



Asma Brônquica

Tipos de Asma

Classificação

Foram muitas as tentativas para se desenvolver uma classificação apropriada para a asma, levando-se em consideração os seus vários fenótipos como: a atopia/não-atopia, os fatores desencadeantes, a gravidade e o controle da doença, a fisiopatologia, as respostas à terapia e ao grau de responsividade brônquica, como a provocada pelo exercício, ar frio, metacolina, histamina etc. Nenhuma classificação tornou-se até hoje completamente aceita.

Talvez a mais antiga, e certamente a mais durável, seja aquela descrita após o relato de Meltzer, em 1910 (1), de que a asma estaria associada à sensibilização anafilática. Ainda nesta década, tornou-se clara a correlação entre os aspectos clínicos da doença e a positividade de testes cutâneos, utilizando antígenos ambientais. A importância da sensibilização específica foi corroborada mais adiante pelo relato em 1919 de asma desencadeada passivamente em paciente que recebera uma transfusão de sangue de um doador sensibilizado por antígenos do pêlo de cavalo (2). Estes pacientes, que demonstravam uma reação de hipersensibilidade a uma série de estímulos externos, foram classificados por Rackemann (3) como portadores de asma extrínseca, enquanto que aqueles que não apresentassem uma causa definida eram rotulados como portadores de asma intrínseca. No consenso quase unânime dos especialistas o termo asma extrínseca é plenamente aceito, enquanto que o termo asma intrínseca sofre certa rejeição em decorrência de sua aplicação a um grupo heterogêneo de pacientes. As características de cada tipo de asma são descritas na **Tabela 1**.

Tabela 1 – Características da Asma Extrínseca e Intrínseca.

	Asma Extrínseca		Asma Intrínseca
	Atópica	Não-Atópica	
Início dos Sintomas	Geralmente na infância	Adulto	Após 25 anos
Sintomas	Variável com o ambiente e estação do ano	Associado ao trabalho	Flutuações, cronicidade
Condições Associadas	Rinite alérgica, dermatite atópica	Nenhuma	Pólipo nasal, bronquite, sinusite
História Familiar de Doença Atópica	Forte	Menor	Asma apenas ?
Testes Cutâneos	Vários positivos, relacionados a história	Negativos ou uma reação somente	Geralmente negativo
IgE Total	Alta	Geralmente normal	Normal - <input type="checkbox"/> em 30%
Eosinofilia	Alta durante a exposição ao alérgeno	Esporadicamente alta durante a exposição ao alérgeno	Alta

Prognóstico	Bom, especialmente evitando-se o alérgeno desencadeante	Bom, especialmente evitando-se o alérgeno desencadeante	Remissões Incomuns
-------------	---	---	--------------------

A asma extrínseca está relacionada à predisposição genética para uma resposta do tipo I, ou resposta de hipersensibilidade imediata, contra uma extensa gama de estímulos externos ambientais. Os pacientes que produzem anticorpos IgE para mais de um antígeno são rotulados de atópicos. A asma extrínseca pode também resultar de uma exposição a uma grande variedade de compostos químicos orgânicos ou inorgânicos, como os diisocianatos, e etilenodiamina, os quais podem se manifestar como asma ocupacional, sem que haja participação mediada pela IgE (asma extrínseca não-atópica).

