



Asma Brônquica

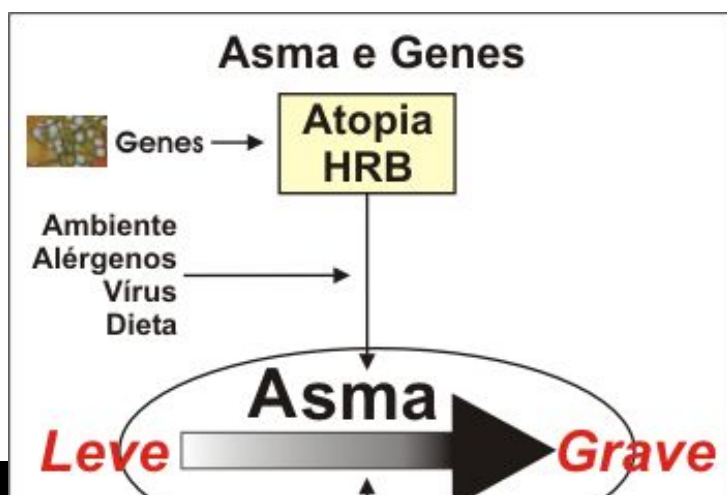
Introdução

A característica principal da asma é a inflamação. Contrastando com a vasta maioria de patologias pulmonares e de outros órgãos, em que ocorrem respostas limitadas de injúria e reparação, a inflamação alérgica na asma se inicia na infância e persiste ao longo da vida do paciente acometido pela doença.

A asma é caracterizada pelo aumento da expressão de múltiplas proteínas que estão envolvidas em uma complexa cascata inflamatória. Estas proteínas inflamatórias incluem citocinas, quimocinas, enzimas que produzem mediadores inflamatórios, receptores para mediadores inflamatórios e adesão de moléculas. O aumento da expressão da maioria destas proteínas é resultado de um aumento na transcrição genética, sendo que vários destes genes não são expressos em células normais sob condições habituais. Mudanças na transcrição de genes são reguladas por fatores de transcrição. Nas doenças inflamatórias, os fatores de transcrição ativados por estímulos inflamatórios (alérgenos, vírus, oxidantes e citocinas) acionam genes, determinando aumento da síntese de proteínas inflamatórias.

A descrição do quadro inflamatório da asma foi relatada pela primeira vez em estudos de autópsia em casos agudos fatais, na década de 60 (1).

Com o advento da broncofibroscopia e suas técnicas associadas (lavado bronco-alveolar, escovado brônquico, biópsia endobrônquica, e biópsia transbrônquica), **medida do óxido nítrico endobrônquico e do condensado respiratório**, tornou-se possível nos últimos 15 anos conhecer melhor a biologia pulmonar, a complexidade da inflamação, os mecanismos imunológicos e os processos de injúria e reparação, envolvidos na patogênese da asma. Com estes procedimentos teve-se a oportunidade de recolher e avaliar os vários tipos de células, inúmeros mediadores químicos, proteínas, enzimas, envolvidos na asma leve e moderada (2,3). Resultados promissores na avaliação da inflamação têm sido obtidos com a técnica do escarro induzido. Seus resultados têm sido comparados aos do lavado bronco-alveolar e escovado (4-7). Trata-se de técnica não invasiva e de fácil execução, podendo ser repetida várias vezes para avaliações sequenciais, mesmo em pacientes com asma severa.



A asma é uma doença genética complexa. Após a introdução de técnicas avançadas de biologia molecular, estudos começaram a ser efetuados com o propósito de avaliar se a asma é determinada geneticamente ou se aberrações genéticas são necessárias para permitir que fatores ambientais determinem a expressão clínica da doença. Os dados atuais sugerem que ambas hipóteses são corretas (**Figura 1**).

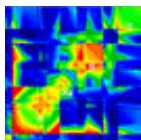


A expressão clínica do fenótipo da asma pode refletir uma complexa interação entre um número muito variado de genes predisponentes e suas variantes polimórficas, associada a relevantes influências ambientais. A asma pode ser desencadeada em consequência de inalação de poeira doméstica, polens, pêlos, substâncias excretadas por animais, irritantes (fumaça de cigarro, poluição ambiental, *smog*, gás natural, propano), pó de giz, odores fortes, formaldeído presente em divisórias e aglomerados de madeira ou cortiça, aerossóis químicos (fluorocarbono de *sprays* de limpeza, *spray* de cabelo), mudanças de temperatura e pressão do ambiente, distúrbios psicológicos e psiquiátricos (depressão, ansiedade, ataques de pânico), hiperventilação e hipocapnia (risco, choro, grito), exercício, infecções virais, refluxo gastroesofágico, uso de beta-bloqueadores por via sistêmica ou tópica (colírios), uso de aspirina e outros anti-inflamatórios não-hormonais, aditivos de alimentos (sulfitos, tartrazina) e fatores endócrinos (ciclo menstrual, gravidez, doença tireoideana).

