

Asma

TIPOS DE ASMA

CLASSIFICAÇÃO/FENÓTIPOS/ENDÓTIPOS

Entende-se como fenótipo as características observáveis de um indivíduo que resultam da interação entre os genes que possui (genótipo) e o ambiente. Genótipo é a constituição genética (genoma). Mais especificamente, os alelos presentes num locus. É a assinatura genética que cada indivíduo recebe de seus pais e pode ser decisivo na propagação de doenças.

Um "fenótipo" de uma doença descreve as características clinicamente observáveis de uma doença sem que haja uma relação direta com a sua fisiopatologia subjacente. Descreve as características clínicas, morfológicas, bioquímicas, fisiológicas e a resposta ao tratamento. Fenótipo tem sido amplamente utilizado na asma, mas em grande parte indiscriminadamente. Uma grande variedade de características foi usada para descrever seus fenótipos (**Figura 1**). Por exemplo, a caracterização precisa desses fenótipos continua em desenvolvimento, abrangendo categorias que consideram a presença de alergias, a elevação dos níveis de eosinófilos ou neutrófilos, o tempo de início da condição, a resposta aos corticoides e a gravidade do quadro clínico.

Por outro lado, os 'endótipos' descrevem subtipos de uma doença definida por um mecanismo intrinsecamente patogênico e distinto.

