



Asma

HISTÓRIA DA ASMA

ANTIGUIDADE

SÉCULO XIX

IDADE MÉDIA

SÉCULO XX

RENASCENÇA

Referências

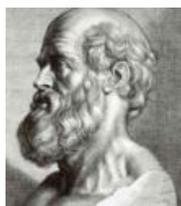
Antiguidade

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



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

Asma é uma palavra grega – asma – que significa ofegante, dificuldade na respiração. Foi utilizada pela primeira vez por **Homero** na *Ilíada*, um dos maiores épicos da Grécia antiga, que narra o último ano da legendária guerra entre os gregos e os habitantes da cidade de Troia. Homero empregou o termo "asma" na *Ilíada*, porém em um contexto não médico, simplesmente para descrever uma respiração ofegante ou difícil. O termo foi também citado pelo poeta **Píndaro** (522–443 a.C.) no livro das *Odes Nemeias*; pelo dramaturgo **Aeschylus** (525–456 a.C.) e pelo filósofo **Platão** (427–347 a.C.).⁴



Hipócrates (460–370 a.C.) – que afastou da medicina os constrangimentos da especulação filosófica e a superstição, introduzindo seus princípios éticos e científicos, distinguindo a medicina como uma ciência e profissão de grande dignidade, descreveu a asma como um ataque paroxístico, mais severo do que uma simples dispneia. A condição espasmódica da asma era comparada a uma convulsão epiléptica, que era vista como um castigo divino. Hipócrates via a asma como uma doença em si, não apenas como um sintoma. Ele acreditava que a asma era causada por desequilíbrios nos humores do corpo, principalmente devido a fatores ambientais e

emocionais. (**Figura 2** – Hipócrates)

Seu ataque é de curta duração – como uma tempestade, geralmente termina em uma hora. Afinal, não se poderia esperar que alguém continuasse a respirar por muito tempo, poderia? Sofri todo tipo de queixa física desagradável ou perigosa, mas nenhuma é pior que essa. Não é de surpreender, pois qualquer outra coisa é apenas uma doença, enquanto isso está esgotando seu fôlego vital.⁵ **Sêneca. (a.C. 62–5) – Epistulae Morales ad Lucilium.**



150 d.C – Aretaeus da Cappadócia (50–150 d.C.) radicado em Roma é considerado um dos maiores estudiosos da medicina da antiguidade greco-romana depois de Hipócrates. Aretaeus num excelente sentido clínico, descreveu o paroxismo da doença. "*Os sintomas incluem sensação de peso no peito, cansaço e dificuldade em respirar. Se a condição do doente piorar, os sintomas tornam-se mais proeminentes, a tosse é frequente e laboriosa, expectoração é pequena e fina, as bochechas intensamente vermelhas, os olhos protuberantes e a voz líquida sem ressonância. O doente também tem um desejo de ir para o ar livre: abrem a boca, pois nenhum ambiente é suficiente para a sua respiração, põem-se de pé como se desejassem tirar todo o ar que eles pudessem possivelmente inalar... o pescoço aumenta com a insuflação da respiração, o precórdio se retrai, o pulso torna-se pequeno e denso e, se os sintomas persistirem, o doente pode produzir um sufocamento sob a forma de uma epilepsia.*"⁶ Coube a **Cláudio Galeno** (129–210 d.C.) e **Aretaeus da Cappadócia** a observação de que a asma era mais frequente no inverno do que no verão, e ocorria principalmente à noite.⁷⁻⁹ Segundo **Galeno**,



os sintomas da asma decorriam primariamente por obstrução nos pulmões. **Galeno**, que foi um prolífico escritor, incluiu em sua obra quase setenta referências à asma. Por outro lado **Aretaeus da Cappadócia** definiu pela primeira vez a asma induzida por exercício – "*Se devido a corrida, exercícios de ginástica ou qualquer trabalho, a respiração se tornar difícil, chama-se asma*".¹⁰ (**Figura 3** – Aretaeus da Cappadócia), (**Figura 4** – C. Galeno – Vigneron – Litografia – Paris)

Idade Média



No século VII, o médico grego **Paulus Aegineta** (626-690) compilou uma extensa obra em sete volumes que abordava diversos aspectos da medicina, baseando-se em autoridades como Hipócrates, Galeno, Arateus, Avicena, Rhaze e Santo ben Abba, incorporando também conceitos árabes. Ele discutiu a asma como parte de um espectro mais amplo de condições respiratórias, sob o termo geral de ortopneia, asma e dispneia. A descrição das crises de asma e suas características associadas foi detalhada e realista. Aegineta atribuiu a origem da doença à acumulação de "humores espessos e viscosos nas células brônquicas do pulmão", sugerindo que não havia alterações estruturais significativas durante a crise asmática comum, mas que mudanças poderiam ocorrer devido ao ingurgitamento das membranas de revestimento dos brônquios, como no "catarro seco".¹¹ (**Figura 5** – Paulus Aegineta)

O primeiro relato de rinite alérgica ou "febre do feno" foi feito pelo proeminente médico islâmico **Abu Bakr Muhammad ibn Zakariya' al-Razi** (865-c.925), conhecido na Europa medieval como **Rhazes**. Em um de seus relatos sobre doença respiratória no volume – al-Kitab al Hawi fi tibbal-Razi (*The Comprehensive Book on Medicine*) ele discute um caso de um paciente que sofria de um severo quadro de coriza. Relatava que frequentemente os sintomas "desciam" para o tórax, causando tosse, dispneia e expectoração.¹² Em carta a um amigo, ele aconselhava como prevenir tais sintomas provocados especificamente pela exposição ao pólen de flores em polinização na primavera. Al-Razi pode também ter reconhecido a ligação entre a coriza e dispneia (rinite alérgica e asma) – coriza, prurido e espirros por um lado e os sintomas da asma por outro, como tosse, aperto no peito e dispneia.

1000 – Ibn Sina (980–1037), médico persa, conhecido no ocidente como **Avicenna**, escreveu *The Canon of Medicine*,¹³ onde descreve a

utilização de plantas aromáticas para o tratamento da asma. De acordo com Avicenna a asma era uma doença crônica em pacientes que sofriam paroxismos agudos similares aos paroxismos da epilepsia e espasmos: "*habens cum hoc paroxysmos acutos, secundum similitudinem paroxysmorum epilepsiae et spasmi*".

No século X, **Yaquub Kashkari**, um conhecido médico e presidente do grande hospital de Bagdá, forneceu a primeira descrição da chamada asma cardíaca semelhante àquela encontrada na medicina moderna. Kashkari escreveu um abrangente livro sobre medicina, *Kunnash fi-l Tib*, que teve fama em terras muçulmanas durante a Idade Média.¹⁴ Atualmente o manuscrito original se encontra na Biblioteca Ayasofya de Istambul, Turquia (Manuscrito nº 3716). Na 28ª seção do livro, Kashkari fornece uma descrição do *Intisab ul-nafas*, que se refere precisamente à ortopneia, da mesma forma como descrita na medicina atual contemporânea. Kashkari não apenas descreve a asma e identifica a ortopneia como um sintoma crítico, como também apresentou sintomas de asma decorrentes de problemas inerentes ao coração, os quais não haviam sido relatados previamente por outros médicos.^{14,15} A presença de broncospasmo por congestão pulmonar caracteriza a "asma cardíaca" e pode confundir-se com a asma brônquica.



A primeira descrição da asma como uma entidade nosológica é frequentemente atribuída a **Maimonides**. Moses ben Maimonides (1135–1204) era filósofo judeu e rabino, além de um extraordinário especialista no Talmude. Também era conhecido como Rabino Moses ben Maimon, ou pelas iniciais de seu nome – Rambam. Nasceu em Córdoba, Espanha, no seio de uma família cujos antepassados eram proeminentes na comunidade judaica. Em 1148, o **Almohads** capturou Córdoba e impôs o Islã aos cristãos e judeus. Devido à perseguição muçulmana, a família de Maimonides vagou pela Espanha durante dez anos, quando resolveu emigrar para Fez, no Marrocos, onde dedicou-se ao estudo da medicina e do judaísmo. Posteriormente estabeleceu-se no Cairo, onde tornou-se Médico-chefe da corte de **Saladino** (1137–1193), sultão do Egito e Síria. Maimonides foi um admirável escritor, tendo redigido livros que abordavam temas como medicina preventiva, sexo, medicamentos e venenos, hemorroidas etc. Na corte, foi chamado para tratar do Príncipe **Al Afdal Nur Din Ali**, que desenvolveu asma brônquica tardia, aos 40 anos de idade. Entre as recomendações prescreveu moderação na alimentação, na ingestão de bebidas e na atividade sexual; sugeriu evitar os ambientes poluídos da cidade e, como remédio específico para a doença, prescreveu canja de galinha. Posteriormente veio a

escrever o *Tratado de Asma*,¹⁶ onde relatava que a asma poderia ser desencadeada por um resfriado comum, era mais frequente durante a estação das chuvas, e que a poluição do ar da cidade do Cairo poderia em parte ser a responsável pela asma do príncipe, tendo recomendado mudança de clima. A sua descrição sobre as cidades mencionava: "*o ar da cidade é estagnado, turvo e denso; é o resultado natural de seus grandes edifícios, ruas estreitas e lixo... Ventos levam o ar para dentro das casas e muitos ficam doentes, com asma, sem se aperceberem disto. A manutenção do ar limpo é a primeira regra para preservar a saúde do corpo e da alma*". (**Figura 6** – Gravura de Moses Maimonides)

Scuola Medica Salernitana – Século XII. A Escola de Salerno, muito famosa na Idade Média, foi fundada por quatro médicos, um grego, um hebreu, um latino e um sarraceno, que ensinavam cada um em sua língua. A Escola definia a asma como: *Difficilis perspirato, frequens, densa, cum sibilo vel sono quantoque et tussi, proveniens ab insigni angustatione et obturatione pulmonis* (Difícil é a respiração, curta e pesada, com tosse e muitos sibilos, com grande estreitamento e obstrução do pulmão).¹⁷

Os ataques de asma eram frequentemente mencionados na literatura médica como convulsões ou acessos, sugerindo uma associação com distúrbios neurológicos, provavelmente devido ao início súbito dos sintomas.