A asma é uma doença poligênica, e os genes relacionados à asma podem ser identificados por uma **»técnica conhecida por clonagem posicional** ou examinando-se os genes candidatos. Existem pelo menos doze regiões genômicas relacionadas a asma. Como a asma está associada a atopia, os genes que a predispõem têm sido pesquisados, havendo vários loci relacionados, como o do receptor IgE de alta afinidade FcεRIβ no cromossomo 11 q; a IL-4 no **»braço longo** do cromossomo 5, na posição 5q23-31 dentro de um complexo que contém genes para outras citocinas, como a IL-3, 4, 5, 9, 12 e 13, além do receptor β₂ (β-AR); e o receptor IL-4 (IL-4R cadeia α) no cromossomo 16p12 (8-12). A ligação entre hiper-responsividade brônquica e IgE sérica total tem sido demonstrada no cromossomo 5 (10); a eosinofilia está associada ao cromossomo 6 e o receptor de célula T ao cromossomo 14q. O cromossomo 12 contém os genes que codificam o interferon-γ (IFN-γ), o fator de crescimento do mastócito (MGF), o fator de crescimento da insulina (IGF) e a sintase do óxido nítrico constitutiva (NOS). Na **» Tabela 1** são apresentados os genes candidatos investigados, os loci relacionados e a função desempenhada na asma e atopia.

Análises sistemáticas em todo o genoma têm sido executadas para os genes que predispõem a asma, testando-se as características genéticas relacionadas a atopia, aos testes cutâneos, a IgE sérica total, a contagem dos eosinófilos sangüíneos, e a responsividade brônquica. Associações potenciais têm sido identificadas nos cromossomos 4, 6, 7, 11, 13 e 16 (13), o que indica que a predisposição genética para a asma pode ser muito complexa.

Membros da Universidade de Southampton junto a Schering-Plough e a *Genome Therapeutics Corporation* publicaram recente descoberta de um gene relacionado a asma (14). Trata-se do gene ADAM33 (*A desintegrin and metalloprotease 33*), membro do subgrupo da família da metaloprotease zinco-dependente, associado à hiper-responsividade brônquica. Neste estudo, através da técnica de clonagem posicional, utilizando larga e minuciosa varredura do genoma, investigaram 460 famílias inglesas e americanas, de raça branca, com pelo menos duas crianças com o diagnóstico confirmado de asma e em uso de medicação específica para a doença. Uma análise de 135 polimorfismos em 23 genes identificou o gene ADAM33 (cromossomo 20p13) com forte associação à asma, utilizando-se estudos de **»casos-controle**, **»desequilíbrio de ligação** e **»análises do haplótipos**. O gene ADAM33 está relacionado as metaloproteases.



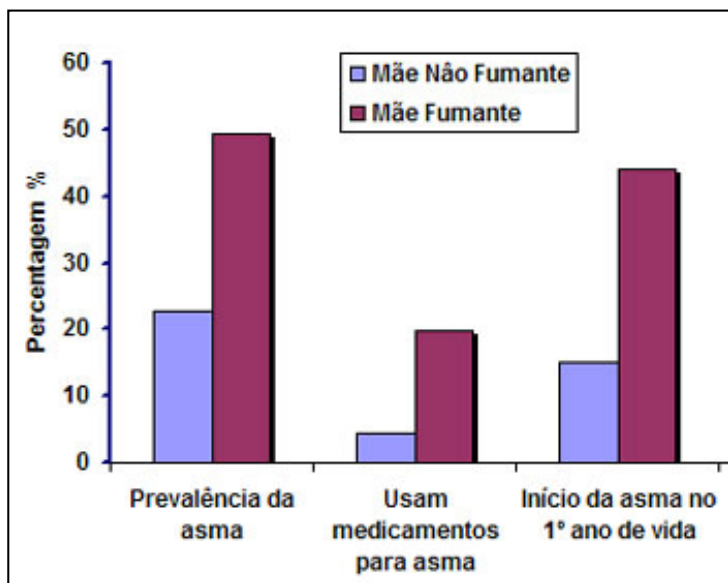
Em maio de 2003, após seis anos de pesquisas pela técnica de clonagem posicional, o grupo do Professor William O.C.M. Cookson e da Dra Miriam F. Moffatt, da *University of Oxford's Wellcome Trust Centre for Human Genetics* anunciaram *online* (15) um novo gene, o PhF11, no locus do cromossomo 13q14, que influencia os níveis de IgE na asma. O gene PhF11 (**Figura 2**) contém

dois dedos de zinco PHD e provavelmente regula a transcrição da IgE.