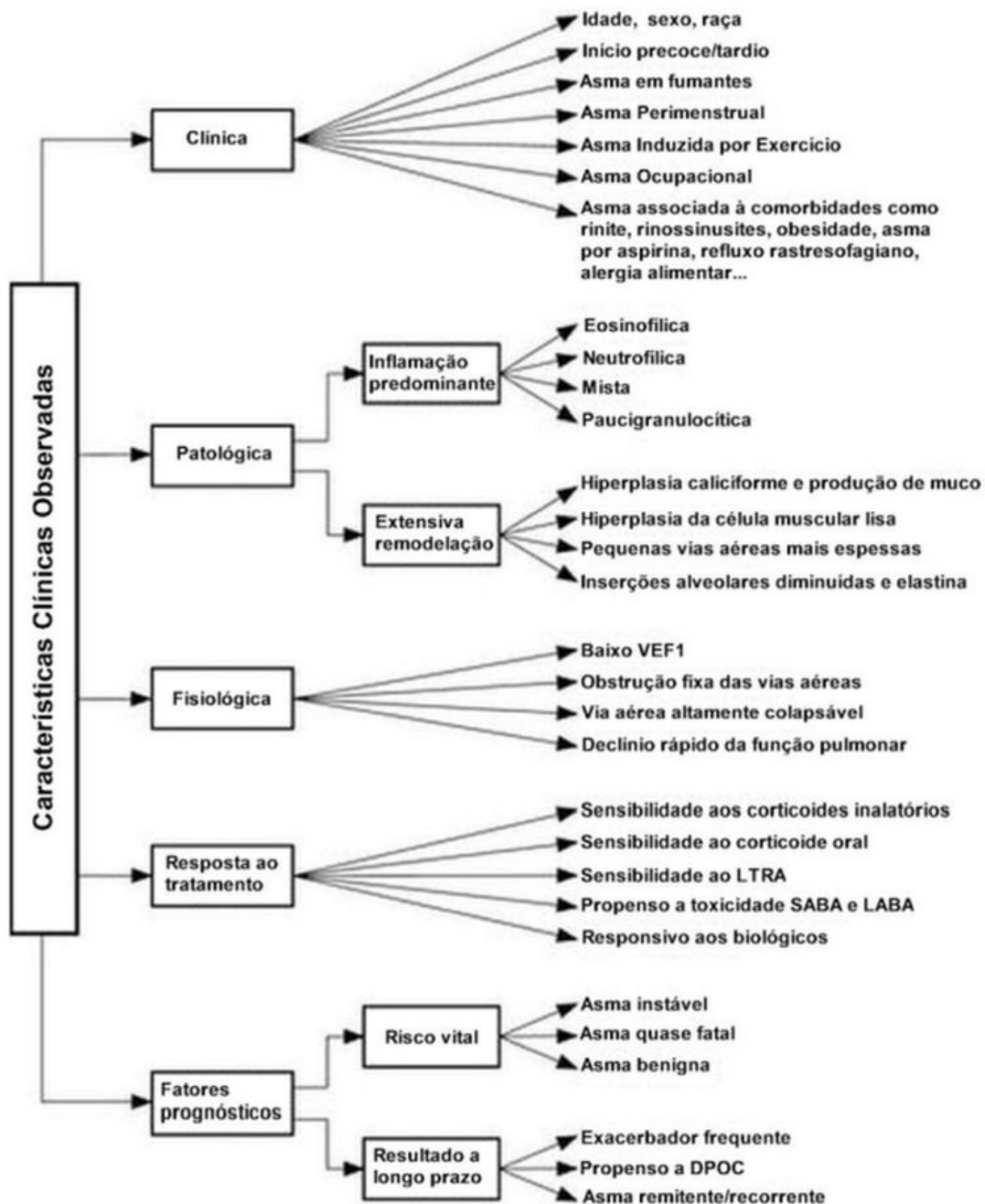


Figura 1 – Características Clínicas Observadas Para Descrever os Fenótipos da Asma¹

Os fenótipos da asma são clinicamente relevantes em termos de desencadeamento de crises, gatilhos e resposta ao tratamento, mas não necessariamente se relacionam com ou fornecem informações sobre o mecanismo patológico ou molecular subjacente da doença.

Os endótipos são por conseguinte, uma forma diferente de classificação dos fenótipos e descrevem entidades mórbidas diferentes, com etiologia definida e / ou mecanismos fisiopatológicos consistentes,² como vias metabólicas, inflamatórias, imunológicas e de remodelação envolvidas na patogênese.

Até o momento os critérios para caracterizar um endótipo não foram completamente definidos. Para se identificar foram selecionados sete parâmetros: características clínicas, genética, fisiologia pulmonar, epidemiologia, marcadores biológicos, anatomia patológica e tratamento. Por consenso foi proposto que cada endótipo deve reunir pelo menos 5 dos 7 parâmetros. Os parâmetros selecionados são considerados todos relevantes para a patogênese da doença, no entanto, estudos prospectivos são necessários para avaliar esta definição completamente.

Citamos aqui dois exemplos que cumprem ao menos as sete características pré-especificadas para serem rotuladas como endótipos, no caso:

Aspergilose Broncopulmonar Alérgica (ABPA): *características clínicas* – severa, produtora de muco, doença de longa duração; *biomarcador* – marcada eosinofilia, IgE total e específica elevadas; *fisiologia pulmonar* – menor reversibilidade à obstrução; *genética* – HLA e rara variação com fibrose cística; *histopatologia* – bronquiectasias, eosinófilos e PMNs, granulomatose bronco centrada; *epidemiologia* – início na idade adulta, longa duração, prognóstico ruim; *resposta ao tratamento* – corticoides, antifúngicos, omalizumabe; *mecanismo proposto* – colonização das vias aéreas.

Asma Alérgica (adulto): *características clínicas* – associada a aeroalérgenos, rinite alérgica; *biomarcador* – testes cutâneos positivos, IgE elevada, FeNO elevada; *fisiologia pulmonar* – broncospasmo alérgico específico; *genética* – via TH2, polimorfismo

de nucleotídeo único; *histopatologia* – espessamento da membrana basal, eosinofilia; *epidemiologia* – início na infância, história de eczema; *tratamento* – responde ao corticoide e omalizumabe e possivelmente a inibidores de IL-5, IL-4 e IL-13; *mecanismo proposto* - TH2 dominante.

Os fenótipos da asma podem estar presentes em mais de um endótipo e os endótipos da asma podem apresentar mais de um fenótipo.

Os principais endótipos da asma incluem o tipo 2 (T2) – a asma alérgica, eosinofílica, que acomete cerca de 7,3% da população geral³ e o não tipo T2, que engloba – subtipos como a asma neutrofílica e paucigranulocítica, caracterizados pela ausência de resposta ao tratamento com corticoides, ausência de biomarcadores de asma T2 e por apresentarem mecanismos distintos de inflamação.⁴

Fenótipo: Asma eosinofílica >> **Endótipos** – asma alérgica (adultos) asma por aspirina, asma hipereosinofílica severa de início tardio, ABPA, asma pré-escolar.