Renascença



Philippus Aureolus Theophrastus Bombastus von Hohenheim, mais conhecido como **Paracelsus** (1493–1541), médico e alquimista suíço-alemão foi o responsável pela introdução do conceito de doença na medicina. Ele acreditava que a doença era o resultado de agentes externos e não acreditava em desequilíbrios internos, tendo defendido o uso de substâncias químicas contra os agentes causadores das doenças. É conhecido como o "pai da farmacologia e terapêutica". Paracelsus sustentava que a asma brônquica só poderia ser curada através de preparações líquidas (substâncias químicas) e não por ervas ("*Per liquorem pulmonariae curator asthma non per herbam*"). Seus remédios incluíam a destilação de tártaro cru em álcool de vinho, "*tartarum contusum in alcool vini*", "*vinum essatum*", vinho que contém extratos herbários; e "*vinum de Melissa*" considerado de grande benefício na asma ("*valde magnum in Asthmate*"). Para Paracelsus, "*Ultima cura est Sulphure*" o enxofre era a droga que secaria o muco no pulmão asmático quando todas as outras formas de tratamento falhassem.^{18,19} (**Figura 7** – Paracelsus: *Etliche Tractaten, zum ander Mal*)

in Truck ausgegangen. Vom Podagra und seinem Speciebus (Coln, 1567). Washington University Collection)



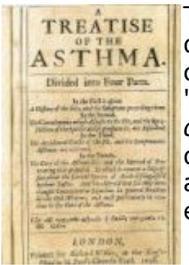
Jan Baptist van Helmont (1577–1644), discípulo de Paracelsus, químico belga, fisiologista e médico, foi o primeiro cientista a reconhecer a existência de gases distintos no ar atmosférico. Na realidade, ele inventou a palavra "gás", que deriva provavelmente de "caos" que era utilizada por Paracelsus. Deve-se a Helmont a diferenciação entre ar, gás e vapor. Ele percebeu que o *sylvestre de spiritus* ("espírito selvagem"; de fato o gás carbônico) era obtido pela queima do carvão, e era igualmente produzido pela fermentação da uva. Nas pesquisas em digestão e nutrição, Helmont foi o primeiro a aplicar princípios químicos ao estudo de problemas fisiológicos e, por isto, foi chamado o "pai de bioquímica".²⁰ (**Figura 8** – Jan Baptist van Helmont)

Thomas E Willis (1621–1675) nasceu em Great Bedwin, uma aldeia de Wiltshire, na Inglaterra. Em 1646 graduou-se em Medicina pela Universidade de Oxford e em 1660 foi designado Professor de Filosofia Natural na mesma Universidade. Mudou-se em 1666 para Londres onde exerceu a medicina até sua morte. Ficou conhecido como renomado neuroanatomista, tendo descrito a irrigação arterial cerebral, sendo lembrado pelo "polígono de Willis". Foi o primeiro a descrever a febre tifoide e a notar a presença de açúcar na urina de diabéticos. Na asma foi o primeiro a reconhecer que se tratava de uma doença brônquica, em que ocorria a "contração do brônquio". Na realidade, Willis primeiro estabeleceu os aspectos anatômicos e fisiológicos dos pulmões e tórax. Em particular, ele notou que o "Coats of the Bronchia" (revestimento do brônquio), como a laringe, apresentavam fibras musculares. Ele também descreveu a forma como os nervos estão distribuídos através dos pulmões, regulando a respiração, tosse, controle do diafragma e músculos torácicos.²¹

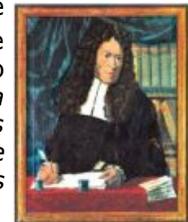


Foi o primeiro a descrever a broncoconstrição.²² Thomas Willis²³ identificou um tipo de asma que era "*mere pneumonicum*" (meramente pneumônica) onde "*omnino à ductibus aeriferis obstructis, aut non satis patentibus procedens*" (todas as vias aéreas estão obstruídas e não estão suficientemente abertas – por secreções, sangue, tumoração, litíase...) de outra "*mere convulsivum*" (puramente convulsiva), sendo esta de origem nervosa "*sine magna bronchiorum obstructione, aut compressione*" (sem qualquer obstrução brônquica ou compressão), simplesmente devida a "câimbras das fibras móveis dos brônquios e dos vasos dos pulmões, diafragma e músculos do tórax". (**Figura 9** – Thomas E Willis - Cortesia do *The Blocker History of Medicine Collections, Moody Medical Library, The University of Texas Medical Branch, Galveston, Texas, USA*)

Nos anos seguintes alguns médicos que sofriam de asma puderam contribuir com observações. Em 1698, Sir **John Floyer** (1649–1734) em seu Tratado de Asma²⁴ fez referência à predisposição hereditária da doença. Floyer identificou diferentes "espécies" de asma, diferenciando a asma contínua da asma convulsiva ou periódica. De acordo com Floyer, a asma periódica, entendida como constrição brônquica, era influenciada por condições ambientais, nutrição, exercício físico, paixões e a relação entre sono e vigília. "*No ataque de asma, as fibras musculares dos brônquios e as vesículas do pulmão se contraem, o que produz esse som rouco que é muito marcante na expiração.*" Observando as reações dos pacientes na poluída e esfumaçada Londres, e associando a qualidade do ar aos odores fortes da cidade, foi capaz de distinguir elementos ambientais capazes de desencadear ataques de asma. O livro foi traduzido para o alemão e francês e tornou-se importante referência para as publicações que se sucederam na época. (**Figura 10** – Foto do original da capa do *Treatise of the Asthma* de John Floyer)



Bernardino Ramazzini (1633–1714), professor de medicina na Universidade de Modena e posteriormente na Universidade de Pádua, é reconhecido como o "pai da medicina ocupacional". Publicou seu tratado "*De Morbis Artificum Diatriba*" em 1700²⁵ e uma segunda edição com suplemento foi publicada em Pádua em 1713. O livro tem mais de cinquenta capítulos, cada capítulo tratando de um ofício diferente e da doença correspondente a ele associada. Em um texto, Ramazzini descrevia: '*o impacto da exposição à poeira nos padeiros e nos moleiros, que se transformavam "finalmente em asmáticos" (asthmatici); e nos separadores e nos medidores de grãos, que evoluíam para respiração curta (anhelosi) e caquexia, raramente alcançando a idade avançada, enquanto seus pulmões se tornavam irritados e bloqueados eventualmente pela inalação continuada das partículas finas da farinha e do trigo.*'



No início do século XVIII, Ramazzini estabeleceu relação entre poeiras irritantes orgânicas com a dispneia e com a reação urticariforme em trabalhadores que manuseavam cereais, tendo descrito minuciosamente as consequências pulmonares de várias profissões. Relatou a asma naqueles que manipulavam velhos colchões e roupas velhas empoeiradas – provavelmente infestadas por ácaros da poeira. (**Figura 11** – Bernardino Ramazzini)

Século XIX



1819 – Rene-Théophile-Hyacinthe Laënnec (1781–1826) nasceu em Quimper, na França e tornou-se conhecido (entre outras contribuições) como o inventor do estetoscópio. (**Figura 12**– R.T.H. Laënnec no Hospital Necker – Gravura Ausculta de um Tuberculoso por Théobald Chartran (1849–1907)

O estetoscópio foi descrito em 1819, na primeira edição de seu livro "*Traité de l' Auscultation Médiante*",²⁶ onde ele apresentava estudos sobre a auscultação tanto em doenças cardíacas como pulmonares (**Figura 13** – Estetoscópio cilíndrico de Laënnec – Cortesia da Library of Medicine – History of Medicine Division)

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



Esta conclusão de Laënnec foi posteriormente confirmada experimentalmente por vários estudiosos, entre eles: **Charles J.B. Williams** (1805–1889),²⁷ **François Achille Longet** (1811–1871)²⁸ e **Alfred Willem Volkman** (1801–1877).²⁹ Volkman descreve em seus experimentos: "*que a estimulação elétrica dos nervos vagos em animais mortos resultava em uma expiração tão forte, que era capaz de apagar uma vela*". Um pouco antes de sua morte por tuberculose pulmonar, aos 45 anos, Laënnec descreveu os achados de ausculta da estenose da válvula mitral.

