



Asma

TIPOS DE ASMA

ASMA QUASE FATAL

A asma é uma doença que pode matar, independentemente da sua gravidade. Existem várias definições para esta grave condição da evolução asmática.¹ Ruffin et al. definem asma quase fatal como o estágio agudo de asma em que o paciente desenvolve parada respiratória, ou $\text{PaCO}_2 > 50$ mm Hg, com ou sem alteração do nível de consciência.² Crompton descreve como "asma catastrófica" quando o paciente desenvolve súbita e severa crise de asma, com rápido declínio na função ventilatória, apesar de receber tratamento capaz de controlar os sintomas na maioria dos pacientes.³ Molfino descreve asma quase fatal àquela em que os pacientes apresentavam-se em parada respiratória.⁴ Nestes a PaCO_2 média na primeira análise da gasometria era de $97,1 \pm 31,1$ mm Hg. Em 80-85% de todos os eventos fatais, um fenótipo, caracterizado por inflamação eosinofílica associada à deterioração gradual que ocorre em pacientes com asma grave e mal controlada, foi identificado.

Em 2019 o Estudo eDelphi reuniu 104 especialistas internacionais nas áreas de pneumologia, pneumologia pediátrica, medicina intensiva e de urgência de 25 países, para se obter uma definição de consenso clínico internacional para este penúltimo ataque com nome acordado.⁵ O consenso foi definido previamente como $\geq 70\%$ de concordância.

Asma quase fatal foi o nome preferido para este evento (66%). Os participantes chegaram a um consenso sobre a seguinte definição: A asma quase fatal ocorre em uma pessoa que está 'exausta', com dispneia severa, incapaz de falar, com o tórax silencioso. A parada respiratória é considerada iminente e provavelmente será necessária ventilação invasiva. Eles responderão mal ao tratamento de emergência para asma. Isso está associado à hipoxemia, hipercapnia e queda do pH.⁵

Para fins práticos, a asma quase fatal ou fatal pode ser definida como uma exacerbação da asma em que ocorra pelo menos um dos seguintes eventos:

- ▶ **Parada Respiratória**
- ▶ **Necessidade de Ventilação Mecânica**
- ▶ **Hiperapnia com $\text{PCO}_2 > 50$ mm Hg**
e/ou acidose respiratória com pH $< 7,30$
- ▶ **Morte**

Wasserfallen et al.⁶ descreveram dois fenótipos de asma quase fatal / asma fatal: a asma de início rápido, caracterizada pela possibilidade de morte por asma aguda em período inferior a três horas, a partir do início dos sintomas; e a asma de início lento, que ocorre em período superior a três horas. Pacientes com asma rapidamente fatal apresentam na admissão hospitalar maior incidência de parada respiratória e maior PaCO_2 , com rápida resposta, entretanto à ventilação mecânica, ao contrário dos

pacientes com asma lentamente fatal.⁷

Os pacientes com potencialidade de desenvolverem asma quase fatal, com risco de vida, podem ser reconhecidos quando apresentam:

- Aumento da sibilância e dispneia de forma rápida e progressiva;
- Incapacidade de completar uma frase em uma respiração ou levantar-se de uma cadeira ou do leito;
- Utilização da musculatura acessória respiratória;
- Sudorese profusa e ortopneia;
- Frequência respiratória > de 25 irpm;
- Frequência cardíaca persistentemente > 110 bpm;
- Pico de fluxo expiratório (PFE) < 40% do previsto ou < 200 l/min;
- Redução na pressão de recolhimento elástico;
- Pulso paradoxal > 10 mmHg (com fadiga muscular severa pode estar ausente);
- Saturação de oxigênio < 90–92%.

Em um estágio mais avançado com possibilidade iminente de risco de vida e asma fatal os pacientes se apresentam com:

- Ausculta pulmonar sem sibilos —"tórax silencioso";
- Ausência na elevação do pulso paradoxal;
- Cianose;
- Bradycardia;
- Exaustão, confusão, perda da consciência.