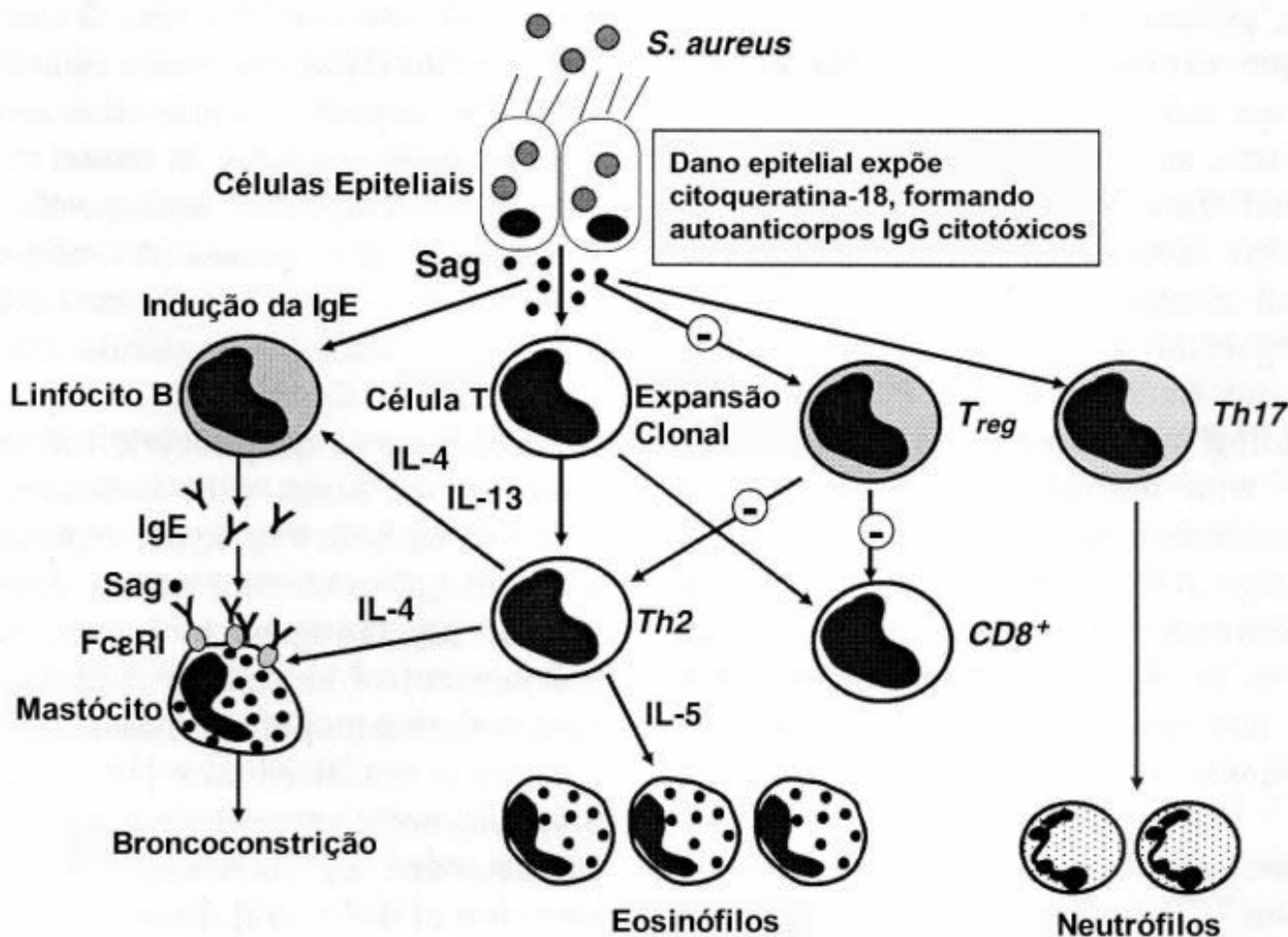
Um tipo menos comum de asma extrínseca pode ser desencadeada ou exacerbada pela presença de anticorpos precipitantes IgG, contra poeiras orgânicas como, por exemplo, as do fungo *Aspergillus*. Em pacientes previamente sensibilizados, a exposição a esta poeira pode causar uma reação de hipersensibilidade tipo III, determinando a deposição de imunocomplexos nas vias aéreas, causando sibilos e aumento da resistência das vias aéreas algumas horas após.

A asma intrínseca, também denominada asma criptogenética, ocorre em pessoas sem evidências de atopia. Os testes cutâneos são negativos para alérgenos específicos, sendo os níveis séricos da IgE total normais podendo estar elevados em cerca de 30% dos pacientes. A asma intrínseca tem seu início na idade adulta, e se caracteriza por responder mal aos broncodilatadores, necessitar de uso prolongado de corticóides e apresentar um declínio mais rápido nos parâmetros das provas de função pulmonar. As células T destes pacientes secretam IL-5, porém, em comparação aos portadores de asma alérgica, produzem reduzidas quantidades de IL-4. A asma intrínseca está associada a uma ativação anormal TH2, podendo ser considerada como uma reação de hipersensibilidade tardia.