Em 1850, **George P. Cammam** (1804–1863) aperfeiçoou o que seria o estetoscópio moderno. Biauricular flexível, tubos metálicos para os ouvidos e mola para segurar as olivas. Foi uma evolução em relação aos estetoscópios monoauriculares e rígidos.³⁰



Armand Trousseau (1801-1867), famoso médico francês, conhecido pelo Sinal de Trousseau, para o diagnóstico da hipocalcemia (tetania), também contribuiu com seus estudos e observações sobre a doença. Sofria de asma e em certa ocasião descreveu a pior de suas crises: "*Suspeitei de alguma infidelidade do meu cocheiro; para ter certeza disso, subi um dia ao sótão, onde mandei medir o suprimento de aveia. Tive um acesso de dispneia e opressão, de tal forma que mal tive forças para retornar ao meu quarto: meus olhos estavam fora das órbitas, meu rosto, pálido e inchado, expressava a maior ansiedade. Habitualmente não fumo, pedi um charuto, dei umas baforadas; oito ou dez minutos depois, após esse ataque fiquei tranquilo.*"³¹

Relatou que em certos asmáticos bastava a presença de um gato ou coelho no recinto para desencadear a crise. Trousseau

era adepto para o tratamento da doença, do uso do estramônio, cigarros de arsênico, éter, clorofórmio, além de vapores de nitrato de potássio.³² (**Figura 14** – Armand Trousseau)

Coube a **Henry Hyde Salter** (1823–1871), professor-conferencista em fisiologia e posteriormente em medicina no *Charing Cross Hospital*, introduzir a asma como uma entidade distinta, pois até esta época, o termo asma era utilizado por várias patologias em que a dispneia era o componente principal. Descreveu a asma como "uma dispneia paroxística, de característica peculiar, geralmente periódica, com intervalos de respiração normal entre os ataques". Salientou os aspectos hereditários da doença e diferenciou a asma brônquica da asma cardíaca. Em seu livro *On Asthma: Its Pathology and Treatment*³³ utilizou na classificação o termo "intrínseco" e fez referência a certas células características do escarro de asmáticos, posteriormente identificadas como eosinófilos. A utilização de café forte (cafeína que é uma xantina) para tratar a asma foi uma indicação de Salter. Salter tornou-se reitor da Faculdade de Medicina Charing Cross e morreu em 1871, vítima da doença que tão bem soube descrever. (**Figura 15** – Henry Hyde Salter)



1833 – Na Índia, a raiz e as folhas do estramônio (da Família das Solanáceas, classificada como *Datura stramonium*) eram queimadas e a fumaça inalada para tratar a asma. Em 1802 um oficial do exército inglês em Madras reportou os detalhes a um médico inglês, Dr. Sims, que o apresentou e o recomendou a colegas e pacientes, divulgando também sua eficácia na literatura médica, convicto de sua ação terapêutica. "Em algum momento do ano de 1802, recebi do general Gent um remédio que ele não muito antes trouxera de Madras, que, segundo me informou o general, era usado ali como específico para aliviar o paroxismo da asma, e que era preparado a partir de raízes da macieira selvagem de flor roxa (*Datura ferox*). As raízes eram cortadas em tiras assim que recolhidas, secas à sombra e depois batidas em fibras semelhantes a cânhamo grosseiro. O modo de uso era fumando em cachimbo no momento do paroxismo, isoladamente ou misturada ao tabaco."³⁴

Charles B. Williams (1805–1889) em 1840 revelou que a contração do músculo liso era a provável causa da obstrução na asma. Demonstrou em animais que as vias aéreas se contraíam após estimulação elétrica e que estas contrações podiam ser suprimidas pela beladona, estramônio ou morfina.³⁵

Charles H. Blackley (1820–1900) Na metade do século XIX acreditava-se que a rinite era determinada pela inalação do ácido benzoico, por vários odores, incluindo o do feno, pela ação do ozônio, pelos efeitos do pó, por influência do calor ou da luz e finalmente, pela inalação de grãos de pólen. Através de experimentações em si próprio, **Charles H. Blackley** foi capaz de excluir todos os mecanismos causadores citados, salvo a poeira e o pólen, criando relação causa e efeito. Durante as investigações, que incluíam vários testes cutâneos e de broncoprovocação, desencadeou em si mesmo a rinite e em várias ocasiões ataques de asma. Suas observações sugeriam que as pessoas que sofriam destas doenças pertenciam às classes sociais com maior nível socioeconômico e cultural. Ele observou uma incidência menor dos sintomas entre os trabalhadores rurais, fato que atribuiu ao baixo nível cultural e à possibilidade de que eles tenham desenvolvido imunidade em decorrência da grande exposição ao pólen.³⁶ (**Figura 16** – Charles H. Blackley)



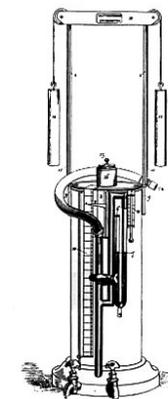
William B. Osler (1849–1919) em seu livro *The Principles and Practice of Medicine* de 1892 fez referências à inflamação das vias aéreas em algumas formas de bronquites obstrutivas. Dentre os fatores associados à asma, ele relacionava espasmo dos músculos brônquicos, edema da mucosa com inflamação e produção de "muco gelatinoso" – espirais de Curschmann. Chamou a atenção para um tipo especial de inflamação das vias aéreas em que se caracterizava pela presença de cristais octaédricos (Leyden) no escarro. Osler também salientou para as várias circunstâncias que induziam a crises, incluindo exposição a alérgenos, emoções, dieta e resfriados comuns.³⁷ (**Figura 17** – William B. Osler)

1846 – Em 26 de abril de 1846, um dos secretários da Sociedade de Medicina de Londres, **George Cursham**, M.D., apresentou a leitura de um trabalho do cirurgião **John Hutchinson** (1811–1861), sob o título *On The Capacity of The Lungs, and on The Respiratory Functions*, quando introduzia o espirômetro, como "um preciso e fácil método de detectar doenças", publicado na *Rev. Med. Chir.Soc.* no mesmo ano.³⁸ (**Figura 18** – Espirômetro de Hutchinson)

1849 – O início da terapêutica com aerossol data de 1849, quando da invenção do nebulizador por **Auphon Euget-les Bain**.³⁹

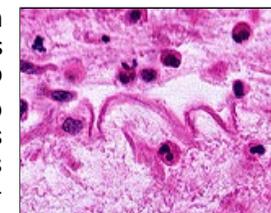


1853 – **Jean Martin Charcot** (1825–1893), o grande neurologista do Hospital Salpêtrière de Paris, junto com seu colega **Charles-Phillippe Robin**⁴⁰ descreveram as características de cristais encontrados no sangue e baço de um paciente leucêmico e no escarro de uma mulher com bronquite. Em 1860, Charcot em conjunto com **Edmé Felix Vulpian**⁴¹ publicaram em maiores detalhes os estudos sobre os cristais, porém não associaram à asma. (**Figura 19**– Docteur Charcot. Wood engraving 22.9 x 15.1 cm. Florian, after Charles Paul Renouard. Paris, Renouard, n.d. Plate from Revue Illustrée)



1870 – **Ernest Victor von Leyden** (1832–1910)⁴² e seu assistente **Max Jaffe** foram os primeiros a observarem estes cristais no escarro de pacientes com asma. No ano seguinte, Leyden anunciou este achado em um congresso médico e publicou nos Arquivos de Virchow em 1872. Estes cristais passaram a ser chamados de cristais de Charcot-Leyden, e por longo tempo acreditou-se ser a causa da asma, exercendo possivelmente ação mecânica irritante local, associada a broncospasmo reflexo.

Heinrich Curshmann (1846–1910)⁴³ descobriu e descreveu moldes espirais de muco no escarro de asmáticos, que em sua opinião seria o verdadeiro agente causador da asma, contestando a teoria de Leyden. Curshmann julgava que as espirais eram os cristais de Charcot-Leyden degenerados. Aprofundando seus estudos, Curshmann publicou um estudo detalhado em 1883, descrevendo uma variante da asma que denominou bronquiolite exsudativa.⁴⁴ Chegou à conclusão de que as espirais eram meramente moldes de muco expectorados, formado por muco condensado proveniente dos bronquíolos menores. Na atualidade sabe-se que as espirais também contêm eosinófilos e cristais, formados principalmente por glicoproteínas, não mais apresentando importância para o diagnóstico da asma. (**Figura 20** – Espirais de Curshmann - Cortesia do Department of Pathology da Weill Medical College of Cornell University – New York - NY – USA)



1887 – O químico japonês **Nagai Nagayoshi** (1844–1929) isolou um alcaloide da planta ma huang (*Ephedra*) e lhe deu a denominação de efedrina, que atuava provocando liberação de adrenalina e noradrenalina, determinando estimulação de receptores α e β -adrenérgicos, provocando broncodilatação nos pulmões. No entanto, somente foi admitida oficialmente pela medicina europeia em 1924.



Albrecht Kossel (1853–1927) isolou em 1888 a teofilina (1,3-dimetilxantina), a partir do cacau (*Theobromine cacao*).⁴⁵ (**Figura 21** – Albrecht Kossel)

1878 – **Paul Ehrlich** (1854–1915) foi o responsável por observações muito importantes e que nortearam as investigações modernas da alergia e em especial da asma. Ehrlich graduou-se em Leipzig em 1878. Em Breslau ele trabalhou no laboratório de seu primo, **Carl Weigert**, um patologista pioneiro na utilização de corantes à base de anilina, como corante biológico. Posteriormente foi até Berlim para trabalhar como pesquisador assistente no Charité Hospital. Em 1890 passou a compor a equipe de **Robert Koch**, no novo Instituto de Doenças Infecciosas. Utilizando vários corantes, extraordinária capacidade criativa e profundo senso de investigação além de persistência, passou várias décadas identificando um grande número de células e manifestações patológicas de várias doenças. Ele descreveu os mastócitos encontrados no mesentério dos coelhos, denominando-os de *Mastzellen* ("células de



engorda”). Descreveu as características tintoriais dos grânulos dos mastócitos, tendo criado o termo "metacromasia" para designar a mudança de coloração que ocorre quando os corantes entram em contato com os grânulos dos mastócitos. Dois anos mais tarde identificou o eosinófilo com seus grânulos citoplasmáticos acidófilos, que se coram em vermelho pela eosina, dando nome às células que Salter tinha anteriormente descrito no escarro de asmáticos.⁴⁶ Ehrlich, que teve notável carreira como pesquisador nas áreas de hematologia, oncologia e imunologia, foi laureado com o Prêmio Nobel em Fisiologia e Medicina em 1908 por seus estudos principalmente na área de imunização. (**Figura 22** – Paul Ehrlich).

1897 – **L. Rénon** suspeita pela primeira vez da relação entre aspergilose e asma brônquica, mas o *Aspergillus fumigatus* só foi referido como causa de alergia respiratória em 1924, por **W. Leeuwem** e cols.^{47,48}.

