístico, mais severo do que uma simples dispnéia. A condição espasmódica da asma era comparada a uma convulsão epiléptica, que era vista como um castigo divino. (**Figura 2**- Hipócrates - Cortesia do The Blocker History of Medicine Collections, Moody Medical Library, The University of Texas Medical Branch, Galveston, Texas, USA.)



Quando da destruição da Grécia antiga pelos romanos, **Asclepiades de Bithynia** (75 a.C.) e **Galeno** (130-200 d.C.) tornaram-se os maiores médicos de Roma, sendo que **Asclepiadas** foi o primeiro a distinguir o caráter agudo e crônico das doenças.

150 a.C – Coube a **Galeno** e **Aretaeus da Capadócia** (c.AD 50-150), também radicado em Roma, a observação de que a asma era mais freqüente no inverno do que no verão, e ocorria principalmente à noite (5-7). Segundo **Galeno**, os sintomas da asma decorriam primariamente por obstrução nos pulmões. **Galeno**, que foi um prolífico escritor, incluiu em sua obra quase setenta referências a asma. (**Figura 3**- C. Galeno - Vigneron - Litografia - Paris).

Idade Média

O primeiro relato de rinite alérgica ou "febre do feno" foi feito pelo proeminente médico islâmico **Abu bakr Muhammad ibn Zakariya' al-Razi** (865-c.925), conhecido na Europa medieval como **Rhazer**. Em um de seus relatos sobre doença respiratória no volume - *al-Kitab al Hawi fi tibbal-Razi* (*The Comprehensive Book on Medicine*) ele discute um caso de um paciente que sofria de um severo quadro de coriza. Relatava que frequentemente os sintomas "desciam" para o tórax, causando tosse dispnéia e expectoração. Em carta a um amigo, ele aconselhava como prevenir tais sintomas provocados especificamente pela exposição ao pólen de flores em polinização na primavera. Al-Razi pode também ter reconhecido a ligação entre a coriza e dispnéia (rinite alérgica e asma) - coriza, prurido e espirros por um lado e os sintomas da asma por outro, como tosse, aperto no peito e dispnéia.

1000 – **Ibn Sina** (980-1037), médico Persa, conhecido no ocidente como **Avicenna**, escreveu *The Canon of Medicine*, aonde descreve a utilização de plantas aromáticas para o tratamento da asma. De acordo com Avicenna a asma era uma doença crônica em pacientes que sofriam "paroxismos agudos similares aos paroxismos da epilepsia e espasmos".

A primeira descrição da asma como uma entidade nosológica é freqüentemente atribuída a **Maimonides**. Moses ben Maimonides (1135-1204) era filósofo judeu e rabino, além de um extraordinário especialista no Talmude. Também era conhecido como Rabino Moses ben Maimon, ou pelas iniciais de seu nome – Rambam. Nasceu em Córdoba, Espanha, no seio de uma família cujos antepassados eram proeminentes na comunidade judaica.



Em 1148, o **Almohads** capturou Córdoba e impôs o Islã aos cristãos e judeus. Devido à perseguição muçulmana, a família de Maimonides vagou pela Espanha durante dez anos, quando resolveu emigrar para Fez, no Marrocos, onde dedicou-se ao estudo da medicina e do judaísmo. Posteriormente estabeleceu-se no Cairo, onde tornou-se Médico Chefe da corte de **Saladino** (1137-1193), sultão do Egito e Síria. Maimonides foi um admirável escritor, tendo redigido livros



que abordavam temas como medicina preventiva, sexo, medicamentos e venenos, hemorróidas etc. Na corte, foi chamado para tratar do Príncipe **Al Afdal Nur Din Ali**, que desenvolveu asma brônquica tardia, aos 40 anos de idade. Entre as recomendações prescreveu moderação na alimentação, na ingestão de bebidas e na atividade sexual; sugeriu evitar os ambientes poluídos da cidade e, como remédio específico para a doença, prescreveu canja de galinha. Posteriormente veio a escrever o "Tratado de Asma" (8), onde relatava que a asma poderia ser desencadeada por um resfriado comum, era mais freqüente durante a estação das chuvas, e que a poluição do ar da cidade do Cairo poderia em parte ser a responsável pela asma do príncipe, tendo recomendado mudança de clima. A sua descrição sobre as cidades mencionava: "o ar da cidade é estagnado, turvo, e denso; é o resultado natural de seus grandes edifícios, ruas estreitas, e lixo... Ventos levam o ar para dentro das casas e muitos ficam doentes, com asma, sem se aperceberem disto. A manutenção do ar limpo é a primeira regra para preservar a saúde do corpo e da alma". (Figura 4 - Gravura de Moses Maimonides.)

Scuola Medica Salernitana - Século XII. A Escola de Salerno, muito famosa na Idade Média, foi fundada por quatro médicos, um grego, um hebreu, um latino e um sarraceno, que ensinavam cada um em sua língua. A Escola definia a asma como: *Difficilis perspirato, frequens, densa, cum sibilo vel sono quantoque et tussi, proveniens ab insigni angustatione et obturatione pulmonis* (Difícil é a respiração, curta e pesada, com tosse e muitos sibilos, com grande estreitamento e obstrução do pulmão).

Renascença



Philippus Aureolus Theophrastus Bombastus von Hohenheim, mais conhecido como **Paracelsus** (1493-1541), médico e alquimista suíço-alemão foi o responsável pela introdução do conceito de doença na medicina. Ele acreditava que a doença era o resultado de agentes externos e não acreditava em desequilíbrios internos, tendo defendido o uso de substâncias químicas contra os agentes causadores das doenças. É conhecido como o "pai da farmacologia e terapêutica".

Paracelsus sustentava que a asma brônquica só poderia ser curada através de preparações líquidas (substâncias químicas) e não por ervas ("*Per liquorem pulmonariae curator asthma non per herbam*"). Seus remédios incluíam a destilação de tártaro cru em álcool de vinho, "*tartarum contusum in alcool vini*", "*vinum essatum*", vinho que contém extratos herbários; e "*vinum de Melissa*" considerado de grande benefício na asma ("*valde magnum in Asthmate*").

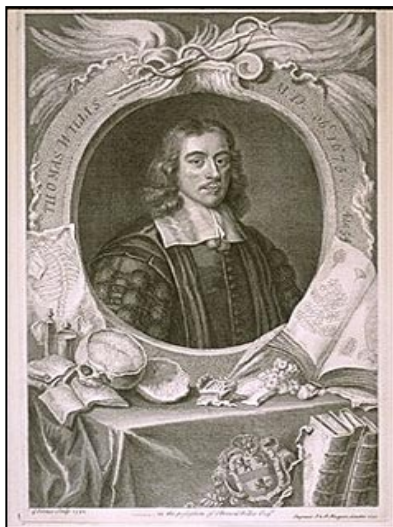
Para Paracelsus, "*Ultima cura est Sulphure*" o enxofre era a droga que secaria o muco no pulmão asmático quando todas as outras formas de tratamento falhassem (9,10). (Figura 5 - Paracelsus: *Etliche Tractaten, zum ander Mal in Truck ausgangen. Vom Podagra und seinem Speciebus* (Coln, 1567). Washington University Collection.)

Jan Baptista Helmont (1577-1644), discípulo de Paracelsus, químico belga, fisiologista e médico, foi o primeiro cientista a reconhecer a existência de gases distintos no ar atmosférico. Na realidade, ele inventou a palavra "gás", que deriva provavelmente de "caos" que era utilizada por Paracelsus. Deve-se a Helmont a diferenciação entre ar, gás e vapor. Ele percebeu que o *sylvestre de spiritus* ("espírito selvagem"; de fato o gás carbônico) era obtido pela queima do carvão, e era igualmente produzido pela fermentação da uva. Nas pesquisas em digestão e nutrição, Helmont foi o primeiro a aplicar princípios químicos ao estudo de problemas fisiológicos e, por isto, foi chamado o "pai de bioquímica".