O estudo imunopatológico através de biópsias brônquicas é semelhante em ambas, tanto na asma extrínseca como intrínseca, e é caracterizado por infiltrado eosinofílico, pela presença de células com receptores IgE de alta afinidade, além de elevada expressão de citocinas TH2 - IL-4, IL-5, IL-9 e IL-13 (4). Está aumentada a expressão de quimiocinas que atraem eosinófilos como CCL11 (eotaxina), CCL7 (MCP-3) e CCL5 (RANTES) bem como do receptor comum as três, o CCR3 (5). Uma redução no número de células que expressam o receptor IL-4 na asma intrínseca, quando comparada a asma extrínseca, tem sido relatada. Este fato está associado a redução do número de células que expressam o fator de transcrição STAT 6, enquanto a expressão GATA-3 está aumentada tanto na asma atópica como na intrínseca (6). Existe um aumento no número de macrófagos no escarro de pacientes tanto com asma extrínseca como intrínseca, com expressão aumentada de IL-10 e IL-12 apenas em macrófagos de pacientes com asma alérgica (7). Os receptores de alta afinidade IgE (FcεRI) são expressos tanto na asma intrínseca como extrínseca (8). A síntese de IgE local tem sido relatada em pacientes com pólipos nasais que estão mais associados a asma intrínseca (9). O aumento local da síntese de IgE pode ser o responsável pelas similaridades na ativação de mastócitos, células TH2 e eosinófilos encontrados tanto na asma intrínseca como atópica. Enquanto que a inflamação na asma extrínseca é desencadeada por alérgenos exteriores, como o ácaro da poeira doméstica ou a descamação de pelos de animais como gato e cão interagindo com receptores de alta e baixa afinidade, na asma intrínseca, não se identificam alérgenos, embora a IgE local e os receptores de alta afinidade estejam presentes. Acredita-se que alguns pacientes com asma intrínseca apresentam uma sensibilização a um antígeno não identificado que possa ativar a maquinaria celular. Outra possibilidade se relaciona a positividade para testes cutâneos na infância que tenham se tornado negativos na idade adulta, desencadeando a asma tardiamente > 40 anos. A ativação de mastócitos é comum em ambos os tipos de asma e é provavelmente o responsável pelas similaridades entre os dois tipos da doença, com sintomas produzidos por vários desencadeantes comuns, como o exercício e o ar frio, que ativam mastócitos sensibilizados com IgE acoplada a sua superfície.

Humbert *et al.* (4) sugerem que na asma intrínseca ocorra uma produção local de IgE contra

antígenos desconhecidos, possivelmente de origem viral ou mesmo auto-antígenos, enquanto que na asma extrínseca a resposta é direcionada contra alérgenos ambientais. Outro mecanismo relacionado a asma intrínseca é o desencadeado por um fator microbiano. A invasão das células epiteliais por *Staphylococcus aureus* (e outros microorganismos) determina a liberação de superantígenos estafilocócicos (Sag) (e outros superantígenos), os quais atuam nos linfócitos B, determinando a produção local de IgE policlonal que reagiriam posteriormente contra os superantígenos (SSa) que funcionariam como superalérgenos. Isto ocasionaria a ativação dos mastócitos e liberação de mediadores broncoconstritores e sensibilizaria os mastócitos a ativação por fatores desencadeantes, como exercício e ar frio (via mudanças na osmolaridade da superfície). SSa também causam expansão policlonal de células T, resultando no aumento de células TH2 e CD8+. Células TH2 liberariam IL-4 que induz a expressão de receptores de alta afinidade (FcεRI) nos mastócitos e a síntese de IgE pelas células B (junto com IL-13). A IL-5 seria a responsável pela inflamação. SSa podem também reduzir a resposta aos corticóides nas células T, resultando na necessidade de utilização de altas doses para o controle deste tipo de asma. SSa também inibem a função das células T regulatórias (Tregs), resultando em maior número de células TH2 e CD8+. SSa podem ativar células TH17, ocasionando inflamação neutrofílica. A infecção estafilocócica no epitélio brônquico pode ainda causar dano e expor epítopos na estrutura protéica epitelial, como a citoqueratina-18, resultando na formação de anticorpos citotóxicos IgG, com adicional dano às células epiteliais, tornando-as mais suscetíveis a colonização microbiana (10) (**Figura 1**).