Em junho de 2003 Nives Zimmermann da Divisão de Alergia e Imunologia do *Cincinnati Children's Hospital Medical Center* – OH – EUA e colegas de Canberra – Austrália, Montreal – Canadá e San Diego – CA – EUA, anunciaram a identificação de um conjunto de 291 seqüências de DNA humano provavelmente relacionadas com a asma (16). Os genes foram identificados com a tecnologia de **Chips de DNA (DNA microarray analysis)**, que permite analisar simultaneamente a expressão de múltiplos genes. A asma foi induzida em camundongos utilizando dois alérgenos conhecidos: uma proteína do ovo, a ovoalbumina (OVA) e um fungo, o *Aspergillus fumigatus*. Após a indução da doença, os pulmões dos animais foram analisados utilizando-se a técnica de Chips de DNA a fim de se observar as mudanças na expressão gênica. Constataram que 6,5% dos 12.422 genes analisados demonstravam uma expressão alterada no pulmão dos animais submetidos a provocação alérgica, quando comparado aos animais submetidos a provocação com solução salina. Um dado importante foi a constatação de que entre os genes identificados – 496 no modelo da OVA e 527 no modelo *Aspergillus*, 291 eram comuns aos dois grupos.

Em abril de 2004 pesquisadores do Departamento de Biociências e do Centro de Pesquisas Clínicas do Instituto Karolinska, de Estocolmo - Suécia, sob o comando de Dr. Juha Kere, professor de genética molecular, divulgaram ter encontrado dois novos genes diretamente ligados a asma e a atopia. Estes genes, denominados GPRA (*G protein-coupled receptor for asthma susceptibility*) e AAA1, estão localizados no cromossomo 7p. O GPRA é expresso nas vias respiratórias, na pele e intestinos, podendo explicar as manifestações alérgicas que ocorrem na asma e na pele, como o eczema (dermatite atópica). O GPRA pertence a uma classe especial de receptores acoplados a proteína G. Como estes genes afetam o paciente com asma ainda não foi determinado. Analisaram cerca de 900 pacientes em três populações restritas, duas na Finlândia e uma no Canadá. Em paralelo, efetuaram estudos do gene GPRA em modelo animal murídeo. O AAA1 não foi avaliado em modelo animal por não ser um gene codificante de proteínas e, portanto, não ter um *ortholog* no rato que permita análise. Ambos os estudos confirmaram a implicação do GPRA na patogênese da atopia e asma.

A exposição a alérgenos, particularmente nos primeiros anos de vida, pode determinar inflamação crônica alérgica nas vias aéreas de indivíduos geneticamente suscetíveis. Outros fatores de risco para o desenvolvimento de resposta inflamatória são: infecções virais na infância, ausência de amamentação com leite materno, exposição ambiental domiciliar à fumaça do tabaco de pais fumantes (**Figura 3**), poluição atmosférica (sem evidências convincentes) e dietas com baixos teores de antioxidantes ou ácidos graxos poliinsaturados.



A origem da asma e de outras doenças alérgicas pode estar ligada ao ambiente uterino, onde a presença de citocinas do tipo TH2 é necessária para o bom êxito da gravidez, incluindo as interleucinas IL-4, IL-10 e IL-13, encontradas no líquido amniótico. Ao nascer, células mononucleares com perfil de citocinas do tipo TH2 estão presentes no cordão umbilical. A maioria das crianças ao nascer perde esta resposta TH2 fetal dominante, emergindo então resposta do tipo TH1, também conhecida como "desvio imune". Todavia, nas crianças cujos pais são atópicos e nas quais os sintomas alérgicos se desenvolvem, esta transição é retardada e respostas TH2 persistem (17). Investigações do ambiente intra-uterino são essenciais para elucidar os mecanismos pelos quais os bebês que

manifestam resposta imune alterada ao nascer desenvolvem subsequente doença alérgica.

A elevação dos níveis séricos da IgE configura uma das características das doenças atópicas porém, deve ser salientado que a IgE não atravessa a barreira placentária. O feto só é capaz de sintetizá-la a partir da 11^a semana de gestação. A dosagem da IgE do cordão umbilical tem sido utilizada como um parâmetro preditivo para a atopia em crianças. Algumas pesquisas sugerem que a IgE do cordão umbilical é capaz de antecipar uma sensibilização precoce do feto. Em 1988, Magnusson (18) demonstrou que cerca de 50% dos recém-natos que desenvolviam atopia antes dos 18 meses de idade apresentaram IgE do cordão aumentada. O mesmo autor descreveu que 30-40% das crianças atópicas apresentavam uma história familiar negativa, sugerindo que uma pesquisa mais ampla deveria englobar todos os recém-nascidos (18). Edenharter *et al.* (19) em associação ao Estudo Alemão Multicêntrico de Alergia encontraram uma forte associação entre a elevação da IgE do cordão umbilical e a sensibilização precoce aos 12 meses de idade. Kaan *et al.* determinaram que a história de asma materna era o fator mais forte para a elevação da IgE do cordão. Outro fator era a época do nascimento, sendo que as crianças nascidas no inverno apresentavam um risco maior para a alta da imunoglobulina E (20). Um dado técnico importante a ser considerado é a possibilidade da contaminação do sangue do cordão umbilical pelo sangue materno, o que pode determinar uma falsa elevação dos níveis de IgE do cordão umbilical.