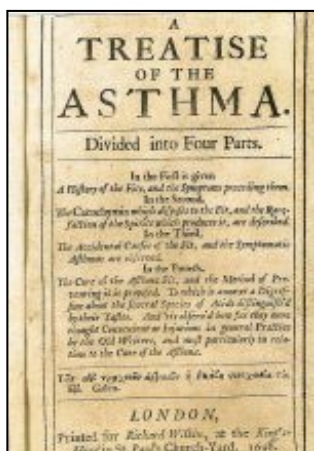
Helmont que sofria de asma foi o primeiro a destacar que o sítio da doença situava-se nos brônquios e que a inalação de poeira ou a ingestão de peixe em certos indivíduos desencadeava ataques de asma. Associou o broncoespasmo à inalação de poeira - o "brônquio reage com espasmo à poeira, especialmente de demolições de casas e templos" (11). Descreveu o caso de um monge que, quando comia peixe frito em óleo, caía sem respiração, "de forma semelhante a um homem estrangulado" (11). Os trabalhos de Van Helmont foram publicados pela primeira vez em Latim por seu filho em 1648 e traduzidos para o inglês em 1662, incluindo um longo capítulo intitulado "A Asma ou Bloqueio da Respiração, e Tosse". (Figura 6 - Jan Baptista van Helmont.)



Thomas E Willis (1621-16750) nasceu em Great Bedwin, uma aldeia de Wiltshire, na Inglaterra. Em 1646 graduou-se em Medicina pela Universidade de Oxford e em 1660 foi designado Professor de Filosofia Natural na mesma Universidade. Mudou-se em 1666 para Londres onde exerceu a medicina até sua morte. Ficou conhecido como renomado neuroanatomista, tendo descrito a irrigação arterial cerebral, sendo lembrado pelo "polígono de Willis". Foi o primeiro a descrever a febre tifóide e a notar a presença de açúcar na urina de diabéticos.

Na asma foi o primeiro a reconhecer que se tratava de uma doença brônquica, em que ocorria a "contração do brônquio". Na realidade, Willis primeiro estabeleceu os aspectos anatômicos e fisiológicos dos pulmões e tórax. Em particular, ele notou que o "Coats of the *Bronchia* (revestimento do brônquio), como a laringe, apresentavam fibras musculares'. Ele também descreveu a forma como os nervos estão distribuídos através dos pulmões, regulando a respiração, tosse, controle do diafragma e músculos torácicos.

Foi o primeiro a descrever a broncoconstrição (12). Willis (13) identificou um tipo de asma que era "*mere pneumonicum*" (meramente pneumônica) onde "*omnino à ductibus aeriferis obstructis, aut non satis patentibus procedens*" (todas as vias aéreas estão obstruídas e não estão suficientemente abertas - por secreções, sangue, tumoração, litíase...) de outra "*mere convulsivum*" (puramente convulsiva), sendo esta de origem nervosa "*sine magna bronchiorum obstructione, aut compressione*" (sem qualquer obstrução brônquica ou compressão), simplesmente devida a "câimbras das fibras móveis dos brônquios e dos vasos dos pulmões, diafragma e músculos do tórax". (Figura 7- Thomas E Willis - Cortesia do *The Blocker History of Medicine Collections, Moody Medical Library, The University of Texas Medical Branch, Galveston, Texas, USA.*)



Nos anos seguintes alguns médicos que sofriam de asma puderam contribuir com observações. Em 1698, Sir **John Floyer** (1649-1734) em seu Tratado de Asma (14) fez referência à predisposição hereditária da doença. Floyer identificou diferentes "espécies" de asma, diferenciando a asma contínua da asma convulsiva ou periódica. Observando as reações dos pacientes na poluída e esfumaçada Londres, e associando a qualidade do ar aos odores fortes da cidade, foi capaz de distinguir elementos ambientais capazes de desencadear ataques de asma. O livro foi traduzido para o alemão e francês e tornou-se importante referência para as publicações que se sucederam na época. (Figura 7a - Foto do original da capa de *Treatise of the Asthma* de John Floyer)

Bernardino Ramazzini (1633-1714), professor de medicina na Universidade de Modena e posteriormente na Universidade de Pádua, é reconhecido como o "pai da medicina ocupacional". Publicou suas observações no *De Morbis Artificum Diatriba* (15).



Em um texto, Ramazzini descrevia: 'o impacto da exposição à poeira nos padeiros e nos moleiros, que se transformavam "finalmente em asmáticos" (asthmatici); e nos separadores e nos medidores de grãos, que evoluíam para respiração curta (anhelosi) e caquexia, raramente alcançando a idade avançada, enquanto seus pulmões se tornavam irritados e bloqueados eventualmente pela inalação continuada das partículas finas da farinha e do trigo'.

No início do século XVIII, Ramazzini estabeleceu relação entre poeiras irritantes orgânicas com a dispnéia e com a reação urticariforme em trabalhadores que manuseavam cereais, tendo descrito minuciosamente as consequências pulmonares de várias profissões. Relatou a asma naqueles que manipulavam velhos colchões e roupas velhas empoeiradas - provavelmente infestadas por ácaros da poeira. (**Figura 8** - Bernardino Ramazzini.)

Século XIX



1819— René-Théophile-Hyacinthe Laennec (1781–1826) nasceu em Quimper, na França e tornou-se conhecido (entre outras contribuições) como o inventor do estetoscópio.

(**Figura 9** - R.T.H Laennec no Hospital Necker - Gravura Ausculta de um Tuberculoso por Théobald Chartran (1849-1907).)

O estetoscópio foi descrito em 1819, na primeira edição de seu livro "*Traité de l'Auscultation Médiate*" (16), onde ele apresentava estudos sobre a auscultação tanto em doenças cardíacas como pulmonares (**Figura 10** - Estetoscópio cilíndrico de Laennec - Cortesia da Library of Medicine - History of Medicine Division.)



Sua definição para asma consistia em: *Le mot asthme signifie proprement difficulté de respirer* (A palavra asma significa dificuldade em respirar). Na segunda edição do livro (1826), ele estava convencido de que o broncoespasmo era a manifestação principal da doença e citava: "*on conçoit très bien que la contraction spasmodique de ces fibres puisse être portée assez loin pour étrangler les conduits aériens et empêcher la pénétration de l'air dans une grande partie des poumons*" (a contração das fibras musculares seria capaz de estrangular as vias aéreas, impedindo a passagem de ar para grandes áreas dos pulmões). Laennec acreditava que o mecanismo da doença consistia em estimulação nervosa, determinando espasmo dos bronquíolos.

Esta conclusão de Laennec foi posteriormente confirmada experimentalmente por vários estudiosos, entre eles: **Charles J.B. Williams** (1805-1889) (17), **François Achille Longet** (1811-1871) (18) e **Alfred Willem Volkman** (1801-1877) (19). Volkman descreve em seus experimentos: "*que a estimulação elétrica dos nervos vagos em animais mortos resultava em uma expiração tão forte, que era capaz de apagar uma vela*". Um pouco antes de sua morte por tuberculose pulmonar, aos 45 anos, Laennec descreveu os achados de ausculta da estenose da válvula mitral.

Armand Trousseau (1801-1867), famoso médico francês, conhecido pelo Sinal de Trousseau, para o diagnóstico da hipocalcemia (tetania), também contribuiu com seus estudos e observações sobre a doença.



Sofria de asma e em certa ocasião descreveu a pior de suas crises: de início rápido, com profusa rinorréia, lacrimejamento, dispnéia e opressão torácica e que melhorou 10 minutos após fumar um charuto. Na ocasião da crise, Trousseau estava em um palheiro observando um cocheiro que suspeitava desonesto (25). Relatou que em certos asmáticos bastava a presença de um gato ou coelho no recinto para desencadear a crise. Trousseau era adepto para o tratamento da doença, do uso do estramônio, cigarros de arsênio, éter, clorofórmio além de vapores de nitrato de potássio (26). (Figura 11 - Armand Trousseau.)

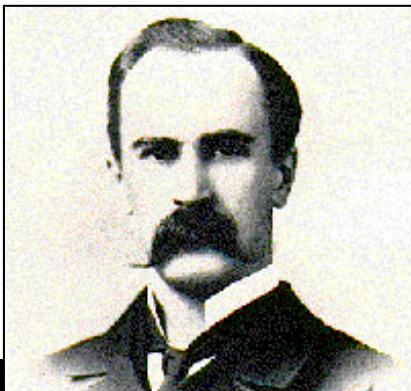


Coube a **Henry Hyde Salter** (1823-1871), professor-conferencista em fisiologia e posteriormente em medicina no *Charing Cross Hospital*, introduzir a asma como uma entidade distinta, pois até esta época, o termo asma era utilizado por várias patologias em que a dispnéia era o componente principal. Descreveu a asma como "uma dispnéia paroxística, de característica peculiar, geralmente periódica, com intervalos de respiração normal entre os ataques". Salientou os aspectos hereditários da doença e diferenciou a asma brônquica da asma cardíaca. Em seu livro *On Asthma: Its Pathology and Treatment* (27) utilizou na classificação o termo "intrínseco" e fez referência a certas células características do escarro de asmáticos, posteriormente identificadas como eosinófilos. A utilização de café forte (cafeína que é uma xantina) para tratar a asma foi uma indicação de Salter. Salter tornou-se reitor da Faculdade de Medicina Charing Cross e morreu em 1871, vítima da doença que tão bem soube descrever.