Século XX



1900 – Publicado o primeiro estudo sobre a utilização do extrato de glândula adrenal na asma aguda, **Solomon Solis-Cohen** (1857-1948).⁴⁹

1901 – A atropina foi sintetizada pela primeira vez pelo químico alemão **Richard Martin Willstätter** (1872-1942).⁵⁰ A atropina foi isolada a partir da beladona em 1831 pelo farmacêutico alemão **Henrich Mein** (1799-1864) a partir de raízes secas da beladona⁵¹ e sua ação em bloquear a estimulação vagal do coração foi demonstrada em 1867 por **Bezold e Bloebaum**.⁵²

Nos primeiros anos do século XX, as propriedades anticolinérgicas da atropina tornaram-na popular no tratamento da asma. Nesta ocasião, respaldado por médicos e publicações científicas idôneas, os cigarros de estramônio contendo atropina tornaram-se populares no tratamento da asma. (**Figura 23** – Anúncio de cigarros de estramônio).



1901 – A substância ativa do estrato bruto da suprarrenal, conhecida como epinefrina, foi o primeiro hormônio glandular a ser isolado, purificado e produzido em laboratório pelo químico japonês **Jokichi Takamine** (1854-1922) e apresentada à New York State Medical Society. Fora patenteada em 05/11/1900 e logo comercializada por Parke Davis Company sob o nome de "Adrenalin".⁵³ Na ocasião para a obtenção de 1 kg da substância necessitavam de mais de 500 cabeças de gado. (**Figura 24** – Jokichi Takamine)

1902 – **Charles Robert Richet** (1850–1935) (Prêmio Nobel de Fisiologia e Medicina – 1913), professor de Fisiologia em Paris, e **Paul Portier** (1866–1962) descreveram o fenômeno da "anafíxia" (literalmente significando sem proteção), através de experimentos em cães, utilizando injeções de extrato de anêmonas-do-mar (flor-das-pedras, actínia).⁵⁴ Pretendiam efetuar em cães, injeções repetidas do extrato, só que os cães morriam na segunda injeção... Ele notou que todas as substâncias que provocam hipersensibilidade são proteínas *in natura*, que podem se originar de animais, vegetais ou bactérias. (**Figura 25** – Charles Robert Richet)



1903 – **Jesse G.M. Bullowa** e **David M. Kaplan**⁵⁵ do Montefiore Home for Chronic Invalids utilizaram pela primeira vez a adrenalina por via parenteral no tratamento da asma. A via era a subcutânea, e a dose preconizada 0,15 a 0,3 mg 1:1000 de adrenalina. Reforçou-se o conceito de que a adrenalina melhorava a asma primariamente através de um efeito de vasoconstrição dos vasos da mucosa brônquica, reduzindo o edema.

1905 – **Alfred Wolff-Eisener**⁵⁶ propôs que a rinite era um fenômeno anafilático que ocorria nas conjuntivas. Ele demonstrou que praticamente todos os 90 pacientes asmáticos testados reagiam positivamente a uma suspensão de pólen aplicada nos olhos.

1905 – A molécula da adrenalina foi sintetizada com sucesso em laboratório pela primeira vez por **Friedrich Stoltz** e **Henry Drysdale Dakin**.⁵⁷

1906 – **Clements von Pirquet** (1874–1929), médico pediatra austríaco, cria o termo *alergia* (*allos* – outro, *ergon* – reação).⁵⁸ Junto com o pediatra húngaro **Béla Schick** (1877–1967) observaram que as crianças que eram vacinadas com soro antivariólico, obtido de cavalos, apresentavam reações, às vezes severas, após uma segunda exposição. Essas reações foram explicadas por **von Pirquet** como um estado de hipersensibilidade causado por um determinado antígeno, dito alérgeno. Verificaram que exposições posteriores ao mesmo alérgeno desencadeavam reações imunológicas piores do que as precedentes. Propuseram duas categorias a um estímulo antigênico ou alergênico: uma fornece imunidade (p. ex. proteção contra uma infecção) e outra que causa responsividade alterada (alergia) ou sensibilização que medeia doenças como rinite alérgica, asma, doença do soro, anafilaxia e o que hoje chamamos agora de doenças autoimunes.⁵⁹ O termo *alergia* não deve ser usado como sinônimo de hipersensibilidade imediata. (**Figura 26** – Clements von Pirquet)



1907 – Identificada a estrutura da Histamina por **Adolf Windaus** e **Karl Vogt**.⁶⁰ O elo entre a histamina e a patogênese das doenças alérgicas foi descrito por **Henry Hallett Dale** (1875-1968) e **Patrick Laidlaw**.⁶¹ (**Figura 27**– Henry Hallett Dale)

1908 – **P. Dessauer** obteve um derivado solúvel da teofilina, a aminofilina (etilenediamine), que podia ser utilizada por via endovenosa.⁶²

1908 – **A.G. Ellis**⁶³ descreveu a associação entre eosinofilia sanguínea e pulmonar com a asma, ao relatar estes achados em um paciente que morrera da doença.

1908 – Surge o primeiro aspirador de pó elétrico inventado e patenteado por um paciente com asma, o americano **James Murray Spangler** (1848–1915) e posteriormente fabricado e distribuído por **William H. Hoover** (1849–1932).⁶⁴

1910 – **Melland** descreveu excepcional resultado após utilização da adrenalina injetável em três casos críticos de asma que não responderam ao tratamento habitual para a asma.⁶⁵

1910 – **Samuel J. Meltzer** (1851–1920) influenciado pelas pesquisas de **John Auer** e **Paul A. Lewis**, que descreveram a "morte imediata anafilática" em porquinhos-da-índia, propôs que o paroxismo da asma era uma manifestação de anafilaxia.⁶⁶ Meltzer foi enfático sugerindo que a asma era essencialmente decorrente de um fenômeno de anafilaxia e não de uma neurose. Citava que os pacientes com asma eram sensibilizados por uma substância específica e que o ataque de asma era como que uma "intoxicação" por esta substância. (**Figura 28** – Samuel J. Meltzer)



1910 – George Barger (1878–1939) e **Henry Hallett Dale** (1875–1968) demonstraram que a epinefrina inalada era eficaz na asma.⁶⁷

1911 – Leonard Noon (1877–1913)⁶⁸ do St. Mary Hospital de Londres, introduziu o teste cutâneo, utilizando extrato de pólen. Leonard Noon e John Freemanong (1876–1962) induziram a imunização ativa com inoculação de doses progressivas de pólen, criando a dessensibilização alérgica, através de vacinas.

1916 – Robert A Cook (1880-1960) e **Albert Vander Veer** (1880-1959) demonstraram o papel do patrimônio hereditário das doenças alérgicas, incluindo a asma, rinite, urticária e sensibilidade aos alimentos em mais de 500 pacientes.⁶⁹ Confirmaram a ampla tendência que a alergia herdada ("familiar") apresenta como característica dominante.

1918 – Isaac Chandler Walker (1883–1950),⁷⁰ médico de Boston, relatou que nem todos os asmáticos demonstravam reação cutânea de hipersensibilidade e propôs a classificação da doença de acordo com a resposta ao teste: extrínseca, quando reagia ao teste cutâneo e intrínseca, quando sem resposta.

1919 – Maximilien A. Ramirez (1891–1946), médico de Nova York, relata um caso não habitual de asma no *The Journal of American Medical Association*.⁷¹ Tratava-se de um paciente sem antecedente alérgico conhecido que recebera uma transfusão de sangue para correção de anemia. Duas semanas após a transfusão, durante um passeio de charrete puxada a cavalos no Central Park, apresenta um desconforto respiratório que se transforma rapidamente em uma crise de asma, obrigando-o a recorrer a serviço de emergência. Na manhã seguinte, nas mesmas circunstâncias, a crise se repetiu. Após uma longa pesquisa, Dr Ramirez pôde determinar a origem das crises. O doador do sangue transfundido foi encontrado, quando se constatou que ele era alérgico ao pelo e escamas de cavalos (*Horse asthma following blood transfusing*). Concluiu-se pela presença de um fator no soro implicado no mecanismo desencadeante da asma, que foi na ocasião denominado de "corpo anafilático". (**Figura 29** – Maximilien A. Ramirez)



1921 – Otto Carl Prausnitz (1876–1963) e **Heinz Kustner** (1897–1963)⁷² realizaram uma experiência clássica, conhecida posteriormente como o teste PK ou teste de transferência passiva, ou reação de dois tempos da alergia – sensibilização e reação. O soro de Kustner, alérgico a peixe cozido, foi injetado em pequena quantidade (0,05 a 0,1 ml) no antebraço de Prausnitz, que não apresentava alergia a peixe. Vinte e quatro horas após, Prausnitz foi testado com um extrato de peixe no mesmo local da aplicação prévia (0,02 ml). Pela primeira vez em sua vida ele apresentou um teste cutâneo positivo ao peixe: pápula e eritema. Esta experiência só pôde ser explicada pela presença no soro de Kustner de um fator capaz de desencadear uma reação imediata. Este fator foi denominado posteriormente de reagina. Muitos anos se passaram antes de se saber que a reagina ou anticorpo reagínico era um anticorpo IgE. (**Figura 30** – Otto Carl Prausnitz)



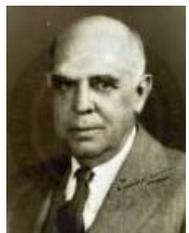
Descrição da reação anafilática de Kustner, 24 anos, conhecido por ser "supersensível a carne de peixe" desde a idade de 6 anos.

1921 – Archives of Internal Medicine **H. Alexander** e **R. Paddock** desencadearam broncospasmo leve em paciente asmático através de injeção de pilocarpina subcutânea.⁷³

1922 – Primeira descrição detalhada dos achados de necropsia da asma brônquica, tanto macroscópicos como microscópicos, apresentada por **H.L. Huber** e **K.K. Koessler**.⁷⁴

1922 – Demonstrada em laboratório por **Samson Raphael Hirsh**, em Frankfurt,^{75,76} a ação broncodilatadora da aminofilina, atuando sobre a

musculatura lisa.