Fatores de risco para a mortalidade na asma quase fatal (**Tabela 1**) incluem idade avançada, importante hiper-responsividade brônquica associada à baixa percepção da dispneia, passado recente (últimos 12 meses) de internação em UTI sob ventilação mecânica, acidose respiratória associada a uma crise de asma sem requerer intubação, prescrição de três ou mais categorias de drogas antiasmáticas, uso prolongado de corticoide oral em doses elevadas, infecção respiratória recente, fatores psicológicos (principalmente a depressão), dois episódios de pneumomediastino ou pneumotórax associados à crise de asma e baixo nível socioeconômico que reduz o acesso aos cuidados médicos e impossibilita modificações de cunho ambiental.

Tabela 1 — Fatores de Risco para Mortalidade

- Idade avançada e sexo feminino
- História prévia de asma severa com crises de início súbito
- Intubação prévia
- Internação em UTI nos últimos 12 meses, sob ventilação invasiva⁸
- Não estar em uso de corticoide inalatório (CI) ^{8,9}
- Doença psiquiátrica/psicossocial associada (depressão, ansiedade,

alcooolismo, isolamento social, autoagressão)

Hospitalização ou atendimento em emergência no último ano por asma^{8,11}

Utilização de um ou mais *sprays* de β_2 -agonista de curta ação por mês¹²⁻¹⁴

Utilização de três ou mais categorias de drogas antiasmáticas

Atualmente em uso ou tendo parado recentemente de tomar corticoide oral⁸

Importante hiper-responsividade brônquica com dificuldade na percepção da dispneia

Comorbidades: doenças cardiovasculares, DPOC, rinossinusite, obesidade¹¹

Passado de pneumomediastino ou pneumotórax associados a asma

Baixa aderência às medicações contendo CI e/ou falta de um plano de ação

Alergia alimentar em paciente com asma^{15,16}

Baixo nível socioeconômico e precárias condições de habitação urbana

Uso de drogas ilícitas

Fonte: National Asthma Education and Preventive Program. Expert Panel Report 2: Guidelines for the diagnosis and Management of Asthma. National Institutes of Health pub 97-4051. Bethesda, MD, 1997.

As exacerbações da asma refletem um grande problema relacionado aos fatores de risco que são preditores de resultados futuros ruins, propiciando novas exacerbações, internações hospitalares e mortes.¹⁷

O prognóstico do paciente com asma quase fatal é ruim. A maioria morre fora de casa ou a caminho do hospital. A morte acontece predominantemente à noite e dentro das 24 horas após o início dos sintomas. A mortalidade hospitalar é de 16,5% nos pacientes que necessitam de ventilação mecânica, sendo que 14% morrem no período subsequente.¹⁸ Marquette et al.¹⁹ avaliaram o prognóstico a longo prazo da asma quase fatal por 6 anos em 145 pacientes. A investigação a longo prazo evidenciou mortalidade pós-hospitalização de 10,1% (IC de 95%, 5,9 a 16,8%) após 1 ano, 14,4% (IC, 9 a 22,3%) após 3 anos e 22,6% (IC, 12,7 a 36,8%) após 6 anos.¹⁹

Segundo a Sociedade Britânica de Tórax,²⁰ a morte em asmáticos é mais frequente em atópicos do que em não atópicos. Polart²¹ demonstrou que o atendimento emergencial de asmáticos também é mais frequente em atópicos. Em pacientes que necessitaram de ventilação mecânica, a aspirina foi a causa precipitante da asma em apenas 8%. Em 80–85% de todos os eventos fatais, foi identificado um fenótipo, caracterizado por inflamação eosinofílica associada à deterioração gradual que ocorre em pacientes com asma grave e mal controlada.²²

Kikuchi et al.²³ relataram em 1994 que a maioria dos pacientes com asma quase fatal tem uma resposta diminuída à hipoxemia, associada a um embotamento na percepção da dispneia, durante o teste de carga resistiva inspiratória. Estes fatos sugerem que além de broncoconstrição severa, ocorre uma disfunção orgânica dos mecanismos de defesa contra uma profunda hipoxemia, em decorrência de alterações na quimiossensibilidade, que se encontra deprimida, pondo em alto risco a vida

destes pacientes.