1833 – Na Índia, a raiz e as folhas do estramônio (da Família das Solanáceas, classificada como *Datura stramonium*) eram queimadas e a fumaça inalada para tratar a asma. Os colonos britânicos observaram este ritual e introduziram o alcalóide da beladona na medicina ocidental em 1800s. Estudos mais detalhados das ações da beladona datam do isolamento da atropina em sua forma pura por Mein em 1831. Data de 1833 a utilização da atropina no tratamento da asma.

Charles B. Williams (1805-1889) em 1840 revelou que a contração do músculo liso era a provável causa da obstrução na asma. Demonstrou em animais que as vias aéreas se contraíam após estimulação elétrica e que estas contrações podiam ser suprimidas pela beladona, estramônio ou morfina (28).

Charles H. Blackley (1820-1900) Na metade do século XIX acreditava-se que a rinite era determinada pela inalação do ácido benzóico, por vários odores, incluindo o do feno, pela ação do ozônio, pelos efeitos do pó, por influência do calor ou da luz e finalmente, pela inalação de grãos de pólen. Através de experimentações em si próprio, **Charles H. Blackley** foi capaz de excluir todos os mecanismos causadores citados, salvo a poeira e o pólen, criando relação causa e efeito. Durante as investigações, que incluíam vários testes cutâneos e de broncoprovocação, desencadeou em si mesmo a rinite e em várias ocasiões ataques de asma. Suas observações sugeriam que as pessoas que sofriam destas doenças pertenciam as classes sociais com maior nível sócio-econômico e cultural. Ele observou uma incidência menor dos sintomas entre os trabalhadores rurais, fato que atribuiu ao baixo nível cultural e a possibilidade de que eles tenham desenvolvido imunidade em decorrência da grande exposição ao pólen (29).



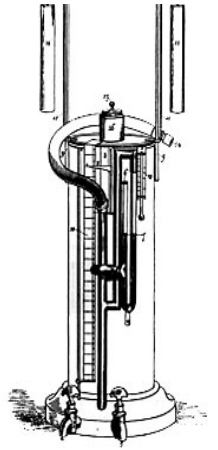
William B. Osler (1849-1919) em seu livro *The Principles and Practice of Medicine* fez referências à inflamação das vias aéreas em algumas formas de bronquites obstrutivas. A sua maior contribuição foi a introdução de um conceito errado que se manteve por longo tempo, o de que a asma era uma doença de cunho neurótico.

Coube a **Robert A Cooke** (1880-1960) mudar este conceito em 1932; "em todos os tipos de asma é fundamental a expressão de uma reação alérgica" (30); demonstrou o traço "familiar" da asma e rinite, transferindo a doença para as disciplinas de



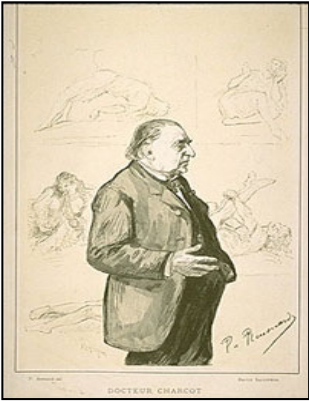


doenças alérgicas e respiratórias. (Figura 12 - William B. Osler.)



1846—Em 26 de abril de 1846, um dos secretários da Sociedade de Medicina de Londres, **George Cursham**, M.D., apresentou a leitura de um trabalho do cirurgião **John Hutchinson** (1811-1861), sob o título *On The Capacity of The Lungs, and on The Respiratory Functions*, quando introduzia o espirômetro, como "um preciso e fácil método de detectar doenças", publicado na *Rev. Med. Chir.Soc.* no mesmo ano.

1849 - O início da terapêutica com aerossol data de 1849, quando da invenção do nebulizador por **Euget-les-Bains**.



1853 – **Jean Martin Charcot** (1825-1893), o grande neurologista do Hospital Salpêtrière de Paris, junto com seu colega **Charles-Phillippe Robin** (31) descreveram as características de cristais encontrados no sangue e baço de um paciente leucêmico e no escarro de uma mulher com bronquite. Em 1860, Charcot em conjunto com **Edmé Felix Vulpian** (32) publicaram em maiores detalhes os estudos sobre os cristais, porém não associaram a asma.

1870 – **Ernest Victor von Leyden** (1832-1910) (33) e seu assistente **Max Jaffe** foram os primeiros a observarem estes cristais no escarro de pacientes com asma. No ano seguinte, Leyden anunciou este achado em um congresso médico e publicou nos Arquivos de Virchow em 1872. Estes cristais passaram a ser chamados de cristais de Charcot-Leyden, e por longo tempo acreditou-se ser a causa da asma, exercendo possivelmente ação mecânica irritante local, associada a broncoespasmo reflexo. (Figura 13 - Docteur Charcot. Wood engraving 22.9 x 15.1 cm. Florian, after Charles Paul Renouard. Paris, Renouard, n.d. Plate from Revue Illustree.)

Heinrich Curshmann (1846-1910) (34) descobriu e descreveu moldes espirais de muco no escarro de asmáticos, que em sua opinião seria o verdadeiro agente causador da asma, contestando a teoria de Leyden. Curshmann julgava que as espirais eram os cristais de Charcot-Leyden degenerados. Aprofundando seus estudos, Curshmann publicou um estudo detalhado em 1883, descrevendo uma variante da asma que denominou bronquiolite exsudativa (35). Chegou à conclusão de que as espirais eram meramente moldes de muco expectorados, formado por muco condensado proveniente dos bronquíolos menores. Na atualidade sabe-se que as espirais também contêm eosinófilos e cristais, formados principalmente por glicoproteínas, não mais apresentando importância para o diagnóstico da asma. (Figura 14 - Espirais de Curshmann - Cortesia do Department of Pathology da Weill Medical College of Cornell University - New York - NY - USA.)



1885 - O químico japonês **Nagai Nagayoshi** (1844-1929) isolou um alcalóide da planta ma huang e lhe deu a denominação de efedrina, com ação farmacológica de relaxamento da musculatura lisa brônquica. Em 1926 passou a ser comercializada pelo Laboratório Eli Lilly.



Albrecht Kossel (1853-1927) isolou em 1888 a teofilina (1,3-dimetilxantina), a partir do cacau (*Theobromine cacao*) (36). (Figura 15 - Albrecht Kossel.)



1877 - O mastócito é descrito.

Paul Erlich (1854-1915) foi o responsável por observações muito importantes e que nortearam as investigações modernas da alergia e em especial da asma.

Erlich graduou-se em Leipzig em 1878. Em Breslau ele trabalhou no laboratório de seu primo, **Carl Weigert**, um patologista pioneiro na utilização de corantes à base de anilina, como corante biológico. Posteriormente foi até Berlim para trabalhar como pesquisador assistente no Charité Hospital. Em 1890 passou a compor a equipe de **Robert Koch**, no novo Instituto de Doenças Infecciosas. Utilizando vários corantes, extraordinária capacidade criativa e profundo senso de investigação além de persistência, passou várias décadas identificando um grande número de células e manifestações patológicas de várias doenças. Ele descreveu as características tintoriais dos grânulos dos mastócitos, e criou o termo "metacromasia" para designar a mudança de coloração que ocorre quando os corantes entram em contato com os grânulos dos mastócitos. Dois anos mais tarde identificou o eosinófilo com seus grânulos citoplasmáticos acidófilos, que se coram em vermelho pela eosina, dando nome às células que Salter tinha anteriormente descrito no escarro de asmáticos (37). Erlich, que teve notável carreira como pesquisador nas áreas de hematologia, oncologia e imunologia, foi laureado com o Prêmio Nobel em Fisiologia e Medicina em 1908 por seus estudos principalmente na área de imunização. (**Figura 16** - Paul Erlich.)



1897 - **L Rénon** suspeita pela primeira vez da relação entre aspergilose e asma brônquica, mas o *Aspergillus fumigatus* só foi referido como causa de alergia respiratória em 1924, por **W Leeuwen** e colaboradores (38,39).