A história de doença atópica na mãe tem se mostrado um fator de risco mais importante para o feto do que a alergia paterna. Embora a IgE não atravesse a placenta ela se difunde passivamente até o líquido amniótico onde pode ser deglutido pelo feto, existindo correlação entre o nível materno da IgE e sua concentração no líquido amniótico. Este fato pode ter papel importante na sensibilização a alérgenos e subsequente desenvolvimento de doença alérgica, pois os alérgenos também podem se difundir da mãe para o feto pelo mesmo mecanismo. Ao nível da 16^a semana de gravidez, as concentrações de alérgenos no líquido correspondem a aproximadamente 10% dos níveis circulantes da mãe (21). As interações materno-placenta-feto parecem também incluir o intestino delgado. Entre a 14-16^a semanas pode-se evidenciar a presença de células apresentadoras de antígenos (APCs) neste sítio, ocorrendo a possibilidade do reconhecimento de antígenos pelo feto. Neste período da gravidez já são detectadas nos folículos linfóides do intestino fetal as moléculas do complexo principal de histocompatibilidade MHC Classe II. Quando estas células entram em contato com os alérgenos contidos no líquido amniótico, com a IgE materna e citocinas TH2, pode ocorrer uma facilitação da apresentação do alérgeno às células T do feto. A importância destas considerações necessita confirmação.

A chamada "hipótese da higiene" busca explicar o notável aumento das doenças mediadas via IgE, como a asma, o eczema e a rinite, que ocorreu durante as últimas décadas, relacionada ao ambiente (22). Esta exacerbação é mais prevalente em países industrializados, ocidentais, e é paralela ao desenvolvimento de estilos de vida ocidentalizados. A conexão entre sensibilização alérgica e estilo de vida, conduziu a elaboração desta teoria, na qual o aumento da higiene e asseio, o uso difundido de antibióticos, de água potável purificada e as imunizações por vacinas podem ter privado o sistema imune em desenvolvimento, de estímulos ambientais moldados pela evolução, para manter a imunidade adaptativa longe das respostas TH2. Em síntese, ocorre uma redução nas taxas de estimulação microbiana na infância (23,24).

Dados epidemiológicos confirmam que a prevalência de atopia em crianças que moram em fazendas e granjas, e que estão em contato direto com a criação de animais, é bem menor do que aquela de crianças morando nas mesmas cidades e que não têm, entretanto, o mesmo estilo de vida rural (24-27). Isto ocorre em decorrência da alta exposição das crianças aos produtos bacterianos, como por exemplo, a endotoxina.

A exposição aos "micróbios", através de infecção ativa ou mesmo na ausência de infecção, pode iniciar resposta protetora. Na ausência de infecção, podem estar envolvidos, tanto os componentes viáveis como os não-viáveis ou fragmentos de um ampla variedade de microrganismos encontrados em diferentes concentrações,

em diversos ambientes. Estes derivados bacterianos são primariamente reconhecidos pelo sistema imune inato, podem levar à respostas protetoras, especialmente ao nível das citocinas. A exposição aos derivados bacterianos pode apresentar um papel importante no desenvolvimento de respostas imunes principalmente nas fases de maturação imune das crianças, resultando no desenvolvimento de tolerância imune a potenciais alérgenos.

A endotoxina é um lipossacarídeo que forma a camada exterior da membrana celular de todas as bactérias gram-negativas. Os níveis de endotoxinas variam amplamente mas tendem a ser mais altos em ambientes onde se encontram os animais de fazenda, como vacas, cavalos e porcos, pois a flora intestinal de mamíferos maiores é a fonte principal de endotoxina. A endotoxina também é encontrada na poeira das casas e no ar. Quando em suspensão as endotoxinas podem ser inaladas ou podem ser engolidas, atuando como uma potente molécula imunoestimulatória através dos lipídios que a compõem. A endotoxina estimula a produção pelas células dendríticas, de IL-12 que induz as células TH1 e as células assassinas "natural killer" a produzirem o interferon- γ e desse modo, desviam o sistema imune para uma resposta TH1, com ação protetora contra a alergia. O receptor para lipossacarídeos nas células dendríticas é o CD14, uma molécula capaz de interagir com componentes bacterianos, incluindo *Mycobacterium tuberculosis*.