A asma quase fatal se correlaciona bem com a excessiva variação diurna do PFE.²⁴ Em função destes estudos, é indicada a mensuração do PFE em todos os pacientes com asma moderada ou severa, sendo obrigatória em todos aqueles que tiveram internação hospitalar no ano precedente. Assim, a rápida deterioração do PFE constitui-se em um importante sinal para determinar a internação. Um PFE menor que 100 l/min está associado a um risco duas vezes maior de morte subsequente.^{25,26} Pacientes com asma potencialmente fatal, apresentam uma chance 300 vezes maior de morrer de asma do que pacientes com doença menos severa.²⁷

Muitas das mortes ocorrem em pacientes que recebem tratamentos de corticoides por inalação em doses inadequadas ou com baixa adesão ao tratamento e a ingestão de medicamentos ou drogas (heroína, cocaína) que têm sido associadas à asma fatal ou quase fatal.²⁸ A asma quase fatal é muito mais relatada em pacientes com doença moderada a grave e com sintomas frequentes mais propensos ao estresse do que em pacientes com asma leve.^{29,30} Alguns apresentam uso muito além do normal ou doses sempre crescentes e desproporcionais de β_2 -agonistas, o que se associa às mortes. A percepção diminuída da dispneia desempenha um papel relevante no retardo do tratamento, eventos quase fatais e morte em pacientes com asma grave. Pacientes que tiveram um episódio de asma quase fatal devem ficar sob supervisão de um especialista indefinidamente, melhor profissional para conduzir estes casos.

Um estudo prospectivo japonês de âmbito nacional investigou 190 pacientes com exacerbações de asma quase fatal. Ao analisar os sintomas de asma no período anterior a duas semanas que antecederam a admissão, os autores puderam caracterizar três grupos diferentes de sintomas. A análise dos grupos indicou os fatores mais relevantes para serem atribuídos, tais como: piora rápida em pacientes que interrompem a medicação e apresentam hiper-responsividade a estímulos ambientais; piora bastante rápida com boa adesão ao tratamento CI ou CI-LABA, mas com baixa percepção da dispneia; e piora lenta com alta percepção da dispneia.³¹

Na atualidade está bem estabelecido que os pacientes com asma leve constituem a maioria dos pacientes com esta doença e contribuem para a morbidade geral e mortalidade da asma e, muitas vezes, são negligenciados e subtratados. Lai et al., em um estudo observacional transversal sobre o controle e manejo da asma na região da Ásia-Pacífico, constataram que 5% a 13% dos óbitos investigados em decorrência de asma ocorreram em pacientes em tratamento para asma leve, cujas exacerbações foram graves o suficiente para levar ao óbito.^{32,33} Segundo a GINA, até 30% das exacerbações e mortes de asma ocorrem em pacientes com sintomas pouco frequentes, por exemplo, menos de uma vez por semana ou apenas em exercícios extenuantes.^{17,30,}

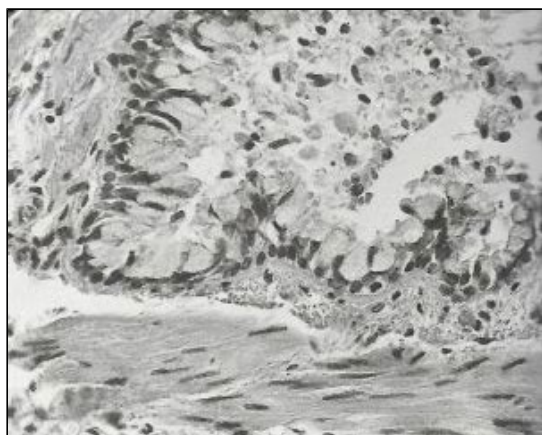
Os pulmões permanecem distendidos mesmo após a abertura e/ou retirada do tórax