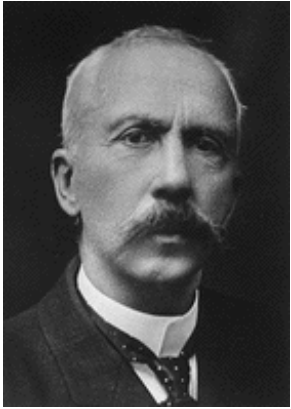
Século XX



1900 - A atropina foi isolada a partir da beladona em 1833 e sua ação em bloquear a estimulação vagal do coração foi demonstrada em 1867. Nos primeiros anos do século XX, as propriedades anti-colinérgicas da atropina tornaram-na popular no tratamento da asma. Nesta ocasião, respaldado por médicos e publicações científicas idôneas, os cigarros de estramônio contendo atropina tornaram-se populares no tratamento da asma.

1900 - Publicado o primeiro estudo sobre a utilização do extrato bruto de glândula adrenal na asma aguda, por **Solomon Solis-Cohen** (1857-1948) (40).

1901 - A substância ativa do extrato bruto da adrenal conhecida como adrenalina ou epinefrina foi isolada e purificada pelo químico japonês **Jokichi Takamine** (1854-1922)



1902 - Charles Robert Richet (1850-1935) (Prêmio Nobel de Fisiologia e Medicina - 1913), professor de fisiologia em Paris, e **Paul Portier** (1866-1962) descreveram o fenômeno da "anafilaxia" (literalmente significando sem proteção), através de experimentos em cães, utilizando injeções de extrato de anêmonas-do-mar (flor-das-pedras, actínia) (41). Pretendiam efetuar em cães, injeções repetidas do extrato, só que os cães morriam na segunda injeção... Ele notou que todas as substâncias que provocam hipersensibilidade são proteínas *in natura*, que podem se originar de animais, vegetais ou bactérias. (**Figura 17**- Charles Robert Richet.)

1903 - Clements von Pirquet (1874-1929), médico austríaco, cria o termo alergia (*allos*- outro, *ergon*- ação) (42). Designação de estado de hipersensibilidade causado por exposição a determinado antígeno, dito alérgeno, sendo observadas reações imunológicas nocivas se houver subseqüentes exposições a este mesmo alérgeno. Von Pirquet propôs o termo alergia para denotar uma responsividade alterada. Ele notou que crianças imunizadas contra doenças infecciosas comuns como difteria e escarlatina, reagiam de forma diferente à segunda exposição a vacina. De acordo com Von Pirquet, todavia, as diferentes respostas não eram resultado de uma redução da proteção mas, uma resposta imune demasiadamente ativa ou supersensível.

1903 - Jesse G.M. Bullowa e **David M. Kaplan** (43) do Montefiore Home for Chronic Invalids utilizaram pela primeira vez a adrenalina por via parenteral no tratamento da asma. A via era a subcutânea, e a dose preconizada 0,15 a 0,3 mg 1:1000 de adrenalina. Reforçou-se o conceito de que a adrenalina melhorava a asma primariamente através de um efeito de vasoconstrição dos vasos da mucosa brônquica, reduzindo o edema.

1905 - Alfred Wolff-Eisener (44) propôs que a rinite era um fenômeno anafilático que ocorria nas conjuntivas. Ele demonstrou que praticamente todos os 90 pacientes asmáticos testados reagiam positivamente a uma suspensão de polens aplicada nos olhos.

1906 - Clements von Pirquet e **Bela Shick** destacam a reação antígeno-anticorpo (45).



1907 - Identificada a estrutura da Histamina por **Adolf Windaus** e **Karl Vogt** (46). O elo entre a histamina e a patogênese das doenças alérgicas foi descrito por **Henry Hallett Dale** (1875-1968) e **Patrick Laidlaw** (47). (**Figura 18** - Henry Hallett Dale.)

1908 - P. Dessauer obteve um derivado solúvel da teofilina, a aminofilina (etilenediamine), que podia ser utilizada por via endovenosa (48).

1908 - A.G. Ellis (49) descreveu a associação entre eosinofilia sangüínea e pulmonar com a asma, ao relatar estes achados em um paciente que morrera da doença.

1908 - Surge o primeiro aspirador de pó elétrico inventado e patenteado por um paciente com asma, o americano **James Murray Spangler** (1848-1915) e posteriormente fabricado e distribuído por **William H. Hoover** (1849-1932).

1910 - Samuel Meltzer (1851-1920) influenciado pelas pesquisas de **John Auer** e **Paul A. Lewis**, que descreveram a "morte imediata anafilática" em porquinhos-da-índia, propôs que o paroxismo da asma era uma manifestação de anafilaxia (50). Meltzer foi enfático sugerindo que a asma era essencialmente decorrente de um fenômeno de anafilaxia e não de uma neurose. Citava que os pacientes com asma eram sensibilizados por uma substância específica e que o ataque de asma era como que uma "intoxicação" por esta substância.

1911 - Leonard Noon (1877-1913) (51) do St. Mary Hospital de Londres, introduziu o teste cutâneo, utilizando extrato de pólen. Leonard Noon e **John Freeman** (1876-1962) induziram a imunização ativa com inoculação de doses progressivas de pólen, criando a dessensibilização alérgica, através de vacinas.

1918 - Isaac Chandler Walker (1883-1950) (52), médico de Boston, relatou que nem todos os asmáticos demonstravam reação cutânea de hipersensibilidade e propôs a classificação da doença de acordo com a resposta ao teste: extrínseca, quando reagia ao teste cutâneo e intrínseca, quando sem resposta.

1919 - Maximilien A. Ramirez (1891-1946), médico de Nova York, relata um caso não habitual de asma no *The Journal of American Medical Association* (53). Tratava-se de um paciente sem antecedente alérgico conhecido que recebera uma transfusão de sangue para correção de anemia. Duas semanas após a transfusão, durante um passeio de charrete puxada a cavalos no Central Park, apresenta um desconforto respiratório que se transforma rapidamente em uma crise de asma, obrigando-o a recorrer a serviço de emergência. Na manhã seguinte, nas mesmas circunstâncias, a crise se repetiu. Após uma longa pesquisa, Dr Ramirez pôde determinar a origem das crises. O doador do sangue transfundido foi encontrado, quando se constatou que o mesmo era alérgico ao pêlo e escamas de cavalos. Concluiu-se pela presença de um fator no soro implicado no mecanismo desencadeante da asma, que foi na ocasião denominado de "corpo anafilático".

(**Figura 19** - Maximilien A. Ramirez.)



1921 - Otto Carl Prausnitz (1876-1963) e **Heinz Küstner** (1897-1963) (54) realizaram uma experiência clássica, conhecida posteriormente como o teste PK ou teste de transferência passiva, ou reação de dois tempos da alergia - sensibilização e reação. O soro de Küstner, alérgico a peixe cozido, foi injetado em pequena quantidade (0,05 a 0,1 ml) no antebraço de Prausnitz, que não apresentava alergia a peixe. Vinte e quatro horas após, Prausnitz foi testado com um extrato de peixe no mesmo local da aplicação prévia (0,02 ml). Pela primeira vez em sua vida ele apresentou um teste cutâneo positivo ao peixe: pápula e eritema. Esta experiência só pôde ser explicada pela presença no soro de Küstner de um fator capaz de desencadear uma reação imediata. Este fator



foi denominado posteriormente de reagina. Muitos anos se passaram antes de se saber que a reagina ou anticorpo reagínico era um anticorpo IgE. (**Figura 20** - Otto Carl Prausnitz.)

Descrição da reação anafilática de Küstner, 24 anos, conhecido por ser "supersensível a carne de peixe" desde a idade de 6 anos.

1921 - Alexander e Padock desencadearam broncoespasmo leve em paciente asmático através da injeção de pilocarpina subcutânea.

1922 - Primeira descrição detalhada dos achados de necropsia da asma brônquica, tanto macroscópicos como microscópicos, apresentada por **H.L. Huber** e **K.K. Koessler** (55).

1922 - Demonstrada em laboratório por **Samson Raphael Hirsh**, em Frankfurt (56,57), a ação broncodilatadora da aminofilina, atuando sobre a musculatura lisa.

1923 - Arthur Fernandez Coca (1875-1959) e **Robert Anderson Cooke** (1880-1960) introduziram o termo atopia para descrever a hipersensibilidade aos alérgenos que era dependente da predisposição hereditária familiar (58). (**Figura 21** - Robert Anderson Cooke.)