1923 – **Arthur Fernandez Coca** (1875–1959) e **Robert Anderson Cooke** (1880–1960) dois médicos de Nova York, introduziram o tema 'atopia' derivado do grego, literalmente 'fora do lugar' ou doença estranha, para descrever a tendência familiar a sofrer de alergia. Uma hipersensibilidade aos alérgenos, com predisposição hereditária familiar.⁷⁷ (**Figura 31** – Robert Anderson Cooke)

1924 – **Ko Kuei Chen** e **Carl F. Schmidt**⁷⁸ demonstraram que a efedrina (amina não-catecólica), princípio ativo da planta medicinal chinesa *Ma Hung*, apresentava propriedades semelhantes às da adrenalina (agonista α e β -adrenérgico), com a vantagem de poder ser utilizada por via oral e o seu tempo de ação era mais prolongado do que o da adrenalina. Em 1926 ela passou a ser comercializada pelo Laboratório Eli Lilly.

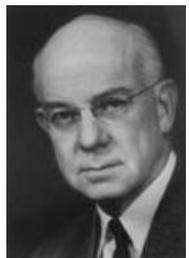
1928 – **Wilhem Storm van Leeuwen**⁷⁹ foi o primeiro a estudar a asma induzida pela aspirina (AIA). Efetuou teste de provocação em 100 asmáticos e provocou reação pulmonar em 16.

1928 – **Hermann Dekker**, médico alemão, foi o primeiro a relacionar a proliferação de ácaros microscópicos na cama e a asma.⁸⁰

1929 – **P.W.L. Camps** administrou adrenalina por inalação (atomizador).⁸¹

1933 – **I.G. MacDonald**⁸² foi um dos primeiros a chamar a atenção para o intenso infiltrado eosinofílico das vias aéreas de pacientes que morriam de asma.

1934 – **F.A. Stevens** descreveu pela primeira vez o teste de provocação brônquica com alérgenos.⁸³



1936 – A cortisona, antes conhecida como "composto E", foi isolada do córtex da suprarrenal sob a forma cristalina por **Edward Calvin Kendall**⁸⁴ e **Phillip Showalter Hench** na Clínica Mayo. (**Figura 32** – Edward C. Kendall - Prêmio Nobel de Fisiologia ou Medicina – 1950)

1936 – A aminofilina foi utilizada pela primeira vez na asma aguda, em pacientes que não respondiam à adrenalina. Em 1937 **G. Hermann et al.**⁸⁵ relataram a eficácia da aminofilina por via endovenosa em 41 casos de asma grave. A dose preconizada era de 480 mg lentamente aplicada, relatando na ocasião poucos efeitos colaterais e intenso alívio da dispneia.



1937 – O bloqueio da histamina foi alcançado pela primeira vez em 1937 por **Daniel Bovet** (1907-1992) e **Anne-Marie Staub** (1914–2012). A substância protegia as cobaias contra doses letais de histamina, antagonizava o espasmo induzido pela histamina em músculo liso e atenuava os sintomas de choque anafilático. Esta droga, entretanto, era muito tóxica para o uso clínico. Esta descoberta levou ao desenvolvimento do primeiro medicamento anti-histamínico para humanos em 1942, e em 1944 Bovet e colaboradores descreveram o maleato de pirilamina, que é um dos mais específicos e eficazes antagonistas da histamina nesta categoria. A descoberta de outros antagonistas de histamina altamente eficazes, difenidramina e tripelenamina, logo se seguiu.^{86,87} (**Figura 33** – Daniel Bovet – Prêmio Nobel de Fisiologia ou Medicina – 1952)

1938 – Com o objetivo de obter um conhecimento mais amplo sobre o processo inflamatório, dois pesquisadores, **Charles. H. Kellaway** (1889–1952) e **William Sigmund Feldberg** (1900–1993),⁸⁸ investigaram os efeitos do veneno de cobra no músculo liso de porquinhos-da-índia. Identificaram um mediador químico capaz de determinar contração, e que era distinto da histamina, outro fator inflamatório conhecido. Em relação à histamina, este novo mediador apresentava contrações de início lento, com um tempo de ação mais prolongado, recebendo a

denominação de *slow-reacting substance* (SRS).



1938 – Warren Weaver (1894-1978) criou o termo "biologia molecular". Reconhecendo muito cedo a importância dessas novas abordagens químicas físicas e estruturais da biologia, Warren Weaver, então diretor da seção de Ciências Naturais da Rockefeller Foundation, introduziu o termo "biologia molecular" em um relatório de 1938 à Fundação. Weaver escreveu, "E gradualmente está surgindo um novo ramo da ciência – biologia molecular – que está começando a descobrir muitos segredos relativos às unidades definitivas da célula viva ... em que técnicas modernas delicadas estão sendo usadas para investigar detalhes cada vez mais minuciosos de determinados processos da vida".⁸⁹ (**Figura 34** – Warren Weaver)

1941 – Síntese da isoprenalina por **Heribert Konzett**,⁹⁰ primeiro β -agonista sintético não seletivo, porém sem atuação α , com curta duração de ação, entre 60 a 120 minutos.

1941 – **L. Dautrebande** e **E. Philpott**⁹¹ experimentalmente desencadearam broncospasmo semelhante à asma pela inalação do agente colinérgico carbacol.

1944 – Introdução da teofilina oral no tratamento da asma.

1946 – **John J. Curry** demonstrou que tanto a histamina por via parenteral como por inalação determinava queda na capacidade vital em asmáticos, o que não ocorria em pessoas normais.⁹²

1948 – **R.P. Ahlquist**⁹³ demonstrou que existiam duas classes de receptores adrenérgicos, α e β , os quais se diferenciavam pela responsividade às várias aminas, e suas ações dependiam do órgão estudado.

1949 – Utilização do hormônio adrenocorticotrópico (ACTH) no tratamento da asma aguda e crônica, pelo grupo do Johns Hopkins Hospital.^{94,95}

1950 – Demonstrado pela primeira vez o poder da cortisona no alívio do estado de mal asmático e controle da asma crônica severa, por **Haydon Carryer**.⁹⁶ Este autor aplicou 100 mg de cortisona por via intramuscular, diariamente, a um pequeno grupo de pacientes, através de estudo duplo-cego controlado, estabelecendo a alta eficácia da droga no tratamento da asma. Desde esta ocasião a eficácia do corticoide no manejo da asma passou a ser reconhecida e aceita.

1951 – Mesmo antes do conhecimento da asma como doença inflamatória, o corticoide inalado já era utilizado. A primeira utilização foi feita por **M.L. Gelfand**,⁹⁷ em 1951, em cinco pacientes asmáticos, utilizando 50 mg de acetato de cortisona por duas semanas. Embora tenha ocorrido resposta favorável, o breve tratamento não foi suficiente para uma avaliação criteriosa.

1952 – Os primeiros casos de Aspergilose Broncopulmonar Alérgica (ABPA) foram descritos por **Hinson, Moon e Plummer**,⁹⁸ em pacientes com asma brônquica e infiltrados pulmonares transitórios, acompanhados de eosinofilia periférica, febre e secreção brônquica espessa que continha hifas de *Aspergillus fumigatus*. Nesta ocasião os achados de necrópsia foram fundamentais para o diagnóstico.

1955 – Introdução por **H.L. Herzog**⁹⁹ de dois corticoides utilizados por via oral, a prednisona e a prednisolona, ambas com pequena ação mineralocorticoide, testados na asma por **A.L. Barach**.¹⁰⁰

1955 – **George Maison**, então Presidente do Riker Laboratory (depois 3M Pharmaceuticals), desenvolveu um dispositivo conhecido como *spray* em suspensão aerossol pressurizado, que veio facilitar o manejo da asma.¹⁰¹ Trata-se de uma pequena lata de alumínio, acompanhada atualmente de um aplicador de plástico especialmente desenhado para inalação oral, com válvula de medição, que contém a medicação em solução ou mais frequentemente, em suspensão, num propelente líquido. Na ocasião a Riker fabricava produtos cosméticos em *spray* para os cabelos. Maison designou então seu químico chefe, **Irving Porush**, para tentar viabilizar um dispositivo pressurizado para asma. Ao final de dois meses usando uma válvula dosadora recentemente patenteada, Porush criou o primeiro inalador dosimetrado. No início de 1956, a *Food and Drug Administration* (FDA) aprovou dois novos medicamentos em aerossol para asma, bem como o dispositivo de Porush para administrá-los.

1957 – **A. Isaacs** e **J. Lindenmann**,¹⁰² descobrem um fator solúvel, induzido dentro dos fibroblastos da galinha por um vírus Influenza

atenuado e capaz de conferir às outras células um estado de resistência à infecção por um vírus patogênico. Eles dão o nome de Interferon (IFN) a este fator, dando assim conta do fenômeno de interferência viral observado inicialmente.

1958 – E.W. Sutherland descreve a teoria do "segundo mensageiro": o AMP cíclico intracelular é o principal mediador químico da broncodilatação. Sua concentração no interior da célula do músculo liso, está sob dependência de duas enzimas: a adenilciclase que estimula sua síntese e a fosfodiesterase que hidrolisa.⁵⁷

1958 – W. Franklin e colaboradores administraram prednisolona em *spray*, tendo como veículo o freon.¹⁰³ A dose total diária era de 18 mg e conseguiram parâmetros de função pulmonar semelhantes aos obtidos quando de doses mais elevadas por via oral.