Fenótipo: Asma propensa a exacerbações >> **Endótipos** – asma alérgica (adultos), asma por aspirina, asma hipereosinofílica de início tardio, asma pré-escolar, ABPA, asma exacerbada por vírus, asma pré-menstrual.

Fenótipo: Asma relacionada à obesidade >> **Endótipos** – obstrução ao fluxo aéreo causada por obesidade, asma severa dependente de esteroides, asma hipereosinofílica de início tardio, asma neutrofílica.

Fenótipo: Asma de início na idade adulta >> **Endótipos** – asma por aspirina, asma induzida por infecção, asma hipereosinofílica de início tardio, neutrofílica.

Fenótipo: Limitação fixa das vias aéreas >> **Endótipo** – asma não eosinofílica (neutrofílica).

Fenótipo: Asma sem resposta aos corticoides >> **Endótipo** – asma não eosinofílica (neutrofílica), asma eosinofílica sem resposta aos esteroides, obstrução ao fluxo aéreo por obesidade.

As comorbidades não se incluem como parâmetro para definir um endótipo, já que estas podem influir em um fenótipo de uma doença porém não em um endótipo – obesidade, sinusite, doença do refluxo gastroesofágico, síndrome apneia do sono ...

Historicamente, talvez a mais antiga forma de classificar a asma, e certamente a mais durável, seja aquela descrita após o relato de Meltzer, em 1910,⁵ 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 pelo de cavalo.⁴ Estes pacientes, que demonstravam uma reação de hipersensibilidade a uma série de estímulos externos, foram classificados por Rackemann⁷ em 1947, 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 Atopia	Forte	Menor	Asma Apenas
Teste Cutâneos	Vários positivos relacionados à história	Negativos ou uma reação somente	Geralmente negativo
IgE Total	Alta	Geralmente Normal	Normal - ↑ 30%
Eosinofilia	Alta durante a exposição ao alérgeno	Esporadicamente alta durante a exposição	Normal
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 a 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.

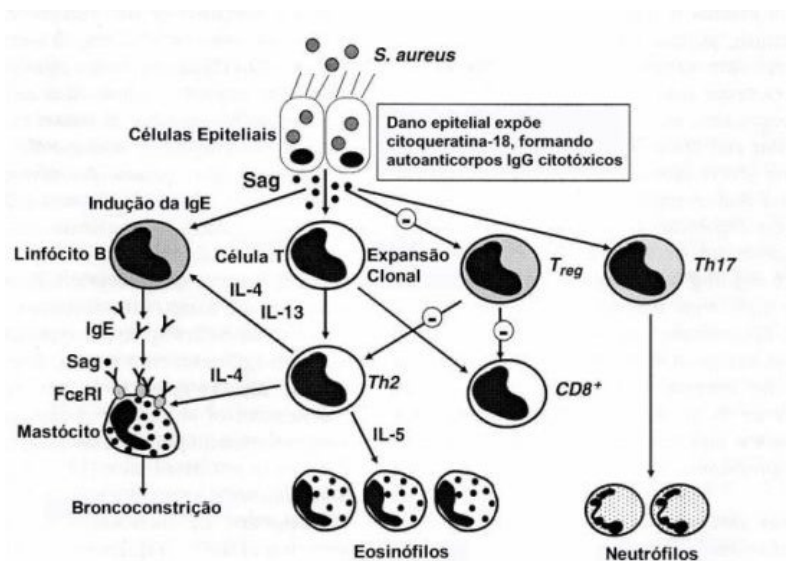
A asma intrínseca, também denominada asma criptogénica, ocorre em pessoas sem evidências de atopia. Os testes cutâneos são negativos para alérgenos específicos, sendo os níveis séricos da IgE total normais podendo estar elevados em cerca de 30% dos pacientes. A asma intrínseca tem seu início na idade adulta (início após os 40 anos), e se caracteriza por responder mal aos broncodilatadores, necessitar de uso prolongado de corticoides 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 na 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-13.⁸ Está aumentada a expressão de quimocinas que atraem eosinófilos como CCL11 (eotaxina), CCL7 (MCP-3) e CCL5 (RANTES) bem como do receptor comum às três, o CCR3.⁹ Uma redução no número de células que expressam o receptor IL-4 na asma intrínseca, quando comparada à asma extrínseca, tem sido relatada. Este fato está associado à 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.¹⁰ Existe um aumento no número de macrófagos no escarro de pacientes tanto com asma extrínseca como na intrínseca, com expressão aumentada de IL-10 e IL-12 apenas em macrófagos de pacientes com asma alérgica.¹¹ Os receptores de alta afinidade IgE (FcεRI) são expressos tanto na asma intrínseca como na extrínseca.¹² A síntese de IgE local tem sido relatada em pacientes com pólipos nasais que estão mais associados a asma intrínseca.¹³ 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 na 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 à 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.⁶ sugerem que na asma intrínseca ocorra uma produção local de IgE contra antígenos desconhecidos, possivelmente de origem viral ou mesmo autoantígenos, 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 microrganismos) 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 a liberação de mediadores broncoconstritores e sensibilizaria os mastócitos à 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 à 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 corticoides 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 epítomos na estrutura proteica epitelial, como a citoqueratina-18, resultando na formação de anticorpos citotóxicos IgG, com adicional dano às células epiteliais, tornando-as mais susceptíveis à colonização microbiana¹⁴ (**Figura 2**).