(Figura 1). Áreas focais de atelectasias são encontradas, decorrentes da obstrução causada pela oclusão de brônquios e bronquíolos por muco espesso gelatinoso, de coloração amarelada. Os brônquios de todos os calibres, quando seccionados, apresentam paredes espessadas. No que concerne à análise histopatológica dos pacientes que vieram a morrer por asma rapidamente fatal, observa-se expansão da rede capilar,³⁴ hipertrofia das glândulas mucosas com ectasia

ductal observada em mais de dois terços dos casos fatais³⁵ e obstrução da luz de brônquios de qualquer tamanho por "rolhas" espessas de muco.³⁴ Identificados como uma causa de morte em asmáticos desde a década de 1880, os tampões de muco têm sido observados repetidamente ao longo dos anos.³⁶⁻³⁹ Em um estudo de 93 casos fatais de asma, 95% dos pacientes apresentaram obstrução luminal anormal na

autópsia, com metade dos pacientes apresentando > 80% de suas vias aéreas bloqueadas por um exsudato composto de muco e células.⁴⁰ A hiperplasia de células caliciformes é estabelecida como uma característica histopatológica tanto da asma leve, quanto da moderada e grave. As mudanças são mais facilmente apreciadas em vias aéreas menores (**Figura 2**). Anormalidades no número de células caliciformes são acompanhadas por mudanças nas mucinas armazenadas e secretadas. O muco secretado pelas células caliciformes epiteliais superficiais parece aderir e manter a continuidade entre as secreções das células e o tampão de muco, sugerindo que o processo secretor ou a própria mucina está alterada na asma fatal.^{41,42} O mecanismo pelo qual as células caliciformes aumentam em número na asma ainda não foi elucidado, mas foi proposto que a metaplasia das células caliciformes ocorra pela conversão de células secretoras não granuladas em células caliciformes.^{43,44} Isso pode ocorrer em parte devido à ativação da expressão do gene da mucina.⁴⁵ Por outro lado, a metaplasia na asma sofre questionamentos. Alguns consideram que o muco presente distalmente na asma fatal é aspirado de vias aéreas maiores.⁴⁶ Altos níveis de coloração de MUC5AC (mucina secretada por células caliciformes) são vistos nos tampões de muco de casos fatais de asma.³⁸



Alguns autores descreveram diferenças histológicas em relação ao intervalo de tempo desde o início da crise de asma até o desfecho fatal. Investigando as diferenças histológicas nas vias aéreas de pacientes que morreram de asma de início lento em comparação com casos de asma de início súbito fatal (inferior a 1 hora), Sur et al.⁴³ puderam constatar que a asma fatal de início súbito é imunohistologicamente distinta da asma fatal de início lento e que é caracterizada por uma relativa escassez de eosinófilos em face de um excesso de neutrófilos na submucosa das vias aéreas. Além disso, dentro do grupo de

asma fatal de início lento, os eosinófilos excederam os neutrófilos na submucosa das vias aéreas (eosinófilos > neutrófilos, $p = 0,002$).⁴⁷ Em 1996, Carroll et al. examinaram a celularidade inflamatória e as alterações na estrutura das paredes das vias aéreas em dois grupos de estudo de asma fatal em relação à duração do ataque fatal (grupo em que a morte ocorreu dentro de 2 h após o início do ataque de asma — asma de início rápido e casos em que a morte ocorreu > 5 h após o ataque fatal — asma de início lento).⁴⁸ Em casos com ataques fatais de asma de início rápido, o número de neutrófilos e a área da glândula mucosa aumentaram e os números de eosinófilos encontrados eram reduzidos em comparação com os ataques fatais de início lento.^{48,49}

Os neutrófilos são capazes de causar graves danos teciduais, pela ativação de enzimas tóxicas, radicais livres e citocinas. Secretam também o fator de ativação da histamina, que ativa mastócitos e basófilos que, por outra via, ativam outros mediadores. Este processo desencadeia severa inflamação, com espessamento de todas as camadas da parede das vias aéreas^{50,51} (o que não ocorre na asma não fatal), tanto a área externa, entre a adventícia e o músculo liso, quanto a área interna, entre a membrana basal e o músculo liso, determinando grave obstrução, potencializada pela contração da musculatura lisa brônquica.