1958 – Em meados da década de 1950, **Roger E.C. Altounyan** começou pesquisas com um composto natural, quelina, o constituinte ativo de uma planta do mediterrâneo oriental, *Ammi visnaga*, cuja ação espasmolítica ou relaxante sobre a musculatura lisa é conhecida desde os tempos bíblicos. No entanto, seusefeitos colaterais superaram quaisquer potenciais efeitos benéficos e o projeto foi abandonado até 1964, quando foi restabelecido sob a gestão de **J.S.G. COX** na Grã-Bretanha e que levariam a descobertas valiosas (cromonas).¹⁰⁴



1958 – Walter Edwin Brocklehurst¹⁰⁵ demonstrou que a SRS é liberada no pulmão humano, por "provocação" anafilática, e não é bloqueada por anti-histamínicos. Propôs nova terminologia para esta atividade biológica, "*slow-reacting substance of anaphylaxis*" (SRS-A), para distinguir de outras substâncias que induziam contrações *slow-reacting*, como por exemplo a bradicinina e histamina. (**Figura 35** – Walter E. Brocklehurst)

1959-60 – A identificação dos linfócitos como principal célula imunocompetente por **J.L. Gowans**¹⁰⁶ e o desenvolvimento das técnicas de cultura de tecidos para estudos *in vitro* de reações linfoproliferativas, utilizando substâncias mitógenas como as fito-hemoaglutininas (PHA). Este foi princípio fundamental para a detecção de mediadores solúveis derivados de linfócitos.

1959 – Introdução do *peak flow meter* por **B. Martin Wright**,¹⁰⁷ instrumento para medir o fluxo expiratório máximo, durante uma expiração forçada.

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

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

1963 – A classificação de **Robert Coombs** (1921–2006) e **Philip Gell** (1914–2001) divide as alergias em quatro tipos fisiopatológicos, a saber: reações imediatas (tipo I), citotóxicas (tipo II), mediadas por imunocomplexos (tipo III) e reações de hipersensibilidade retardada (tipo IV).¹⁰⁸



1964 – Em 1962, após um ano como pesquisador na Universidade de Harvard, **Bengt Samuelsson** retornou ao Karolinska Institutet como membro de seu corpo docente e junto a **Sune Bergström**, um de seus professores na Universidade de Lund, eles retomaram as pesquisas sobre as prostaglandinas – um projeto que haviam iniciado em 1959. Eles então determinaram a estrutura molecular de uma prostaglandina pela primeira vez, e em 1964 anunciaram que as prostaglandinas são derivadas do ácido araquidônico, um ácido graxo insaturado encontrado em certas carnes e óleos vegetais. Samuelsson posteriormente determinou como o ácido araquidônico se combina com o oxigênio para formar prostaglandinas.¹⁰⁹ (**Figura 36** – Bengt Samuelsson – Prêmio Nobel de Fisiologia ou Medicina – 1982)

1965 – Kimishige Ishizaka e Teruko Ishizaka¹¹⁰ nos Estados Unidos, trabalhando com pólenes de ambrósias, isolaram uma fração rica em reagentes de um paciente muito sensível à ambrósia. Esta fração injetada em coelhos produziu anticorpos. Após vários meses eles obtiveram um antissoro que misturado ao soro do paciente rico em reagentes impedia a reação de PK. Os Ishizaka demonstraram que as reagentes pertenciam a uma classe não conhecida de imunoglobulinas, que chamaram de "globulina



gama E". Na mesma época e independentemente dos Ishizaka, **Hans Bennich e S.G.O. Johanson**¹¹¹ na Suécia, descobriram em um paciente portador de mieloma uma proteína atípica em grande quantidade, que chamaram de proteína ND, as iniciais do paciente. Com o auxílio de **L. Wide**, eles demonstraram que esta Ig ND estava presente no soro de indivíduos normais, porém em pequenas quantidades. Prosseguindo suas investigações, eles descobriram que os pacientes asmáticos alérgicos ou aqueles com rinite apresentavam taxas elevadas de Ig ND. Com a colaboração de pesquisadores ingleses, notadamente **D.R. Stanworth**,¹¹² demonstraram que pequenas quantidades de In ND bloqueavam a reação de Prausnitz-Kustner. As duas equipes concluíram que tinham investigado a mesma imunoglobulina. Na Conferência da OMS de Lausanne em 1968, oficializou-se a descoberta da quinta classe de imunoglobulina sérica humana, agora denominada de IgE. (**Figura 37** – Casal Ishizaka - Cortesia do The Alan Mason Chesney Medical Archives of The Johns Hopkins Medical Institutions)

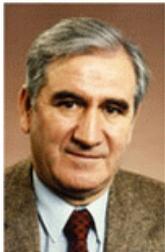


1966 – Foi descrita a primeira linfocina, a MIF (*Migration Inhibitory Factor*) por **J.R. David**.¹¹³

1967 – **Roger E.C. Altounyan** (1922-1987) do Bengers Research Laboratories, do grupo Fisons, foi o primeiro a descrever o efeito inibidor da inalação do cromoglicato de sódio sobre a asma, induzida experimentalmente no homem. O cromoglicato foi a primeira droga para uso profilático (anti-inflamatório) na doença,¹¹⁴ licenciada em 1968 com o nome de Intal. (**Figura 38** – Dr. Roger Altounyan)

1967 – **A.M. Lands**¹¹⁵ subdividiu os receptores β em β_1 e β_2 .

1967 – **M.I.A. Spieksma e Reindert Voorhorst**,¹¹⁶ do Departamento de Alergologia de Leiden, identificaram o ácaro da poeira, o *Dermatophagoides pteronyssinus*. Estabeleceram ainda, o papel da temperatura e umidade na determinação da concentração de ácaros na poeira doméstica.



1968 – Foi descrito o primeiro β_2 -agonista seletivo, o salbutamol com duração de ação maior do que a isoprenalina, por **David Jack e Roy Brittain** do grupo farmacêutico inglês Allen & Hanburys. Sua farmacologia foi descrita de forma elegante no *British Journal of Pharmacology* por Cullum em 1969¹¹⁷ quando passou a ser comercializado com o nome de Ventolin® e se tornou o broncodilatador mais utilizado no mundo. (**Figura 39** – David Jack)

1969 – Introdução do termo "linfocina" por **D.C. Dumonde** et al.¹¹⁸ para os mediadores derivados dos linfócitos. O termo monocina era empregado para descrever os mediadores produzidos por monócitos/macrófagos. Em 1974 **S. Cohen**¹¹⁹ propôs o termo citocina. Em 1979, para normatizar a terminologia dos mediadores, especialistas reuniram-se em Ermatingen, na Suíça, para o II Workshop Internacional sobre Linfocinas, quando passou-se a adotar o nome de interleucina, inicialmente para IL-1 e IL-2, as únicas conhecidas na época.

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

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

1972 – Lançada pelo grupo farmacêutico inglês Allen & Hanburys a primeira droga utilizada em grande escala no tratamento tópico da rinite e asma, o dipropionato de beclometasona (DPB).¹²⁰

1974 – Identificação de que outras células além dos leucócitos que também produzem citocinas (p. ex. fibroblastos).¹²¹

1975 – Descoberta por **E.A. Carswell**¹²¹ de fatores séricos com efeitos citotóxicos *in vitro* que induziam *in vivo* a necrose tumoral (Fator de Necrose Tumoral).



1979 – Os experimentos de **Bengt I. Samuelsson** (Prêmio Nobel em 1982 em Fisiologia ou Medicina)^{122,123} sobre o metabolismo do ácido araquidônico nos leucócitos permitiu a purificação e identificação estrutural dos leucotrienos (LT) B₄ e C₄. (**Figura 40** – Bengt I. Samuelsson)

1980 – Purificação do alérgeno do ácaro da poeira – *Der p 1*, por **M. D. Chapman** e **Thomas A. E. Platts-Mills**.¹²⁴

1980 – Foi comercializado o Fumarato de Cetotifeno, primeiro tratamento profilático da asma por via oral. Tratava-se de uma substância com propriedades farmacodinâmicas particulares, com um efeito antagonista aos mediadores histamina e SRS-A e um efeito de proteção de membrana dos mastócitos, inibindo a liberação de mediadores (leucotrienos, histamina, fator de ativação plaquetária) no decurso de agressões específicas.

1980 – Introdução no mercado farmacêutico de novas formas galênicas de teofilina, de longa duração de ação.

1982 – A interleucina 4 (IL-4) foi identificada como fator de proliferação de linfócitos B coestimulados com o anticorpo anti-IgM e como fator de indução da secreção de IgG1 pelas células B ativadas pela LPS. Esta proteína foi de início chamada de BCGFI (*B Cell Growth Factor I*) e depois IL-4, quando as sequências ADN complementares para as moléculas de ratos e humanos foram isoladas em 1986. O papel fundamental da IL-4 na produção de IgE *in vivo* pôde ser demonstrado no camundongo. Camundongos portadores de IL-4 transgênico apresentam um estado alérgico com aumento das taxas séricas de IgE e IgG1, bem como lesões alérgicas em diferentes níveis caracterizadas por infiltrado de eosinófilos, macrófagos e mastócitos.¹²⁵

1985 – **S.M. Brooks** descreve a a RADS (*Reactive airway dysfunction syndrome*). Asma persistente após exposição a irritantes.¹²⁶

1985 – Identificação da IL-5 com o nome de *eosinophil differentiation factor* (EDF) por **C.J. Sanderson** et al.¹²⁷ utilizando uma técnica baseada na produção de eosinófilos *in vitro*. Demonstrou-se que esta molécula do rato estimulava a produção de eosinófilos na medula óssea de humanos, e é uma das poucas citocinas das células T a mostrar atividade cruzada entre espécies. A IL-5 humana foi identificada por técnicas moleculares baseadas na sequência do rato, e recebeu outras denominações como *eosinophil colony-stimulation factor* (Eo-CSF) e EDF humana.

1986 – **T.R. Mosman** e **M.A. Coffman**¹²⁸ descreveram em ratos dois tipos de clones de células T CD4+ (TH1 e TH2), de acordo com as citocinas por elas produzidas.

1986 – Introdução do nedocromil sódico, do grupo das cromonas, com ação anti-inflamatória.