1924 - K.K. Chen e **C.F. Schmidt** (59) demonstraram que a efedrina (amina não-catecólica), princípio ativo da planta medicinal chinesa *Ma Hung*, apresentava propriedades semelhantes às da adrenalina (agonista α e β -adrenérgico), com a vantagem de poder ser utilizada por via oral.

1928 - Wilhem Storm van Leeuwen (60) foi o primeiro a estudar a asma induzida pela aspirina (AIA). Efetuou teste de provocação em 100 asmáticos e provocou reação pulmonar em 16.

1928- Hermann Dekker, médico alemão, foi o primeiro a relacionar a proliferação de ácaros microscópicos na cama e a asma (61).

1929 - P.W.L. Camps administrou adrenalina por inalação (atomizador) (62).

1933 - I.G. MacDonald (63) foi um dos primeiros a chamar a atenção para o intenso infiltrado eosinofílico das vias aéreas de pacientes que morriam de asma.

1934 - F.A. Stevens descreveu pela primeira vez o teste de provocação brônquica com alérgenos (64).



1936 - A cortisona, antes conhecida como "composto E", foi isolada do córtex da supra-renal sob a forma cristalina por **Edward Calvin Kendall** (65) e **Phillip Showalter Hench** na Clínica Mayo. (**Figura 22** - Edward C. Kendall - Prêmio Nobel de Fisiologia e Medicina em 1950.)

1936 - A aminofilina foi utilizada pela primeira vez na asma aguda, em pacientes que não respondiam à adrenalina. Em 1937 **G. Hermann et al** (66) relataram a eficácia da aminofilina por via endovenosa em 41 casos de asma grave. A dose preconizada era de 480 mg lentamente aplicada, relatando na ocasião poucos efeitos colaterais e intenso alívio da dispnéia.

1938 - Com o objetivo de obter um conhecimento mais amplo sobre o processo inflamatório, dois pesquisadores, **Charles. H. Kellaway** (1889-1952) e **William Sigmund Feldberg** (1900-1993) (67), investigaram os efeitos do veneno de cobra no músculo liso de porquinhos-da-índia. Identificaram um mediador químico capaz de determinar contração, e que era distinto da histamina, outro fator inflamatório conhecido. Em relação à histamina, este novo mediador apresentava contrações de início lento, com um tempo de ação mais prolongado, recebendo a denominação de *slow-reacting substance* (SRS).

1938 - Warren Weaver criou o termo "biologia molecular".

1941 - Síntese da isoprenalina por **Heribert Konzett** (68), primeiro β -agonista sintético não-seletivo, porém sem atuação α , com curta duração de ação, entre 60 a 120 minutos.

1941 - L. Dautrebande e E. Philpott (69) experimentalmente desencadearam broncoespasmo semelhante à asma pela inalação do agente colinérgico carbacol.

1944 - Introdução da teofilina oral no tratamento da asma.

1946 - John J. Curry demonstrou que tanto a histamina por via parenteral como por inalação determinava queda na capacidade vital em asmáticos, o que não ocorria em pessoas normais (70).

1948 - R.P. Ahlquist (71) demonstrou que existiam duas classes de receptores adrenérgicos, α e β , os quais se diferenciavam pela responsividade às várias aminas, e suas ações dependiam do órgão estudado.

1949 - Utilização do hormônio adenocorticotrópico (ACTH) no tratamento da asma aguda e crônica, pelo grupo do Johns Hopkins Hospital (72,73).

1950 - Demonstrado pela primeira vez o poder da cortisona no alívio do estado de mal asmático e controle da asma crônica severa, por **Haydon Carryer** (74). Este autor aplicou 100 mg de cortisona por via intramuscular, diariamente, a um pequeno grupo de pacientes, através de estudo duplo-cego controlado, estabelecendo a alta eficácia da droga no tratamento da asma. Desde esta ocasião a eficácia do corticóide no manejo da asma passou a ser reconhecida e aceita.

1951 - Mesmo antes do conhecimento da asma como doença inflamatória, o corticóide inalado já era utilizado. A primeira utilização foi feita por **M.L. Gelfand** (75) em 1951, em cinco pacientes asmáticos, utilizando 50 mg de acetato de cortisona por duas semanas. Embora tenha ocorrido resposta favorável, o breve tratamento não foi suficiente para uma avaliação criteriosa.

1952 - Os primeiros casos de Aspergilose Broncopulmonar Alérgica (ABPA) foram descritos por **Hinson, Moon e Plummer** (76), em pacientes com asma brônquica e infiltrados pulmonares transitórios, acompanhados de eosinofilia periférica, febre e secreção brônquica espessa que continha hifas de *Aspergillus fumigatus*. Nesta ocasião os achados de necropsia foram fundamentais para o diagnóstico.

1955- Introdução por **H.L. Herzog** (77) de dois corticóides utilizados por via oral, a prednisona e a prednisolona, ambas com pequena ação mineralocorticóide, testados na asma por **A.L. Barach** (78).

1955 - **George Maison**, então Presidente do Riker Laboratory (hoje 3M Pharmaceuticals), desenvolveu um dispositivo conhecido como *spray* dosificador, que veio facilitar o manejo da asma (79). Trata-se de uma pequena lata pressurizada, que contém a medicação em solução ou mais frequentemente, em suspensão, num propelente líquido. Este dispositivo foi comercializado em 1956, após aprovação pelo FDA.

1957 - **A. Isaacs** e **J. Lindermann** (104), descobrem um fator solúvel, induzido dentro dos fibroblastos da galinha por um vírus Influenza atenuado e capaz de conferir às outras células um estado de resistência à infecção por um vírus patogênico. Eles dão o nome de Interferon (IFN) a este fator, dando assim conta do fenômeno de interferência viral observado inicialmente.

1958 - **Franklin** e colaboradores administraram prednisolona em *spray*, tendo como veículo o freon (80). A dose total diária era de 18 mg e conseguiram parâmetros de função pulmonar semelhantes aos obtidos quando de doses mais elevadas por via oral.

1958 - Walter Edwin Brocklehurst (81) demonstrou que a SRS é liberada no pulmão humano, por "provocação" anafilática, e não é bloqueada por anti-histamínicos. Propôs nova terminologia para esta atividade biológica, "slow-reacting substance of anaphylaxis" (SRS-A), para distinguir de outras substâncias que induziam contrações *slow-reacting*, como por exemplo a bradicinina e histamina.

1959 - Bengt Samuelsson e Sune Bergström isolaram as prostaglandinas.

1959-60 - A identificação dos linfócitos como principal célula imunocompetente por **J.L. Gowans** (82) e o desenvolvimento das técnicas de cultura de tecidos para estudos *in vitro* de reações linfoproliferativas, utilizando substâncias mitógenas como as fito-hemoaglutininas (PHA). Este foi princípio fundamental para a detecção de mediadores solúveis derivados de linfócitos.

1959 - Introdução do *peak flow meter* por **B.Martin Wright** (83), instrumento para medir o fluxo expiratório máximo, durante uma expiração forçada.

1960s - Demonstrou-se que a SRS-A era insaturada, continha enxofre e lipídio polar ácido.

1961 - Síntese do metaproterenol. Broncodilatador β -agonista não-seletivo, não catecolamina.

1963 - Coombs e Gell - Classificação das doenças alérgicas.



1965 - Kimishige Ishizaka e Teruko Ishizaka (84) nos Estados Unidos, trabalhando com polens de ambrósias, isolaram uma fração rica em reagentes de um paciente muito sensível à ambrósia. Esta fração injetada em coelhos produziu anticorpos. Após vários meses eles obtiveram um anti-soro que misturado ao soro do paciente rico em reagentes impedia a reação de PK. Os Ishizaka demonstraram que as reagentes pertenciam a uma classe não conhecida de imunoglobulinas, que chamaram de "globulina gama E". Na mesma época e independentemente dos Ishizaka, **Hans Bennich e S.G.O. Johanson** (85), na Suécia, descobriram em um paciente portador de mieloma uma proteína atípica em grande quantidade, que chamaram de proteína ND, as iniciais do paciente. Com o auxílio de **L. Wide**, eles demonstraram que esta Ig ND estava presente no soro de indivíduos normais porém, em pequenas quantidades. Prosseguindo suas investigações, eles descobriram que os pacientes asmáticos alérgicos ou aqueles com rinite apresentavam taxas elevadas de Ig ND. Com a colaboração de pesquisadores ingleses, notadamente **D.R. Stanworth** (86), demonstraram que pequenas quantidades de In ND bloqueavam a reação de Prausnitz-Küstner. As duas equipes concluíram que tinham investigado a mesma imunoglobulina. Na Conferência da OMS de Lausanne em 1968, oficializou-se a descoberta da quinta classe de imunoglobulina sérica humana, agora denominada de IgE. (**Figura 23** - Casal Ishizaka - Cortesia do The Alan Mason Chesney Medical Archives of The Johns Hopkins Medical Institutions.)