Dois mecanismos tentam explicar a teoria da higiene: o primeiro mecanismo aceito relaciona-se a diminuição na estimulação antigênica decorrente da redução na frequência de infecções na infância, resultando em uma diminuição nos níveis de citocinas reguladoras, especificamente a IL-10, a IL-12 e o TGF- β . O segundo mecanismo relaciona-se a estimulação do sistema imune inato pela endotoxina, desempenhando importante papel na ontogênese do sistema imune normal.

Na mesma linha de raciocínio, alguns estudos sugerem que a falta de infecções virais na infância possa predispor ao desenvolvimento da asma. Por exemplo, crianças que contraem sarampo apresentam menor probabilidade para atopias do que aquelas que receberam imunização através de vacinas. Os micróbios constituem-se provavelmente, no principal estímulo da imunidade mediada via TH1.

Alguns estudos apóiam a hipótese da "teoria da higiene". Por exemplo:

- 1 Em um estudo coorte de 262 crianças em Guiné-Bissau, na África Ocidental, a incidência de sarampo era inversamente proporcional a atopias (25).
- 2 Na Itália, em alunos da Escola da Força Aérea, a prevalência de atopias era menor entre aqueles que apresentavam soropositividade para o vírus A da hepatite (29).
- 3 No Japão, um grupo de crianças em idade escolar que recebeu vacina BCG e que apresentava forte reação à tuberculina, apresentava baixa incidência de asma e de níveis de IgE sérica (30).
- 4 Na Finlândia, um estudo comparou um grupo controle com outro com história pregressa de tuberculose, analisando em função da idade, sexo e região geográfica. Detectou-se que a história de tuberculose ativa na infância reduzia significativamente a ocorrência de asma subsequente em pacientes do sexo feminino (31).
- 5 Recentemente Braun-Fahrlander *et al.* mediram os níveis de endotoxinas bacterianas na poeira de colchões de 812 crianças (média de idade de 9,5 anos) que habitavam áreas rurais, em fazendas ou não. Constataram que quanto maior o nível de endotoxina menor era a ocorrência de rinite alérgica, asma atópica e sensibilização alérgica. Crianças que foram expostas aos níveis mais elevados de

endotoxina, apresentaram incidência 80% menor de doenças alérgicas do que aquelas expostas aos mais baixos níveis. A exposição a endotoxina correlacionava-se inversamente com a produção de várias citocinas pelos leucócitos (TNF- α , IFN- γ , IL-10 e IL-12) configurando uma *downregulation* das respostas imunes (32).

A "hipótese dietética" está relacionada ao aumento na industrialização dos alimentos nas últimas três décadas, com substancial acréscimo no número de bebidas e alimentos processados com **aditivos químicos**. Em paralelo, ocorreu a diminuição do consumo de alimentos frescos, como os peixes, frutas e vegetais, que contêm ácidos graxos poliinsaturados e antioxidantes (vitaminas A, C e E). O aumento do risco de desenvolver asma tem sido relacionado aos baixos níveis de zinco, magnésio e manganês na dieta.

A obesidade, hoje considerada uma doença, está em franco aumento na população mundial, constituindo-se em um fator de risco para asma, especialmente nas mulheres e relacionada a asma mais severa. Fatores endócrinos como as leptinas, e outras adipocinas como a adiponectina e resistina, também têm ações nas células imunes e inflamatórias, podendo afetar a função das vias aéreas e aumentar a probabilidade para o desenvolvimento da asma (33,34). A perda de peso nestes pacientes é acompanhada de melhora e controle mais efetivo da asma.

Uma nova hipótese para a asma relaciona-a a certas infecções, pela detecção nas vias aéreas, principalmente em pacientes com asma severa, de *Mycoplasma pneumoniae* e *Chlamydia pneumoniae* pela reação em cadeia da polimerase (PCR). Alguns estudos, embora em pequena escala, corroboram esta teoria, demonstrando melhora estatisticamente significativa na função pulmonar e na redução da responsividade brônquica à histamina, após tratamento com macrolídeos (35,36).

Em relação ao fator ambiental suspeita-se que exista um potencial papel das condições climáticas na etiologia da asma e alergias (37-39). A maioria dos estudos sobre os efeitos do clima foi efetuada correlacionando-se as variações climáticas por curtos períodos ou sob certas condições meteorológicas, com a ocorrência e/ou gravidade dos sintomas de doenças atópicas. Pouco foi descrito sobre os efeitos das condições climáticas a longo prazo na prevalência da asma.