Figura 2 – Possível Mecanismo Microbiano da Asma Intrínseca (retirado da ref. 14)



Em 2001 a *European Academy of Allergy and Clinical Immunology* (EAACI) modificou essa terminologia. Os termos asma "extrínseca" e "intrínseca" foram substituídos por asma "alérgica" e "não alérgica", respectivamente.¹⁵ Em 2004 Miranda et al. introduziram nova terminologia para diferenciar o fenótipo da asma de acordo com a época de seu início, introduzindo termos como "asma de início precoce" e "asma de início tardio".¹⁶ A versão do *Global Initiative for Asthma* (GINA) de 2020 define a asma de início tardio como um fenótipo em que os pacientes são acometidos de asma já adultos, principalmente as mulheres, tendem

a não ser alérgicos e muitas vezes requerem altas doses de corticoide por inalação (CI) ou são relativamente refratários a esta medicação. A asma devido à exposição no trabalho (asma ocupacional) deve ser descartada em todos aqueles que apresentam asma de início na idade adulta.¹⁷

Recentemente com base no estado da inflamação TH2, a asma passou a ser classificada em dois tipos: asma »**TH2-alta** e TH2-baixa. A asma TH2-alta se caracteriza por inflamação eosinofílica das vias aéreas, associada a contagens elevadas de eosinófilos no sangue ou aumento da Fração exalada de Óxido Nítrico (FeNO). A asma TH2-baixa se caracteriza por predominância de neutrófilos ou paucigranulocítica (ausência de eosinofilia ou neutrofilia). A coexistência de inflamação eosinofílica e neutrofílica das vias aéreas é classificada como asma granulocítica mista.¹⁸⁻²⁰

A diretriz da *Global Initiative for Asthma* (GINA) a partir de 2017 para a gravidade é baseada retrospectivamente no conjunto da terapêutica adotada e nos sintomas, podendo a asma ser controlada, parcialmente controlada ou malcontrolada (**Tabela 3**).¹⁷

Tabela 2 – Avaliação do GINA para Classificação do Controle da Asma em Adultos e Adolescentes e Crianças Entre 6-11 anos de Idade

GINA - Avaliação do Controle da Asma – Sintomas			Bem Controlado	Parcialmente Controlado	Não Controlado
Nas Últimas 4 Semanas o Paciente se Queixa de: ↴					
Sintomas diários de asma, mais de 2 x por semana?	S	N	nenhum desses	1-2 desses	3-4 desses
Apresentou despertar noturno devido à asma?	S	N			
Utilizou droga de resgate para alívio de sintomas* mais de 2 x por semana?	S	N			
Qualquer limitação de atividade devido à asma?	S	N			
*exclui medicação pré-tratamento antes do exercício					

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, ou como são abordados hoje fenótipos clínicos da asma brônquica.

Alérgenos Pólen, 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, amins etc.

Drogas (efeito farmacológico ou mecanismo desconhecido) Propranolol e outros beta-bloqueadores, metacolina, metabólitos do isoproterenol, reserpina, narcóticos, aspirina e outros anti-inflamatórios 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 (*Chlamydia*, *Staphylococcus*...)