1966 - Foi descrita a primeira linfocina, a MIF (*migration inhibitory factor*) por **J.R. David** (87).



1967 - Roger E.C. Altounyan (1922-1987) do Bengers Research Laboratories, do grupo Fisons, foi o primeiro a descrever o efeito inibidor da inalação do cromoglicato de sódio sobre a asma, induzida experimentalmente no homem. O cromoglicato foi a primeira droga para uso profilático na doença (88), licenciada em 1968 com o nome de Intal.

1967 - A.M. Lands (89) subdividiu os receptores β em β_1 e β_2 .

1967 - M.I.A. Spieksma e Reindert Voorhorst (90), do Departamento de Alergologia de Leiden, identificaram o ácaro da poeira, o *Dermatophagoides pteronyssinus*. Estabeleceram ainda, o papel da temperatura e umidade na determinação da concentração de ácaros na poeira doméstica.

1968 - Foi descrito o primeiro β_2 -agonista seletivo, o salbutamol, com duração de ação maior do que a isoprenalina, por **David Jack e Roy Brittain** do grupo farmacêutico inglês Allen & Hanburys. Sua farmacologia foi descrita de forma elegante no *British Journal of Pharmacology* por Cullum em 1969 (91).



1969 - Introdução do termo "linfocina" por **D.C. Dumonde et al** (92) para os mediadores derivados dos linfócitos. O termo monocina era empregado para descrever os mediadores produzidos por monócitos/macrófagos. Em 1974 **S. Cohen** (93) propôs o termo citocina. Em 1979, para normatizar a terminologia dos mediadores, especialistas reuniram-se em Ermatingen, na Suíça, para o II Workshop Internacional sobre Linfocinas, quando passou-se a adotar o nome de interleucina, inicialmente para IL-1 e IL-2, as únicas conhecidas na época.

1970s - Demonstrou-se que a SRS-A deriva do ácido araquidônico através de uma via diferente das prostaglandinas.

1971 - Susan Leeman determinou os onze aminoácidos da estrutura do peptídeo substância P (SP).

1972 - Lançada pelo grupo farmacêutico inglês Allen & Hanburys a primeira droga utilizada em grande escala no tratamento tópico da rinite e asma, o dipropionato de beclometasona (DPB) (94).

1974 - Identificação de que outras células além dos leucócitos também produzem citocinas (p. ex. fibroblastos) (93).

1975 - Descoberta por **E.A. Carswell** (95) de fatores séricos com efeitos citotóxicos *in vitro* que induziam *in vivo* a necrose tumoral (Fator de Necrose Tumoral).



1979 - Os experimentos de **Bengt I. Samuelsson** (Prêmio Nobel em 1982 em Fisiologia e Medicina) (96,97) sobre o metabolismo do ácido araquidônico nos leucócitos, permitiu a purificação e identificação estrutural dos leucotrienos (LT) B₄ e C₄. (**Figura 24** - Bengt I Samuelsson.)

1980 - Purificação do alérgeno do ácaro da poeira - *Der p 1*, por **M. D. Chapman** e **Thomas A. E. Platts-Mills**.

1982 - A interleucina 4 (IL-4) foi identificada como fator de proliferação de linfócitos B co-estimulados com o anticorpo anti IgM e como fator de indução da secreção de IgG1 pelas células B ativadas pela LPS. Esta proteína foi de início chamada de BCGFI (*B Cell Growth Factor 1*) e depois IL-4, quando as seqüências ADN complementares para as moléculas de ratos e humanos foram isoladas em 1986. O papel fundamental da IL-4 na produção de IgE *in vivo* pôde ser demonstrado no camundongo. Camundongos portadores de IL-4 transgênico apresentam um estado alérgico com aumento das taxas séricas de IgE e IgG1, bem como lesões alérgicas em diferentes níveis caracterizadas por infiltrado de eosinófilos, macrófagos e mastócitos (98).

1980-85 - Cientistas incluindo **Priscilla J. Piper** (1939-1994), demonstraram que a SRS-A de várias fontes é uma mistura variável de cisteinil-leucotrienos LTC₄, LTD₄ e LTE₄. A síntese dos leucotrienos foi obtida por **Elias James Corey**, laureado com o Prêmio Nobel de Química em 1990 (99). (**Figura 25** - Elias James Corey)



1985 - Descrição da RADS (Reactive airway dysfunction syndrome).

1985 - Identificação da IL-5 com o nome de *eosinophil differentiation factor* (EDF) por **C.J. Sanderson et al** (100), utilizando uma técnica baseada na produção de eosinófilos *in vitro*. Demonstrou-se que esta molécula do rato estimulava a produção de eosinófilos na medula óssea de humanos, e é uma das poucas citocinas das células T a mostrar atividade cruzada entre espécies. A IL-5 humana foi identificada por técnicas moleculares baseadas na seqüência do rato, e recebeu outras denominações como *eosinophil colony-stimulation factor* (Eo-CSF) e EDF humana.

1986 - **T.R. Mosman** e **M.A. Coffman** (101) descreveram em ratos dois tipos de clones de células T CD4+ (TH1 e TH2), de acordo com as citocinas por elas produzidas.

1986 - Introdução do nedocromil sódico, do grupo das cromonas, com ação antiinflamatória.

1987 - O *Protocolo de Montreal* sobre Substâncias que Depletam a Camada de Ozônio determinou a descontinuação do uso do propelente CFC utilizado nos *sprays*.

1988 - Primeiro alérgeno a ser clonado - *Der p 1*, por **Chua** e **Thomas**.

1989 - Através dos avanços nos estudos do genoma humano, se atribui pela primeira vez ao cromossomo 5q a presença de um conjunto de citocinas relacionadas a asma.

1989 - **David P. Strachan**, um epidemiologista do *The London School of Hygiene and Tropical Medicine* propôs o que veio a

ser chamado de "Teoria da higiene ou Hipótese da higiene". Baseado em extenso estudo epidemiológico da rinite alérgica e eczema Strachan notou que a prevalência destas doenças estava inversamente relacionada ao tamanho das famílias. Ambas as doenças alérgicas, eram menos comuns nas crianças das famílias maiores, que foram expostas presumivelmente a mais agentes infecciosos através de seus irmãos, do que nas crianças das famílias com somente uma criança. A baixa exposição aos agentes infecciosos e o uso corrente de vacinas determinam segundo a hipótese, um desequilíbrio do sistema imune, com polarização para os linfócitos TH2, com maior resposta alérgica.

1990 - A asma é definitivamente considerada uma doença inflamatória.

1990 - Em um modelo animal de asma em primatas, fica configurada a *upregulation* das moléculas de adesão ICAM-1 e LFA-1 na asma.

1990 - Introdução no mercado do salmeterol, primeiro broncodilatador de longa ação. Sua aprovação pelo FDA dos EUA ocorreu em 1994.

1992 - Fica determinada a ação deletéria do linfócito TH2 na asma.

1992 - Introdução do termo quimocina para definir o grupo de citocinas de pequeno peso molecular, com propriedades de quimioatração.

1993 - Introdução no mercado do formoterol, segundo broncodilatador de longa ação.

1993 - Foi fundado o Global Initiative for Asthma (**GINA**) em colaboração com o NHLBI (the National Heart, Lung, and Blood Institute), NIH (National Institutes of Health), EUA e a Organização Mundial da Saúde (OMS). O GINA tem como objetivo criar diretrizes sobre a asma, que são elaboradas por comitês compostos por renomadas personalidades de todo o mundo, visando a redução da prevalência, morbidade e mortalidade da doença.

1993-94 - Identificação da eotaxina, quimocina da classe CC, que induz o recrutamento seletivo dos eosinófilos (102-103).

1995 - Introdução na prática clínica da primeira droga antileucotrienos (zafirlucaste).

1997 - Estudos experimentais confirmam a "Hipótese da Higiene", proposta pela primeira vez em 1989.