Recentemente um estudo de grande escala, envolvendo crianças de 50 países concluiu que as taxas de asma e do eczema alérgico podem ser afetadas pelo clima. Este estudo publicado no *Occupational and Environmental Medicine* (40) foi baseado em análise de mais de 650.000 crianças. A pesquisa faz parte de um projeto maior de pesquisa internacional, o ISAAC - *International Study of Asthma and Allergies in Childhood*.

As pesquisas levaram em conta vários fatores relacionados ao clima, incluindo altitude, latitude, temperatura e umidade. Concluíram que todos são capazes de afetar a asma e o eczema atópico, sendo que o elemento mais importante foi a umidade relativa do ar no interior das residências.

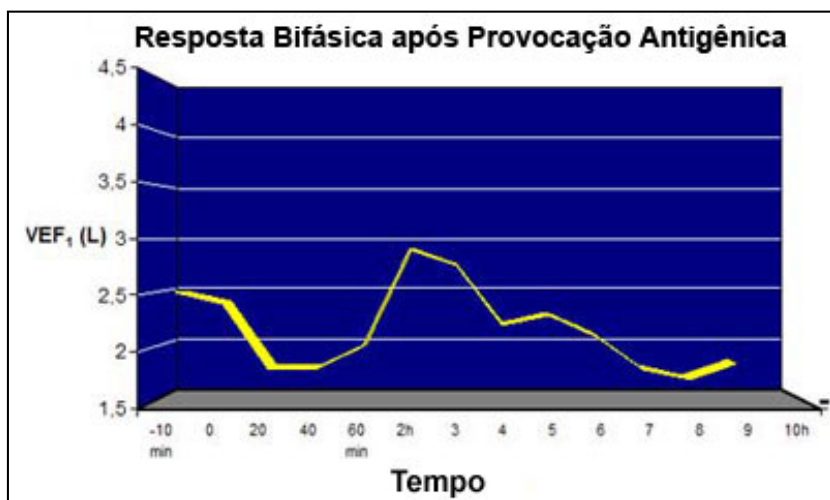
Na Europa Ocidental (57 centros em 12 países) para um aumento médio anual estimado de 10% na umidade relativa do ar no interior das casas, a prevalência de sintomas de asma reportada aumentou 2.7%, para um intervalo de confiança de 95% - 1.0% a 4,5%. Uma possível explicação pode ser decorrente da preferência dos ácaros da poeira doméstica por ambientes úmidos, assim como a maior presença de fungos que pode causar reações alérgicas.

Nesta publicação (40), a prevalência de sintomas de asma era inversamente relacionada a altitude e a variação anual da temperatura e umidade relativa (externa) do ar. O eczema atópico tinha sua prevalência

positivamente associada com a latitude e negativamente com a temperatura

Menos asma foi informada em países onde a umidade relativa do ar era inferior a 50% durante pelo menos um mês ao ano. A prevalência era menor nos locais de maior altitude ou onde ocorriam maiores variações na temperatura.

A fumaça do cigarro é também um importante fator que contribui para a gravidade da asma (41), atuando através do aumento da resistência dos pacientes aos corticóides (42) e por induzir uma intensa resposta neutrofílica (43). Determina mais sintomas, exacerbações frequentes e mais severas além de acelerar o declínio da função pulmonar ao longo do tempo (44-46).



Na maioria dos casos a asma é primariamente uma doença alérgica. As doenças alérgicas são caracterizadas por reações bifásicas mediadas pela imunoglobulina E (IgE). A resposta imediata se desenvolve alguns minutos (15-20 min) após a exposição ao antígeno, resolvendo-se em 1-2 h. A fase tardia ocorre em aproximadamente 2/3 dos asmáticos, desenvolve-se de quatro a oito horas após a provocação alérgica e associa-se à transitória eosinopenia sangüínea (2-96 h), simultânea ao aparecimento de eosinófilos no

lavado bronco-alveolar (BAL) (**Figura 4**). A resposta das vias aéreas à provocação antigênica se presta particularmente para o estudo e compreensão da patogênese da inflamação na asma. Nesta, várias células são ativadas gerando um processo caótico cíclico, com substâncias ativando e reativando outras células, mesmo quando a causa desencadeante já tenha sido removida. A inflamação é a responsável pelo aumento da responsividade brônquica.