Referências

01. McFadden ER Jr. Fatal and near-fatal asthma. *N Engl J Med* 1991; 324:409-11.
02. Ruffin RE, Latimer KM, Schembri DA. Longitudinal study of near-fatal asthma.

Chest 1991; 99:77-83.

03.Crompton G. The catastrophic asthmatic. *Br J Dis Chest* 1987; 81:321-5.

04.Molfino NA, Nannini LJ, Martelli AN, Slutsky AS. Respiratory arrest in near-fatal asthma. *N Engl J Med* 1991; 324:285-8.

05.Mcmurray A, Cunningham S, Fleming L. Defining near fatal asthma – an international eDelphi study. *Eur Resp J* 2019; 54: PA949; DOI: 10.1183/13993003.congress-2019.PA949.

06.Wasserfallen JB, Schaller MD, Feihl F, Perret CH. Sudden asphyxic asthma: a distinct entity? *Am Rev Respir Dis* 1990; 142:108-11.

07.Picado C. Classification of severe asthma exacerbations:a proposal. *Eur Resp J* 1996; 9:1775-8.

08.Alvarez GG, Schulzer M, Jung D, Fitzgerald JM. A systematic review of risk factors associated with near-fatal and fatal asthma. *Can Respir J* 2005; 12:265-70.

09.Ernst P, Spitzer WO, Suissa S, Cockcroft D, Habbick B, Horwitz RI, Boivin JF, McNutt M, Buist AS. Risk of fatal and near-fatal asthma in relation to inhaled corticosteroid use. *JAMA* 1992; 268:3462-4.

10.Sturdy PM, Victor CR, Anderson HR, Bland JM, Butland BK, Harrison BD, Peckitt C, Taylor JC; Mortality and Severe Morbidity Working Group of the National Asthma Task Force. Psychological, social and health behaviour risk factors for deaths certified as asthma: a national case-control study. *Thorax* 2002; 57:1034-9.

11.Chang YL, et al. Independent risk factors for death in patients admitted for asthma exacerbation in Taiwan. *NPJ Prim Care Respir Med* 2020; 30:7.

12.Nwaru BI, Ekström M, Hasvold P, Wiklund F, Telg G, Janson C. Overuse of short-acting β 2-agonists in asthma is associated with increased risk of exacerbation and mortality: a nationwide cohort study of the global SABINA programme. *Eur Respir J* 2020; 55:1901872.

13.Turner MO, Noertjojo K, Vedal S, Bai T, Crump S, Fitzgerald JM. Risk factors for near-fatal asthma. A case-control study in hospitalized patients with asthma. *Am J Respir Crit Care Med* 1998;157:1804-9.

14.Suissa S, Blais L, Ernst P. Patterns of increasing beta-agonist use and the risk of fatal or near-fatal asthma. *Eur Respir J* 1994; 7:1602-9.

15.Pumphrey RSH, Gowland MH. Further fatal allergic reactions to food in United Kingdom, 1996-2006. *Journal of Allergy & Clinical Immunology* 2007; 119:1108-1019.

16.Roberts G, Patel N, Levi-Schaffer F, Habibi P, Lack G. Food allergy as a risk factor for life-threatening asthma in childhood: a case-controlled study. *J Allergy Clin Immunol* 2003; 112:168-74.

17.Global Initiative for Asthma. Global Strategy for Asthma Management and Prevention, 2025. Updated May 2025. Disponível em : www.ginasthma.org

18.Pappas G, Queen S, Hadden W, Fisher G. The increasing disparity in mortality between socio-economic groups in the United States, 1960 and 1986. *N Engl J Med* 1993; 329:103-9.