1997 - **E.W. Sutherland** e **T.W. Rall** isolaram a adenosina 5-monofosfato cíclica, ou cAMP.

1998 - Introdução na prática clínica do montelucaste sódico pela farmacêutica Merck - droga antileucotrienos de dose única diária..

1998 - **H.U. Simon** demonstrou que a eosinofilia tecidual associada às doenças alérgicas é conseqüência de um retardamento na apoptose do eosinófilo (105).

1999 - Introdução do primeiro *spray* com propelente sem cloro, não-clorofluocarbono (CFC), sem ação na camada de ozônio.

1999 - Introdução no mercado do isômero do salbutamol, o levalbuterol, para utilização por inaloterapia.

1999 - Clonagem e caracterização molecular e farmacológica do receptor Cys-LT₁ humano, por **K.R Lynch** (106).

2000 - Estabelecida a relação dos linfócitos T reguladores na asma.

2001 - Identificação do primeiro gene relacionado a asma.

2003 - O anticorpo monoclonal anti-IgE - omalizumabe, é aprovado para utilização clínica no tratamento da asma alérgica moderada e severa persistentes.

2008 - De acordo com o relatório do ISAAC estabelece-se a relação entre o uso do paracetamol durante a infância e o aumento no risco de desenvolver asma.

Informações Médicas
Home

Design by Walter
Serralheiro

[Próximo >>Definição](#)

Referências

- 01.Saavedra-Delgado AM, Cohen SG. Huang-Ti, the yellow emperor and the Nei ching: antiquity's earliest reference to asthma. Allergy Proc 1991; 12:197.
- 02.Cohen SG. Asthma in antiquity:the Ebers papyrus. Allergy Proc 1992; 13:147.
- 03.Sakula A. A History of asthma. J Royal Coll Phys 1988; 22:36.
- 04.Brenner BE. - Where Have We Been? The History of Acute Asthma. In: Brenner BE. Emergency Asthma. New York: Marcel Dekker; 1999:1-31.
- 05.Keeney EL. The history of asthma from Hippocrates to Meltzer. J. Allergy 1964;35:215.
- 06.StolkindE. History of bronchial asthma. Proc Roy Soc Med 1933; 26:1120.
- 07.Marketos SG, Ballas CN. Bronchial asthma in medical literature of Greek antiquity. J Asthma 1982; 19:263.
- 08.Maimonides M. Treatise on asthma. Translated by S. Muntner, In Medical Writings of Moses Maimonides, Vol 1. Lippincott, Philadelphia, PA, 1963, 2, 57, 61-74.
- 09.Hohenheim PTB von (paracelsus). Aureoli opera. Strasbourg:Lazari Zerners, 1603.
- 10.Herster J, trans Paracelsus: the key of philosophie. London:Valentine Simmes, 1596.
- 11.Van Helmont JB. Oriatrike or Physick Refined. London: L Lloyd; 1662: 356-373.
- 12.Willis T. Of the convulsive cough and asthma. In: Dring T, Harper C, Leigh F eds. Practice of Physick. London: 1684: 92-96.

13. Willis T. The London practice of physick or the whole practical part of physick contained in the works of Dr Willis (Faithfully made English by Eugenius). London: Basset and Crooke, 1685.
14. Floyer JA. Treatise on Asthma. London: Richard Wilkins, 1698.
15. Ramazzini B. De morbis artificum diatriba. Mutinae: A Capponi. 1700.
16. Laënnec RTH. Traité de l'auscultation médiate. Paris: Brosson and Chaudé, 1819 (2nd ed, 1826).
17. Williams CJB. Experiences sur la contractilité des poumons et des bronches. Gaz Med (Paris) 1841; 9:517.
18. Longet FA. Recherches expérimentales sur la nature des mouvements intrinsèques du poumon et sur une nouvelle cause de l'emphysème pulmonaire. C R Acad Sci (Paris) 1842; 55:500.
19. Volkmann AW. Nervenphysiologie: Handwörterbuch der Physiologie, vol 2. Braunschweig: Wagner, 1844.
25. Cohen SG. Asthma among the famous. Armand Trousseau (1801-1867), French physician. Allergy Proc 1997; 18:40.
26. Thorowgood JC. Notes on asthma: its nature, forms, and treatment. London: J. Cgurchill; 1870: 41-56.
27. Salter HH. On asthma: its pathology and treatment. London: J. Churchill; 1860.
28. Williams CJB. Pathology and diagnosis of diseases of the chest comprising a rational exposition of the physical signs. London: J. Churchill; 1840:320-331.
29. Blackely CH. Hay Fever: Its causes, Treatment, and Effective Prevention Experimental Research. London: Balière Tindall and Cox; 1880.
30. Cooke RA. Asthma. In: Musser JH. ed Internal Medicine, Theory and Practice. Philadelphia: Lea & Febiger; 1932:994.
31. Charcot JM, Robin C-P. Observations de leucocythemie. C R Soc Biol (Paris) 1856; 5:44.
32. Charcot JM, Vulpian EF. Note sur les cristaux particuliers trouvés dans le sang et les visceres d'un sujet leucémique. Gaz Med (Paris) 1860; 755-757.
33. Leyden E von. Zur Kenntniss des Bronchialasthmas. Virchows Arch 1872; 54:324.
34. Curschmann H. Über die Bedeutung der Leyden'schen Krystalle für die Lehre von Asthma Bronchiale. Verh Dtsch Inn Med 1882; 1:191.
35. Curschmann H. Über Bronchiolitis Exsudativa und ihr Verhältnis zum Asthma Nervosum. Dtsch Arch Klin Med 1883; 32:1.
36. Kossel A. Über eine neue base auf den pflanzenreich. Berl Dtsch Chem Ges 1888; 21:2164.
37. Ehrlich P. Beiträge zur Theorie und Praxis der histologischen Färbung. Dissertation, Leipzig: 1878.
38. Rénon L. Deux cas familiaux de tuberculose aspergillaire simple chez des peigneurs de chevaux. Gaz Hebd Med Chir 1895;46:542.
39. Leeuwen W, van Storm, Bien Z et al. ImmunForsh 1925;44:1.
40. Solis-Cohen S. The use of adrenal substance in the treatment of acute asthma. JAMA 1900;34:1164.
41. Portier P, Richet CH. De l'action anaphylactique de certain venins. C R Soc Biol 1902; 54:170.
42. Pirquet C von. Klinische Studien über Vakzinale Allergie. Munch Med Wochenschr 1906; 53:1457.
43. Bullowa JGM, Kaplan DM. On the hypodermatic use of adrenalin chloride in the treatment of asthmatic attacks. Med News 1903;83:787.
44. Wolf-Eisner A. Das Heufieber: sein Wesen und seine Behandlung. München: JF Lehman; 1906.