Informações Médicas Home

Design by Walter
Serralheiro

[Anterior << Definição](#)

[Próximo >> Epidemiologia](#)

Bibliografia:

01. Dunnill MS. The pathology of asthma with special reference to changes in the bronchial mucosa. *J Clin Pathol* 1960;13:224.
02. Beasley R, Roche WR, Roberts JA, Holgate ST. Cellular events in the bronchi in mild asthma and after bronchial provocation. *Am Rev Respir Dis* 1986;139:806.
03. Jeffrey PK, Wardlaw AJ, Nelson FC, Collins JV, Kay AB. Bronchial biopsies in asthma: an ultrastructural quantification study and correlation with hiperreactivity. *Am Rev Respir Dis* 1989;140:1745.
04. Kavuru MS, Raed A, Dweik MD, Thomassen MJ. Role of bronchoscopy in asthma research. *Clin Chest Med* 1999;20:153.
05. Fahy JV, Wong H, Liu J, et al. Comparison of samples collect by sputum induction and bronchoscopy from asthmatic and healthy subjects. *Am J Respir Crit Care Med* 1995;152:53.

- 06.Grootendorst DC, Sont JK, Willems LNA, et al. Comparison of inflammatory cell counts in asthma: Induced sputum vs bronchoalveolar lavage and bronchial biopsies. *Clin Exp Allergy* 1997; 27: 768.
- 07.Maestrelli P, Saetta M, Di Stefano A, et al. Comparison of leucocyte counts in sputum, bronchial biopsies and bronchoalveolar lavage. *Am J Respir Crit Care Med* 1995; 152:1926.
- 08.Standford AJ, Shirakawa T, Moffatt MF, Daniels SE, Ra C, Faux JA et al. Localisation of atopy and beta subunit of high-affinity IgE receptor (Fc epsilon RI) on chromosome 11q. *Lancet* 1993; 341:332.
- 09.Doull IJ, Lawrence S, Watson M, Begishvili T, Beaslev RW, Lampe F, Holgate T, Morton NE. Allelic association of gene markers on chromosome 5q and 11q with atopy and bronchial responsiveness. *Am J Respir Crit Care Med* 1996; 153:1280.
- 10.Postma DS, Bleeker ER, Amelung PJ, Holroyd KJ, Xu j, Panhuysen CI, Meyers DA, Levitt RC. Genetic susceptibility to asthma - bronchial hyperresponsiveness coinherited with a major gene for atopy. *N Engl J Med* 1995; 333:894.
- 11.Marsh DG, Neely JD, Breazeale DR, Ghosh B, Freidhoff LR, Ehrlich Kautzky E et al. Linkage analysis of IL-4 and other chromosome 5q31.1 markers and total serum immunoglobulin E concentrations. *Science* 1994; 264:1152.
- 12.Walley AJ, Cookson WO. Investigation of an interleukin-4 promoter polymorphism for associations with asthma atopy. *J Med Genet* 1996; 33:689.
- 13.Daniels SE, Bhattacharyya S, James A, Leaves NI, Young A, Hill MR et al. Genome-wide search for quantitative trait loci underlying asthma. *Nature* 1996; 383:247.
- 14.van Eerdewegh P, Little RD, Dupuis J, Del Mastro RG, Falls K, Simon J, Torrey D, Pandit S, McKenny J et al. Association of the ADAM33 gene with asthma and bronchial hyperresponsiveness. *Nature* 2002; 418:426.
- 15.Zhang Y, Leaves N I, Anderson GG, Ponting CP, Broxholme J, Holt R, Edser P, Bhattacharyya S, Dunham A, Adcock IM, Pulleyn L, Barnes PJ, Harper JI, Abecasis G, Cardon L, White M, Burton J, Matthews L, Mott R, Ross M, Cox R, Miriam F Moffatt MF, Cookson WOCM. Positional cloning of a quantitative trait locus on chromosome 13q14 that influences immunoglobulin E levels and asthma. [online] Disponível na Internet via www URL: <http://www.nature.com/cgi-taf/DynaPage.taf?file=/ng/journal/vaop/ncurrent/abs/ng1166.html>. Arquivo capturado em 18 de maio de 2003.
- 16.Zimmerman N, King NE, Laporte J, Yang M, Mishra A, Pope SM, Muntel EE, Pegg AA, Foster OS, Hamid Q, Rothenberg ME. Dissection of experimental asthma with DNA microarray analysis identifies arginase in asthma pathogenesis. *J Clin Invest* 2003; 111:1863.
- 17.Holt PG. Key factors in the development of asthma: atopy. *Am J Respir Crit Care Med* 2000; 161:S172.
- 18.Magnusson CGM. Cord serum IgE in relation to family history and as predictor of atopic disease in early infancy. *Allergy* 1988; 43:241.
- 19.Edenharter G, Bergmann RL, Bergmann KE, Wahn V, Foster J, Zepp F, Sahn U. Cord blood-IgE as a risk factor and predictor for atopic diseases. *Clin Exp Allergy* 1998; 28:671.
- 20.Kaan A, Dimich-Ward H, Manfreda J, Becker A, Watson W, Ferguson A, Chan H, Chan-Yeung M. Cord blood IgE: Its determinants and prediction of development of asthma and other allergic disorders at 12 months. *Ann Allergy, Asthma Immunol* 2000; 84:37.
- 21.Jones CA, Holloway JA, Warner JO. Does atopic disease start in foetal life? *Allergy* 2000; 55:2.
- 22.von Mutius E. The environmental predictors of allergic disease. *J Allergy Clin Immunol* 2000; 105:9.
- 23.Romagnani S. The role of lymphocytes in allergic disease. *J Allergy Clin Immunol* 2000; 105: 399.
- 24.Romagnani S. Regulation of TH2. development in allergy. *Curr Opin Immunol* 1994; 6:838.
- 25.Kilpelainen M, Terho EO, Helenius H, Koskenvuo M. Farm environment in childhood prevents the development of allergies. *Clin Exp Allergy* 2000; 30:201.
- 26.Riedler J, Eder W, Oberfeld G, Schreuer M. Austrian children living on a farm have less hay fever, asthma and allergic sensitization. *Clin Exp Allergy* 2000; 30:194.