19.Marquette CH, Saulnier F, Leroy O, Wallaert B, Chopin C, Demarcq JM, Durocher A, Tonnel AB. Long-term prognosis of near-fatal asthma. A 6-year follow-up study of 145 asthmatic patients who underwent mechanical ventilation for a near-fatal attack of asthma. *Am Rev Respir Dis* 1992; 146:76-81.

20. British Thoracic Society. Comparison of atopic and nonatopic patients dying of asthma. *Br J Dis Med* 1982; 76:157.
21. Pollart SM, Chapman MD, Fiocco GP, Rose G, Platts-Mills AE. Epidemiology of acute asthma. IgE antibodies to common inhalant allergens as a risk factor for emergency room visits. *J Allergy Clin Immunol* 1989; 83:875-82.
22. D'Amato G, Vitale C, Lanza M, Sanduzzi A, Molino A, Mormile M, Vatrella A, Bilò MB, Antonicelli L, Bresciani M, Micheletto C, Vaghi A, D'Amato M. Near fatal asthma: treatment and prevention. *Eur Ann Allergy Clin Immunol* 2016; 48:116-22.
23. Kikuchi Y, Okabe S, Tamura G, Hida W, Homma M, Shirato K, Takishima T. Chemosensitivity and perception of dyspnea in patients with a history of near-fatal asthma. *N Engl J Med* 1994; 330:1329-34.
24. Turner-Warwick M. On observing patterns of airflow obstruction in chronic asthma. *Br J Dis Chest* 1977; 71:73-86.
25. Ryan G, Musk AW, Perera DM, Stock H, Knight JL, Hobbs MS. Risk factors for death in patients admitted to hospital with asthma: a follow-up study. *Aust NZ J Med* 1991; 21:681-5.
26. Crane J, Pearce N, Burgess C, Woodman K, Robson B, Beasley R. Markers of risk of asthma death or readmission in 12 months following a hospital admission for asthma. *In J Epidemiol* 1992; 21:737-44.
27. Vital statistics of the United States, U.S. Departments of Health, Education and welfare, National Center for Health Statistics, Public Health Services, Hyattsville, Maryland, 1974-1991.
28. Restrepo RD, Peters J. Near-fatal asthma: recognition and management. *Curr Opin Pulm Med* 2008; 14:13-23.
29. Mitchell I, Tough SC, Semple LK, Green FH, Hessel PA. Near-fatal asthma: a population-based study of risk factors. *Chest*. 2002; 121:1407-13.
30. Dusser D, Montani D, Chanez P, de Blic J, Delacourt C, Deschildre A, Devillier P, Didier A, Leroyer C, Marguet C, Martinat Y, Piquet J, Raherison C, Serrier P, Tillie-Leblond I, Tonnel AB, Tunon de Lara M, Humbert M. Mild asthma: an expert review on epidemiology, clinical characteristics and treatment recommendations. *Allergy* 2007; 62:591-604.
31. Tanaka H, Nakatani E, Fukutomi Y, Sekiya K, Kaneda H, Iikura M, Yoshida M, Takahashi K, Tomii K, Nishikawa M, Kaneko N, Sugino Y, Shinkai M, Ueda T, Tanikawa Y, Shirai T, Hirabayashi M, Aoki T, Kato T, Iizuka K, Fujii M, Taniguchi M. Identification of patterns of factors preceding severe or life-threatening asthma exacerbations in a nationwide study. *Allergy* 2018; 73:1110-1118.
32. Lai CK, De Guia TS, Kim YY, Kuo SH, Mukhopadhyay A, Soriano JB, Trung PL, Zhong NS, Zainudin N, Zainudin BM; Asthma Insights and Reality in Asia-Pacific Steering Committee. Asthma control in the Asia-Pacific region: the Asthma Insights and Reality in Asia-Pacific Study. *J Allergy Clin Immunol* 2003; 111:263-8.
33. Mohan A, Ludwig A, Brehm C, Lugogo NL, Sumino K, Hanania NA. Revisiting Mild Asthma: Current Knowledge and Future Needs. *Chest* 2022; 161:26-39.
34. Dunnill MS. The pathology of asthma, with special reference to bronchial mucosa. *J Clin Pathol* 1960; 13:27-33.
35. Cluroe A, Holloway L, Thomson K, Purdie G, Beasley R. Bronchial gland duct ectasia in fatal bronchial asthma: association with interstitial emphysema. *J Clin Pathol* 1989; 42 1026-1031.