45. Pirquet C von, Schick B. Die Serumkrankheit. Vienna: F Deuticke; 1905.
46. Windaus A, Vogt K. Synthese des imidazolyläthylamins. Berl Dtsch Chem Ges 1907; 40:3691.
47. Dale HH, Laidlaw P. The physiological function of beta-iminoazolyethylamine. J Physiol 1910; 41:318.
48. Dessauer P. Euphyllin, ein neues diuretikum. Ther Mon 1908; 22:401.
49. Ellis AG. The pathologic anatomy of bronchial asthma. AmJ Med Sci 1908; 136:407.
50. Meltzer SJ. Bronchial asthma as a phenomenon of anaphylaxis. JAMA 1910; 55:1021.
51. Noon L. Prophylactic inoculation against hayfaver. Lancet 1911; 1:572.
52. Walker IC. A clinical study of 400 patients with bronchial asthma. Boston Med Surg J 1918; 179:288.
53. Ramirez MA. Horse asthma following blood transfusion. JAMA 1919; 73:984.
54. Prausnitz C, Küstner H. Studien über die Ueberempfindlichkeit. Zbl Bkt 1921; 86:160.
55. Huber HL, Koessler KK. The pathology of bronchial asthma. Arch Intern Med 1922; 30:687.
56. Hirsch S. Klinischer und experimenteller beitrage zur krampf-flösenden wirkung der purin derivate. Klin Wochenschr 1922; 1:615.
57. May CD. History of the introduction of theophylline into the treatment of asthma. Clin Allergy 1974; 4:211.
58. Coca AF, Cooke RA. On the classification of the phenomena of hypersensitiveness. J Immunol 1923; 8:163.
59. Chen KK, Schmidt CF. The action of ephedrine: the active principle of the Chines drug Ma Huang. J Pharmacol Exp Ther 1925; 24:339.
60. Storm van leeuwen w. pathognomonische Bedeutung der ueber Empfindlichkeit gegen Aspirin bei Asthmatischer. Munch Med Wochenschr 1928; 37:1588.
61. Dekker H. Asthma und Milben. Munch Med Wochenschr 1928; 75:515.
62. Camps PWL. A note on the inhalation treatment of asthma. Guy' S Hosp Rep 1929; 79:496.
63. MacDonald IG. The local and constitutional pathology of bronchial asthma. Ann Intern Med 1933; 6:253.
64. Stevens FA. A comparison of pulmonary and dermal sensitivity to inhaled substances. J Allergy 1934; 5:285.
65. Kendall EC. A physiologic and chemical investigation of the suprarenal cortex. J Biol Chem 1936; 114: 57.
66. Hermann G, Aynesworth MB, Matin J. Successful treatment of persistent extreme dyspnea "status asthmaticus". Use of theophylline ethylene diamine (aminophylline, U.S.P.) intravenously. J Lab Clin Med 1938; 23:135.
67. Feldberg W, Kellaway CH. Liberation of histamine and formation of lyscithin-like substances by cobra venom. J Physiol 1938; 94:187.
68. Konzett H. Neue broncholytisch hochwirksame körpere der adrenalinreihe. N S Arch Exp Pathol Pharmacol 1940; 197:27.
69. Dautrebande L, Philpott R. Crise d'asthma expérimental par aérosols de carbaminoylcholine chez l'homme traité par dispersat de phenylaminopropane. Presse Med 1941; 49:942.
70. Curry JJ. The action of histamine on the respiratory tract in normal and asthmatic subjects. J Clin Invest 1946; 25:785.
71. Ahlquist RP. A study of adrenergic receptors. Am J Physiol 1948; 153:586.
72. Bordley JE, Carey RA, Harvey AM, et al. Preliminary observations on the effect of adrenocorticotrophic hormone (ACTH) in allergic disease. Bull Johns Hopkins Hosp

1949; 85:396.

73.Rackemann FM. Allergy-histamine and ACTH: a review of the literature from august 1948 to september 1950. Arch Intern Med 1951; 87:598.

74.Carryer HM, Koelsche GA, Prickman LE, Maytum CK, Lake CF, Williams HL. Effects of cortisone on bronchial asthma and hay fever occurring in subjects sensitive to ragweed pollen. J Allergy 1950;21:282.

75.Gelfand ML. Administration of cortisone by the aerosol method in the treatment of bronchial asthma. New Engl J Med 1951;245:293.

76.Hinson KRW, Moon A, Plummer NS. Broncho-pulmonary aspergillosis: a review and a report of eight new cases. Thorax 1952; 7:317.

77.Herzog HL, Nobile A, Tolksdorf S et al. New anti-arthritic steroids. Science 1955; 121:176.

78.Barach AL, Bickerman HA, Beck GJ. Clinical and physiological studies on the use of maticortandracin in respiratory disease. Dis Chest 1955; 27:515.

79.Freedman T. Medihaler therapy for bronchial asthma: a new type of aerosol therapy. Postgrad Med 1956; 20:667.

80.Mygind N, Clark TJH. Topical Steroid Treatment for Asthma & Rhinitis. London, Ballière Tindall, 1980.

81.Brocklehurst WE. The release of histamine and formation of a slow reacting substance (SRS-A) during anaphylactic shock. J Physiol 1960; 151:416.

82.Gowans JL. The recirculation of lymphocytes from blood to lymph in the rat. J Physiol 1959; 146:54.

83.Wright BM, McKerrow CB. Maximum forced expiratory flow rate as a measure of ventilatory capacity. Br Med J 1959; 21:1041.

84.Ishizaka K, Ishizaka T et al. Blocking of Pausnitz-Küstner sensitisation with reagin by normal b2A-globulin. J Allergy 1963; 34:395.

85.Johanson SGO, Brnrich H. Immunological studies of an atypical (myeloma) immunoglobulin. Immunology 1967; 13:381.

86.Stanworth DR. Immediate hypersensitivity. London: North Hollan Publishing Company; 1973.

87.David JR. Delayed hypersensitivity in vitro: its mediation by cell-free substances formed by lymphoid cell-antigen interaction. Proc Natl Acad Sci USA 1966; 56:73.

88.Altounyan REC. Inhibition of experimental asthma by a new compound - disodium cromoglycate "Intal" (Abstract). Acta Allerg 1967; 22:477.

89.Lands AM, Arnold A, McAuliff JP et al. Differentiation of receptor systems activated by sympathomimetic amines. Nature 1967; 214:597.

90.Voorhorst R, Spieksma FTM, Varekamp K, Lenpen MJ, Lykema AW. The house dust mite (Dermatophagoides pteronyssinus) and the allergens it produces. J Allergy 1967; 39:325.

91.Cullum, V.A., Farmer, J.B., Jack, D. & Levy, G.P. Salbutamol: a new, selective beta-adrenoceptive receptor stimulant. Br. J. Pharmacol 1969; 35:141-151.

92.Dumonde DC, Wolstencroft RA, Panayi G, Matthew M, Morley J, Howson WT. Lymphokines: non-antibody mediators of cellular immunity generated by lymphocyte activation. Nature 1969; 224:38.

93.Cohen S, Bigazzi PE, Yoshida T. Similarities of T cell function in cell-mediated immunity and antibody production. Cell Immunol 1974; 12:150.

94.Brown HM, Storey G, George WHS. Beclomethasone dipropionate. A new steroid aerosol for the treatment of allergic asthma. Br Med J 1972;1:585.

95.Carswell EA, Old LJ, Kassel RL, Green S, Fiore N, Williamson G. An endotoxin induced serum factor that causes necrosis of tumors. Proc Natl Acad Sci USA 1975; 72:3666.

96.Borgeat P, Hamberg M, Samuelsson B. Transformation of arachidonic acid and homo-t-linolenic acid by rabbit polymorphonuclear leukocytes. Monohydroxyacids from novel lipoxigenases. J Biol Chem 1977; 252:8772.

97.Borgeat P, Samuelsson B. Transformation of arachidonic acid by rabbit polymorphonuclear leukocytes. Formation of a novel dihydroxy eicosanoic acid. J Biol Chem 1979; 254:2643.

98. Tepper RI, Coffman RL, Leder P. An eosinophil-dependent mechanism for the antitumor effect of interleukin-4. *Science*, 1992; 257:548.
99. Holgate ST, Dahlén S-E. From Slow Reacting Substance to Leukotrienes: A Testimony of Scientific Endeavour and Achievement. In: Holgate ST, Dahlén S-E. *SRS-A to Leukotrienes - The Dawning of a New Treatment*. London: Blackwell Science Ltd; 1997.
100. Sanderson CJ, Warren DJ, Strath M. Identification of a lymphokine that stimulates eosinophil differentiation in vitro. Its relationship to interleukin 3, and functional properties of eosinophils produced in cultures. *J Exp Med* 1985; 162:60.
101. Mosmann TR, Cherwinski H, Bond MW, Giedlin MA, Coffman RL. Two types of murine helper T cell clones. *J Immunol* 1986; 136:2348.
102. Griffiths-Johnson DA et al. The chemokine, Eotaxin, activates guinea-pig eosinophils in vitro and causes their accumulation into the lung in vivo. *Biochem Biophys Res Commun* 1993; 197: 1167.
103. Jose PJ. et al. Eotaxin: a potent chemoattractant cytokine detected in a guinea-pig model of allergic airways inflammation. *J Exp Med* 1994; 179: 881.
104. Isaacs A, Lindermann J. Virus interference I. The interferon. *Proc Roy Soc B* 1957; 147:258.
105. Simon HU. Role for delayed eosinophil apoptosis in eosinophilia associated with allergy and asthma. *ACI International* 1998; 10(6):185.
106. Lynch KR, O'Neill GP, Liu Q, Im DS, Sawyer N, Metters KM, Coulombe N, Abramovitz M, Figueroa DJ, Zeng Z, Connolly BM, Bai C, Austin CP, Chateaufneuf A, Stocco R, Greig GM, Kargman S, Hooks SB, Hosfield E, Williams DL, Ford-Hutchinson AW, Caskey CT, Evans JF. Characterization of the human cysteinyl leukotriene CysLT1 receptor. *Nature* 1999; 399:789.

Informações Médicas
Home

Design by Walter
Serralheiro

[Próximo >>Definição](#)