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

Circadiano

Condições simultâneas

Perimenstrual, sinusite, pólipos nasais, hipertireoidismo, reflexo vagal, obesidade.

Anterior << Índice Tipos de Asma

Home

Próximo >> Alérgenos como Causa de Asma Sazonal e Perene

Referências

01. Agache I, Akdis C, Jutel M, Virchow JC. Untangling asthma phenotypes and endotypes. *Allergy* 2012; 67: 835-846.
02. Lötvall J, Akdis CA, Bacharier LB, Bjermer L, Casale TB, Custovic A, Lemanske RF Jr, Wardlaw AJ, Wenzel SE, Greenberger PA. Asthma endotypes: a new approach to classification of disease entities within the asthma syndrome. *J. Allergy Clin Immunol* 2011; 127:355-60.
03. Backman H, Räsänen P, Hedman L, Stridsman C, Andersson M, Lindberg A, Lundbäck B, Rönmark E. Increased prevalence of allergic asthma from 1996 to 2006 and further to 2016-results from three population surveys. *Clin Exp Allergy* 2017; 47:1426-

- 1435.
- 04.Hudey SN, Ledford DK, Cardet JC. Mechanisms of non-type 2 asthma. *Curr Opin Immunol* 2020; 66:123-128.
- 05.Meltzer SJ. Bronchial asthma as a phenomenon of anaphylaxis. *JAMA* 1910; 55:1021-24.
- 06.Ramirez MA. Horse asthma following blood transfusion. *JAMA* 1919; 73:984-5.
- 07.Rackemann FM. A clinical study of one hundred fifty cases of bronchial asthma. *Arch Intern Med* 1918; 22:517-52.
- 08.Humbert M, Menz G, Ying S, Corrigan CJ, Robinson DS, Durham SR, Kay AB. The immunopathology of extrinsic (atopic) and intrinsic (non-atopic) asthma: more similarities than differences. *Immunol Today* 1999; 20:528-33.
- 09.Ying S, Meng Q, Zeibecoglou K, Robinson DS, Macfarlane A, Humbert M, Kay AB. 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.
- 10.Christodoulouopoulos P, Cameron L, Nakamura Y, Lemièrre C, Muro S, Dugas M, Boulet LP, Laviolette M, Olivenstein R, Hamid Q. 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.
- 11.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.
- 12.Humbert M, Grant JA, Taborda-Barata L, Durham SR, Pfister R, Menz G, Barkans J, Ying S, Kay AB. 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.
- 13.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.
- 14.Barnes PJ. Intrinsic asthma: not so different from allergic asthma but driven by superantigens? *Clin Exp Allergy* 2009; 39:1145-51.
- 15.Johansson SG, Hourihane JO, Bousquet J, Bruijnzeel-Koomen C, Dreborg S, Haahtela T, Kowalski ML, Mygind N, Ring J, van Cauwenberge P, van Hage-Hamsten M, Wüthrich B; EAACI (the European Academy of Allergology and Clinical Immunology) nomenclature task force. A revised nomenclature for allergy. An EAACI position statement from the EAACI nomenclature task force. *Allergy* 2001; 56:813-824.
- 16.Miranda C, Busacker A, Balzar S, Trudeau J, Wenzel SE. Distinguishing severe asthma phenotypes: role of age at onset and eosinophilic inflammation. *J Allergy Clin Immunol* 2004; 113:101-108.
- 17.Global Initiative for Asthma. Global Strategy for Asthma Management and Prevention. 2020. Disponível em: www.ginasthma.org . Acesso em 28 de junho de 2021.
- 18.Brusselle, GG, Koppelman GH. Biologic Therapies for Severe Asthma. *N Engl J Med* 2022; 386:157-171.
- 19.Israel E, Reddel HK. Severe and Difficult-to-Treat Asthma in Adults. *N Engl J Med* 2017; 377:965-976.
- 20.Fahy JV. Type 2 inflammation in asthma—Present in most, absent in many. *Nat Rev Immunol* 2015; 15:57-65.

[Home](#)

Design by Walter Serralheiro

[Anterior << Índice Tipos de Asma](#)

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