36. Morgan LE, Jaramillo AM, Shenoy SK, Raclawska D, Emezienna NA, Richardson VL, Hara N, Harder AQ, NeeDell JC, Hennessy CE, et al. Disulfide disruption reverses mucus dysfunction in allergic airway disease. *Nat Commun* 2021; 12:249.
37. Hogg JC. The pathology of asthma. *J Pathol Microbiol Immunol* 1997; 105:735-45.
38. Bonser LR, Zlock L, Finkbeiner W, Erle DJ. Epithelial tethering of MUC5AC-rich mucus impairs mucociliary transport in asthma. *J Clin Invest* 2016; 126:2367-71.
39. Dunican EM, Watchorn DC, Fahy JV. Autopsy and imaging studies of mucus in asthma. Lessons learned about disease mechanisms and the role of mucus in airflow obstruction. *Ann Am Thorac Soc* 2018; 15:S184-91.
40. Kuyper LM, Paré PD, Hogg JC, Lambert RK, Ionescu D, Woods R, Bai TR. Characterization of airway plugging in fatal asthma. *Am J Med* 2003; 115:6-11.
41. Aikawa T, Shimura S, Sasaki H, Ebina M, Takishima T. Marked goblet cell hyperplasia with mucus accumulation in the airways of patients who died of severe acute asthma attack. *Chest* 1992; 101:916-21.
42. Shimura S, Andoh Y, Haraguchi M, Shirato K. Continuity of airway goblet cells and intraluminal mucus in the airway of patients with bronchial asthma. *Eur Respir J* 1996; 9: 139-401.
43. Lee HM, Takeyama K, Dabbagh K, Lausier JA, Ueki IF, Nadel JÁ. Agarose plug instillation causes goblet cell metaplasia by activating EGF receptors in rat airways. *Am J Physiol Lung Cell Mol Physiol* 2000; 278: L185-92.
44. Shim JJ, Dabbagh K, Ueki IF, Dao-Pick T, Burgel PR, Takeyama K, Tam DC, Nadel JA. IL-13 induces mucin production by stimulating epidermal growth factor receptors and by activating neutrophils. *Am J Physiol* 2001; 280: L134-40.
45. Fahy JV (2001) Remodeling of the airway epithelium in asthma. *Am J Respir Crit Care Med* 2001; 164: S46-51.
46. Jeffery, PK. – Pathology of Asthma. In. Clark TJH, Godfrey S, Lee TH, Thomson NC. *Asthma* . London: Arnold; 2000: 175-195.
47. Sur S, Crotty TB, Kephart GM, Hyma BA, Colby TV, Reed CE, Hunt LW, Gleich GJ. Sudden-onset fatal asthma: a distinct entity with few eosinophils and relatively more neutrophils in the airway submucosa? *Am Rev Respir Dis* 1993; 148:713-9.
48. Carroll N, Carello S, Cooke C, James A. Airway structure and inflammatory cells in fatal attacks of asthma. *Eur Respir J* 1996; 9:709-15.
49. Tsokos, M. – Asthma Deaths. In : Michael Tsokos. Forensic Pathology Reviews. Totowa NJ:Humana Press; 2006:107-141.
50. Awadh N, Muller N, Park CS, Abboud RT, FitzGerald JM. Airway wall thickness in patients with near fatal asthma and control groups: assessment with high resolution computed tomographic scanning. *Thorax* 1998; 53:248-53.
51. Kraft M. The distal airways: are they important in asthma? *Eur Respir J* 1999; 14:1403-17.