27. Von Ehrenstein OS, Von Mutius E, Lili S et al. Reduced risk of hay fever and asthma among children of farmers. *Clin Exp Allergy* 2000; 30:187.
28. Shaeen SO, Aaby P, Hall AJ, et al. Measles and atopy in Guinea-Bissau. *Lancet* 1996; 347:1792.
29. Matricardi PM, Rosmini F, Ferrigno L, et al. Cross-sectional retrospective study of prevalence of atopy among Italian military students with antibodies against hepatitis A virus. *BMJ* 1997; 314:999.
30. Shirakawa T, Enomoto T, Shimazu S, Hopkin JM. The inverse association between tuberculin responses and atopic disorder. *Science* 1997; 275:77.
31. von Hertzen L, Klaukka T, Mattila H, Haahtela T. Mycobacterium tuberculosis infection and the subsequent development of asthma and allergic conditions. *J Allergy Clin Immunol* 1999; 104:1211.
32. Braun-Fahrländer C, Riedler J, Herz U, Eder W, et al. Environmental exposure to endotoxin and its relation to asthma and allergic disease. *N Engl J Med* 2002; 347:869.
33. Shore SA, Fredberg JJ. Obesity, smooth muscle, and airway hyperresponsiveness. *J Allergy Clin Immunol* 2005; 115(5):925.
34. Beuther DA, Weiss ST, Sutherland ER. Obesity and asthma. *Am J Respir Crit Care Med* 2006; 174(2):112.
35. Ekici A, Ekici M, Erdemoglu AK. Effect of azithromycin on the severity of bronchial hyperresponsiveness in patients with mild asthma. *J Asthma* 2002; 39:181.
36. Kraft M, Cassell GH, Pak J, et al. Mycoplasma pneumoniae and Chlamydia pneumoniae in asthma: effect of clarithromycin. *Chest* 2002; 121:1782.
37. Tromp SW. Influence of weather and climate on asthma and bronchitis. *Rev Allergy* 1968; 22:1027.
38. Cullen KJ. Climate and chest disorders in schoolchildren. *BMJ* 1972; 4:65.
39. Corey MJ, Cordon I. Asthma and climatic conditions: experience from Bermuda, an isolated island community. *BMJ* 1986; 293:843.
40. Weiland SK, Hüsing A, Strachan DP, Rzehak P, Pearce N, and the ISAAC Phase One Study Group. Climate and the prevalence of symptoms of asthma, allergic rhinitis, and atopic eczema in children. *Occup Environ Med* 2004; 61:609.
41. ten Brinke A, Zwinderman AH, Sterk PJ, Rabe KF, Bel EH. Factors associated with persistent airflow limitation in severe asthma. *Am J Respir Crit Care Med* 2001; 164: 744.
42. Thompson NC, Spears M. The influence of smoking on the treatment response in patients with asthma. *Curr Opin Allergy Clin Immunol* 2005; 5: 57
43. Pedersen B, Dahl R, Karlstrom R, Peterson CG, Venge P. Eosinophil and neutrophil activity in asthma in a one-year trial with inhaled budesonide: the impact of smoking. *Am J Respir Crit Care Med* 1996; 153: 1519
44. Silverman RA, Boudreaux ED, Woodruff PG, Amargo CA Jr. Cigarette smoking among asthmatic adults presenting to 64 emergency departments. *Chest* 2003; 123: 1472
45. Sturdy PM, Butland BK, Anderson HR, et al. Deaths certified as asthma and use of medical services: a national case-control study. *Thorax* 2005; 60: 909
46. Busse Health Study: the effects of asthma and cigarette smoking. *Am J Respir Crit Care Med* 2005; 171: 109.

Informações Médicas
Home

Design by Walter
Serralheiro

[Anterior << Definição](#)

[Próximo >> Epidemiologia](#)