Uma outra forma de se classificar a asma é baseada na gravidade da doença, através da análise da frequência e intensidade dos sintomas, da avaliação das provas de função pulmonar e na necessidade do uso de broncodilatador e antiinflamatório. Desta forma, a asma pode ser classificada em leve intermitente, leve persistente, moderada persistente e severa persistente (**Tabela 2**). A asma severa, entretanto,

apresenta características diferentes da asma leve e moderada, sugerindo que a mesma não seja somente uma extensão destas. Alguns autores acreditam que a asma severa possa constituir-se na realidade em uma "outra doença", com vários fenótipos, compartilhando inclusive semelhanças com a doença pulmonar obstrutiva crônica, como por exemplo a obstrução fixa (11). Outro modo de classificação é baseado nos resultados do conjunto da terapêutica adotada, podendo a asma ser controlada, parcialmente controlada ou malcontrolada.

Tabela 2: – Classificação da Asma quanto a gravidade*

Características Clínicas Antes de Iniciar-se o Tratamento **			
Estágios	Sintomas ***	Sintomas Noturnos	Provas de Função Pulmonar
IV Severamente Persistente	Sintomas persistentes Limitação da atividade física Exacerbações freqüentes	Freqüentes	VEF ₁ ou PFE = 60% do teórico Variabilidade do PFE > 30%
III Moderadamente Persistente	Sintomas diários Uso diário de β ₂ -agonista de curta duração de ação Exacerbações afetam as atividades diárias Exacerbações > 2 x semana	> 1 x semana	VEF ₁ ou PFE > 60% e < 80% do teórico Variabilidade do PFE > 30%
II Leve Persistente	Sintomas > 2 x semana porém < 1 x ao dia Exacerbações podem afetar as atividades diárias do paciente	> 2 x por mês	VEF ₁ ou PFE = 80% do teórico Variabilidade do PFE 20-30%
I Leve Intermitente	Sintomas < 2 x semana Assintomático com PFE normal intercrises Exacerbações curtas (de horas até dias podendo variar a intensidade)	= 2 x por mês	VEF ₁ ou PFE = 80% do teórico Variabilidade do PFE < 20%

* Adaptado do National Asthma Education and Prevention Program. Expert Panel Report 2: Guidelines for the Diagnosis and Management of Asthma. National Institutes of Health pub n° 97-4051. Bethesda, 1997.

** A presença de uma das características de gravidade é suficiente para enquadrar o paciente nesta categoria. Se apresentar características de mais de uma categoria, enquadrá-lo na de maior gravidade. A graduação pode mudar devido a características dinâmicas da asma.

*** Pacientes de qualquer nível de gravidade podem apresentar exacerbações leves, moderadas ou severas. Por ex., alguns pacientes com asma intermitente podem apresentar crises severas, com risco de vida, com longos períodos intercrises e com provas de função pulmonar completamente normais.

Para fins meramente ilustrativos e ao mesmo tempo demonstrar o quanto é difícil classificar a asma, listamos vários fatores causais e/ou desencadeantes, sendo que nos próximos capítulos abordaremos os principais tipos da doença.

Alérgenos

Polens, poeira domiciliar, ácaros, esporos fúngicos, descamação de pelos animais (gato, cão, cavalo), emanções

e escamas de insetos, alimentos (incluindo produtos inalados), drogas (penicilina), vacinas, parasitos etc. Estes são geralmente identificados por história clínica, aspectos sazonais e testes cutâneos.

Ocupacional

Poeiras orgânicas, aldeídos, isocianatos, anidridos, corantes, antibióticos (fabricação), farinhas e grãos, madeiras, solda, resinas, pesticidas, plásticos, tintas, animais de laboratório, enzimas, látex, algodão, metais, aminas etc.