1987 – O *Protocolo de Montreal* sobre Substâncias que Depletam a Camada de Ozônio determinou a descontinuação do uso do propelente CFC utilizado nos *sprays*¹²⁹

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

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

1989 – **David P. Strachan**, um epidemiologista do *The London School of Hygiene and Tropical Medicine* propôs o que veio a ser chamado de "Teoria da Higiene ou Hipótese da Higiene". Baseado em extenso estudo epidemiológico da rinite alérgica e eczema Strachan notou que a prevalência destas doenças estava inversamente relacionada ao tamanho das famílias. Ambas as doenças alérgicas eram menos comuns nas crianças das famílias maiores, que foram expostas presumivelmente a mais agentes



infecciosos através de seus irmãos, do que nas crianças das famílias com somente uma criança. A baixa exposição aos agentes infecciosos e o uso corrente de vacinas determinam, segundo a hipótese, um desequilíbrio do sistema imune, com polarização para os linfócitos TH2, com maior resposta alérgica.¹³⁰ (**Figura 41** – David P. Strachan)

- 1990** – A asma é definitivamente considerada uma doença inflamatória. Azzawi et al. identificaram linfócitos T ativados e eosinófilos em biópsias brônquicas em pacientes com asma atópica leve estável.¹³¹
- 1990** – Em um modelo animal de asma em primatas, fica configurada a *upregulation* das moléculas de adesão ICAM-1 e LFA-1 na asma.
- 1990** – Introdução no mercado do salmeterol, primeiro broncodilatador de longa ação. Sua aprovação pelo FDA dos EUA ocorreu em 1994.
- 1992** – Fica determinada a ação deletéria do linfócito TH2 na asma.
- 1992** – Introdução do termo quimocina para definir o grupo de citocinas de pequeno peso molecular, com propriedades de quimioatração.
- 1993** – Introdução no mercado do formoterol, segundo broncodilatador de longa ação.
- 1993** – Foi fundada a *Global Initiative for Asthma (GINA)* em colaboração com o NHLBI (*National Heart, Lung and Blood Institute*), NIH (*National Institutes of Health*), EUA e a Organização Mundial da Saúde (OMS). A GINA tem como objetivo criar diretrizes sobre a asma, que são elaboradas por comitês compostos por renomadas personalidades de todo o mundo, visando à redução da prevalência, morbidade e mortalidade da doença.
- 1993-94** – Identificação da eotaxina, quimiocina da classe CC que induz o recrutamento seletivo dos eosinófilos.^{132,133}
- 1995** – Introdução na prática clínica da primeira droga antileucotrienos (zafirlucaste).
- 1997** – Estudos experimentais confirmam a "Hipótese da Higiene", proposta pela primeira vez em 1989 por **D.P. Strachan** que propôs que a menor incidência de infecção na primeira infância poderia ser uma explicação para o aumento das doenças alérgicas.¹³⁰
- 1998** – Introdução na prática clínica do montelucaste sódico pela farmacêutica Merck – droga antileucotrienos de dose única diária.
- 1998** – **H.U. Simon** demonstrou que a eosinofilia tecidual associada às doenças alérgicas é consequência de um retardamento na apoptose do eosinófilo.¹³⁴
- 1999** – Introdução do primeiro *spray* com propelente sem cloro, não clorofluorcarbono (CFC), sem ação na camada de ozônio.
- 1999** – Introdução no mercado do isômero do salbutamol, o levalbuterol, para utilização por inaloterapia.
- 1999** – Clonagem e caracterização molecular e farmacológica do receptor Cys-LT₁ humano, por **K.R Lynch**.¹³⁵
- 1990s** – Descoberta pela primeira vez uma conexão entre linfopoiética estromal tímica (TSLP) e inflamação.
- 2003** – O anticorpo monoclonal anti-IgE – omalizumabe é aprovado para utilização clínica no tratamento da asma alérgica moderada e severa persistentes.
- 2008** – De acordo com o relatório do ISAAC estabelece-se a relação entre o uso do paracetamol durante a infância e o aumento no risco de desenvolver asma.¹³⁶
- 2009** – Foram identificados dois subgrupos distintos e de tamanho iguais – asma Tipo 2 alta e Tipo 2 baixa – ao investigar a expressão gênica

epitelial das vias aéreas de pacientes adultos com asma leve a moderada, para genes induzíveis por IL-13 (p. ex. periostina).¹³⁷

2015 – O anticorpo monoclonal anti-IL-5 mepolizumabe é aprovado para uso em tratamento na Etapa 5 da asma severa eosinofílica, para uso subcutâneo a partir de 12 anos.

2016 – O anticorpo monoclonal anti-IL-5 reslizumabe é aprovado para uso em tratamento na Etapa 5 da asma severa eosinofílica, para uso endovenoso a partir de 18 anos.

2017 – Em novembro foi aprovado o anticorpo monoclonal anti-IL-5 benralizumabe para o tratamento de manutenção adicional de pacientes com asma grave com 12 anos ou mais e fenótipo eosinofílico.

2018 – A FDA dos EUA aprovou o dupilumabe como terapia de manutenção de pacientes com asma moderada a grave com 12 anos ou mais de idade com fenótipo eosinofílico ou dependente de corticoide oral.

2021 – A FDA aprovou o tezepelumabe como mais uma droga para tratamento da asma grave. É o primeiro tratamento aprovado para a asma direcionado à Linfopietina Estromal Tímica (TSLP). O tezepelumabe é também o primeiro tratamento para asma grave que não se limita a um fenótipo específico de asma grave.¹³⁸

2023 – Em janeiro a FDA aprovou a liberação da combinação salbutamol e budesonida em doses fixas sob a forma suspensão aerossol pressurizada (spray). É a primeira combinação de um SABA (beta₂-agonista de ação curta) e um corticoide inalatório aprovado com a finalidade para uso conforme necessário (alívio) ou prevenção da broncoconstrição e redução do risco de exacerbações, em pacientes com asma acima de 18 anos.

[Home](#)

Design by Walter Serralheiro

[Anterior <<](#)

[Próximo >>Definição](#)

Referências

- 01.Saavedra-Delgado AM, Cohen SG. Huang-Ti, the yellow emperor and the Nei ching: antiquity's earliest reference to asthma. *Allergy Proc* 1991; 12:197-8.
- 02.Cohen SG. Asthma in antiquity:the Ebers papyrus. *Allergy Proc* 1992; 13:147-54.
- 03.Sakula A. A History of asthma. *J Royal Coll Phys* 1988; 22:36-44.
- 04.Brenner BE. - Where Have We Been? The History of Acute Asthma. In: Brenner BE. Emergency Asthma. New York: Marcel Dekker; 1999:1-31.
- 05.Jackson, M. – *Asthma. The Biography*. New York. Oxford University Press; 2009.
- 06.Aretaeus. The extant works of Aretaeus the Cappadocian. Adams F, editor-translator. London: The Sydenham Society; 1861. Ch. XI, pp. 73–75.
- 07.Keeney EL. The history of asthma from Hippocrates to Meltzer. *J. Allergy* 1964;35:215-26.
- 08.Stolkind E. History of bronchial asthma. *Proc Roy Soc Med* 1933; 26:1120-26.
- 09.Marketos SG, Ballas CN. Bronchial asthma in medical literature of Greek antiquity. *J Asthma* 1982; 19:263-9.
- 10.Adams F. The extant works of Aretaeus, the Cappodician London. The Sydenham Society 1856:316--319.
- 11.Adams F. The Seven Books of Paulus Aeginata. London: Sydenham, 1844. Vol.1, pp 475-480.

12. BL Ligon. "Biography: Rhazes: His Career And His Writings." *Semin Pediatr Infect Dis* 2001; 12:266-272.
13. Avicenna. – *The Canon of Medicine*. (al-Qanun Fi'l-ibb). Vol 1. New York, NY: AMS Press; 1973. The English translation of this work is titled *The Canon of Medicine of Avicenna*, translated by O. Cameron Gruner. This 63-page treatise can be found in *Min Mu'allafat Ibn Sina at-Tibbiyya*, edited by Zuhair al-Baba (Aleppo, 1984).
14. Kashkari Y. - *Kunnâsh/Book on Medicine*. Frankfurt, Germany: Frankfurt Institute for the History of Arabic-Islamic Medicine; 1985.
15. Taghizadieh A, Mohammadinasab R, Ghazi-Sha'rbaf J, Safiri S. The first description of asthma due to heart conditions in the history of medicine. *Chest* 2020; 158:461-463. DOI:<https://doi.org/10.1016/j.chest.2020.01.011>
16. Maimonides M. Treatise on asthma. Translated by S. Muntner, In *Medical Writings of Moses Maimonides*, Vol 1. Lippincott, Philadelphia, PA, 1963, 2, 57, 61-74.
17. Corner GW. The Rise of Medicine at Salerno in the Twelfth Century. *Annals of Medical History*, N. S. III (1931), 1-16 (NYAM).
18. Hohenheim PTB von (paracelsus). *Aureoli opera*. Strasbourg:Lazari Zerners, 1603.
19. Herster J, trans Paracelsus: the key of philosophie. London:Valentine Simmes, 1596.
20. Van Helmont JB. *Oriatrike or Physick Refined*. London: L Lloyd; 1662: 356-373.
21. Thomas Willis, *Pharmaceutice rationalis: or, thr Operations of Medicines in Human Bodies*, pt. II (London, 1679), 5; Mike Hawkins, 'Thomas Willis', in Bynum and Bynum (eds.), *Dictionary of Medical Biography*, v. 1309-11.
22. Willis T. Of the convulsive cough and asthma. In: Dring T, Harper C, Leigh F eds. *Practice of Physick*. London: 1684: 92-96.
23. Willis T. *The London practice of physick or the whole practical part of physick contained in the works of Dr Willis (Faithfully made English by Eugenius)*. London: Basset and Crooke, 1685.
24. Floyer JA. *Treatise on Asthma*. London: Richard Wilkins, 1698.
25. Ramazzini B. *De morbis artificum diatriba*. Mutinae: A Capponi. 1700.
26. Laënnec RTH. *Traité de l'auscultation médiate*, Paris:Brosson and Chaudé, 1819 (2nd ed, 1826).
27. Williams CJB. Experiences sur la contractilité des poumons et des bronches. *Gaz Med* (Paris) 1841; 9:517.
28. Longet FA. Recherches expérimentales sur la nature des mouvements intrinsèques du poumon et sur une nouvelle cause de l'emphysème pulmonaire. *C R Acad Sci* (Paris) 1842; 55:500.
29. Volkmann AW. *Nervenphysiologie: Handwörterbuch der Physiologie*, vol 2. Braunschweig: Wagner, 1844.
30. Souza ECC, Goulart AC, et al. O estetoscópio. *Rev Cienc Med - PUCAMP* 1995;4:112-118.
31. Cohen SG. Asthma among the famous. Armand Trousseau (1801-1867), French physician. *Allergy Asthma Proc* 1997; 18:40-2.
32. Thorowgood JC. Notes on asthma: its nature, forms, and treatment. London: J. Cgurchill; 1870: 41-56.
33. Salter HH. *On asthma: its pathology and treatment*. London: J. Churchill; 1860.
34. Jackson M. "Divine stramonium": the rise and fall of smoking for asthma. *Med Hist* 2010; 54:171-94.
35. Williams CJB. *Pathology and diagnosis of diseases of the chest comprising a rational exposition of the physical signs*. London: J. Churchill; 1840:320-331.