Drogas (efeito farmacológico ou mecanismo desconhecido)

Propranolol e outros beta-bloqueadores, metacolina, metabólitos do isoproterenol, reserpina, narcóticos, aspirina e outros antiinflamatórios não-hormonais, agentes anestésicos locais (bupivacaína, lidocaína), opiáceos, inibidores da ECA, aditivos alimentares (metabissulfito, tartrazina, glutamato monossódico).

Exercício

Esportes, atividades relacionadas ao exercício, asma induzida por hiperventilação, inalação de aerossóis não-isotônicos (asma osmoticamente induzida).

Irritantes

Odores e fumaças químicas, poluentes da atmosfera (ozônio, NO_x, SO₂ ...), fumaça de cigarro, ar frio, cosméticos, perfumes, mudanças climáticas (pressão barométrica e umidade), poeiras irritantes, refluxo esofágico e aspiração, reflexo (vagal) por corpo estranho.

Infecção

Viral (rinovírus, sincicial respiratório, influenza...)

Bacteriana (Clamydia, Staphylococcus,...)

Psicogênica

Fadiga, ansiedade, depressão, estresse, riso franco e estrepitoso.

Circadiano

Condições simultâneas

Pré-menstrual, sinusite, pólipos nasais, hipertireoidismo, reflexo vagal.

Informações Médicas
Home

[Anterior << Índice Tipos de Asma](#)

[Próximo >> Alérgenos como Causa de Asma Sazonal e Perene](#)

Referências:

- 1.Meltzer SJ. Bronchial asthma as a phenomenon of anaphylaxis. *JAMA* 1910; 55:1021.
- 2.Ramirez MA. Horse asthma following blood transfusion. *JAMA* 1919; 73:984.
- 3.Rackemann FM. A clinical study of one hundred fifty cases of bronchial asthma. *Arch Intern Med* 1918; 22:517.
- 4.Humbert M, Menz G, Ying S et al. The immunopathology of extrinsic (atopic) and intrinsic (non-atopic) asthma: more similarities than differences. *Immunol Today* 1999; 20:528.
- 5.Ying S, Meng Q, Zeibecoglou K et al. Eosinophil chemotactic chemokines [eotaxin, eotaxin-2, RANTES, monocyte chemoattractant protein-3 (MCP-3), and MCP-4], and C-C chemokine receptor 3 expression in bronchial biopsies from atopic and nonatopic (intrinsic) asthmatics. *J Immunol* 1999; 163:6321-9.
- 6.Christodoulopoulos P, Cameron L, Nakamura Y et al. TH2 cytokine-associated transcription factors in atopic and nonatopic asthma: evidence for differential signal transducer and activator of transcription 6 expression. *J Allergy Clin Immunol* 2001; 107:586-91.
- 7.Zeibecoglou K, Ying S, Meng Q, Poulter LW, Robinson DS, Kay AB. Macrophage subpopulations and macrophage-derived cytokines in sputum of atopic and nonatopic asthmatic subjects and atopic and normal control subjects. *J Allergy Clin Immunol* 2000; 106:697-704.
- 8.Humbert M, Grant JA, Tabora-Barata L et al. High affinity IgE receptor (FCεRI)-bearing cells in bronchial biopsies from atopic and non-atopic asthma. *Am J Respir Crit Care Med* 1996; 153:1931-7.
- 9.van Zele T, Gevaert P, Holtappels G, Van Cauwenberge P, Bachert C. Local immunoglobulin production in nasal polyposis is modulated by superantigens. *Clin Exp Allergy* 2007; 37:1840-7.
- 10.Barnes PJ. Intrinsic asthma: not so different from allergic asthma but driven by superantigens? *Clin Exp Allergy* 2009; 39:1145-51.
- 11.Wenzel SE. A different disease, many diseases or mild asthma gone bad? Challenges of severe asthma. *Eur Respir J* 2003; 22:397.

Informações Médicas
Home

Design by Walter
Serralheiro

[Anterior << Índice Tipos de Asma](#)

[Próximo >> Alérgenos como Causa de Asma Sazonal e Perene](#)