- 36.Blackely CH. Hay Fever:Its causes, Treatment, and Effective Prevention Experimental Research. London: Balière Tindall and Cox; 1880.
- 37.Osler, W. – *Bronchial Asthma. Principles and Practive of Medicine*. New York D. Appleton & CO;1892:497-501.
- 38.Comroe, JH. — *Pulmonary and respiratory physiology. V.6 Part II*. Stroudsboug: Dowden, Hutchinson & Ross; 1976.
- 39.Anderson PJ. History of aerosol therapy: liquid nebulization to MDIs to DPIs. *Respir Care* 2005; 50:1139-50.
- 40.Charcot JM, Robin C-P. Observations de leucocythemie. *C R Soc Biol (Paris)* 1856; 5:44.
- 41.Charcot JM, Vulpian EF. Note sur les cristaux particuliers trouvés dans le sang et les visceres d'un sujet leucemique.*Gaz Med (Paris)* 1860; 755-757.
- 42.Leyden E von. Zur Kentniss des Bronchialasthmas. *Virchows Arch Pathol Anat* 1872; 54:324-44.
- 43.Curschmann H. Über die Bedeutung der Leyden'schen Krystalle fur die Lehre von Asthma Bronchiale. *Verh Dtsch Inn Med* 1882; 1:191.
- 44.Curschmann H. Über Bronchiolitis Exsudativa und ihr Verhältnis zum Asthma Nervosum. *Dtsch Arch Klin Med* 1883; 32:1.
- 45.Kossel A. Über eine neue base auf den pflanzenreich. *Berl Dtsch Chem Ges* 1888; 21:2164-67.
- 46.Ehrlich P. Beiträge zur Theorie und Praxis der histologischen Färbung. Dissertation, Leipzig: 1878.
- 47.Rénon L. Deux cas familiaux de tuberculose aspergillaire simple chez des peigneurs de chevaux. *Gaz Hebd Med Chir* 1895;46:542-7.
- 48.Storm van Leeuwen W, Bien Z, Kremer W, Varekamp H. et al. *Ueber die Bedeutung kleinsporiger Aspergillus Arten (Typus Aspergillus fumigatus) für die Aetiologie des Asthma Bronchiale. Zeitschr. ImmunForsh* 1925;44:1-26.
- 49.Solis-Cohen S. The use of adrenal substance in the treatment of acute asthma. *JAMA* 1900;34:1164-66.
- 50.Klebe G. – Drug Research: Yesterday, Today, and Tomorrow. In: Klebe, G. (eds) *Drug Design*. Springer, Berlin, Heidelberg, 2013.
- 51.Michael Hoare. Biography of Heinrich Friedrich Georg Mein (1799-1864). *Australian Dictionary of Biography*, Australian, 1976.
- 52.Brown JH, Taylor P. Muscarinic Receptor Agonists and Antagonists. In: Hardman JG, Limbird LE, Gilman AG, eds. *Goodman and Gilman's The Pharmacological basis of therapeutics*. 10th ed. New York: McGraw-Hill; 2001:155-74.
- 53.*The Suprarenal glands and their active principle, Adrenalin: a description of the medicinal preparations of the suprarenal gland and their physiological and therapeutic properties:supplemented by a series of clinical reports*. Parke, Davis & Company. Detroit, Michigan, 1901.
- 54.Portier P, Richet CH. De l'action anaphylactique de certain venins. *C R Soc Biol* 1902; 54:170-2.
- 55.Bullowa JGM, Kaplan DM. On the hypodermatic use of adrenalin chloride in the treatment of asthmatic attacks. *Med News* 1903;83:787-90.
- 56.Wolf-Eisner A. Das Heufieber: sein Wesen und seine Bechandlung. Munich: JF Lehman; 1906.
- 57.Peumery, JJ. – *Histoire Illustrée de L'Asthme: De l'antiquité à nos jours*. 1^{ère} ed; Paris: Les Editions Roger Dacosta; 1984.
- 58.Silverstein, AM. - *A History of Immunology* . 1st edition. New York: Academic Press; 1989.
- 59.Shulman, ST. Clemens von Pirquet: a remarkable life and Clareer *JPIDS* 2017; 6:376–79.
- 60.Windaus A, Vogt K. Synthese des imidazolyläthylamins. *Berl Dtsch Chem Ges* 1907; 40:3691-5.
- 61.Dale HH, Laidlaw P. The physiological function of beta-iminoazolylethylamine. *J Physiol* 1910; 41:318-44.

62. Dessauer P. Euphyllin, ein neues diuretikum. *Ther Mon* 1908; 22:401.
63. Ellis AG. The pathologic anatomy of bronchial asthma. *Am J Med Sci* 1908; 136:407-10.
64. Vacuum Cleaner History. James M. Spangler Biography. Disponível em: <http://www.vacuumcleanerhistory.com/vacuum-cleaner-inventors/james-m-spangler>
65. Melland B. The treatment of spasmodic asthma by the hypodermic injection of adrenalin. *Lancet* 1910; i:1407-1411.
66. Meltzer SJ. Bronchial asthma as a phenomenon of anaphylaxis. *JAMA* 1910; 55:1021-24.
67. Arthur G. Epinephrine: a short history. *Lancet Respir Med* 2015; 3:350-51.
68. Noon L. Prophylactic inoculation against hayfever. *Lancet* 1911; 1:572-73.
69. Cooke RA. Asthma. In: Musser JH. ed *Internal Medicine, Theory and Practice*. Philadelphia: Lea & Febiger; 1932:994.
70. Walker IC. A clinical study of 400 patients with bronchial asthma. *Boston Med Surg J* 1918; 179:288-93.
71. Ramirez MA. Horse asthma following blood transfusion. *JAMA* 1919; 73:984-85.
72. Prausnitz C, Kustner H. Studien über die Ueberempfindlichkeit. *Zbl Bkt* 1921; 86:160-9.
73. Alexander H, Paddock R. "Bronchial asthma: response to pilocarpine and epinephrine". *Arch Int Med* 1921; 27:184-191.
74. Huber HL, Koessler KK. The pathology of bronchial asthma. *Arch Intern Med* 1922; 30:689-760.
75. Hirsch S. Klinischer und experimenteller Beitrag zur Krampf-flösenden Wirkung der Purin Derivate. *Klin Wochenschr* 1922; 1:615-18.
76. May CD. History of the introduction of theophylline into the treatment of asthma. *Clin Allergy* 1974; 4:211-17.
77. Coca AF, Cooke RA. On the classification of the phenomena of hypersensitiveness. A Study of atopic reagines. *J Immunol* 1923; 8:163-182.
78. Chen KK, Schmidt CF. The action of ephedrine: the active principle of the Chinese drug Ma Huang. *J Pharmacol Exp Ther* 1925; 24:339-57.
79. Storm van Leeuwen w. pathognomonische Bedeutung der Ueber Empfindlichkeit gegen Aspirin bei Asthmaticer. *Munch Med Wochenschr* 1928; 37:1588-90.
80. Dekker H. Asthma und Milben. *Munch Med Wochenschr* 1928; 75:515-6.
81. Camps PWL. A note on the inhalation treatment of asthma. *Guy's Hosp Rep* 1929; 79:496-8
82. MacDonald IG. The local and constitutional pathology of bronchial asthma. *Ann Intern Med* 1933; 6:253-77.
83. Stevens FA. A comparison of pulmonary and dermal sensitivity to inhaled substances. *J Allergy* 1934; 5:285-7.
84. Kendall EC. A physiologic and chemical investigation of the suprarenal cortex. *J Biol Chem* 1936; 114: 57.
85. Hermann G, Aynesworth MB, Matin J. Successful treatment of persistent extreme dyspnea "status asthmaticus". Use of theophylline ethylene diamine (aminophylline, U.S.P.) intravenously. *J Lab Clin Med* 1938; 23:135.
86. Bovet D. Introduction to antihistamine agents and Antergan derivatives. *Ann N Y Acad Sci* 1950; 1089-1126.
87. Ganellin CR, Persons ME, eds. *Pharmacology of Histamine Receptor*. PSG, Bristol, MA, 1982.
88. Feldberg W, Kellaway CH. Liberation of histamine and formation of lyscithin-like substances by cobra venom. *J Physiol* 1938; 94:187-226.

- 89.Molecular Biology. Stanford Encyclopedia of Philosophy. Disponível na internet: <https://plato.stanford.edu/entries/molecular-biology/>. Acesso em: 20 de abril de 2020.
- 90.Konzett H. Neue broncholytisch hochwirksame körper der adrenalinreihe. *N S Arch Exp Pathol Pharmacol* 1940; 197:27-40.
- 91.Dautrebande L, Philpott R. Crise d'asthma expérimental par aérosols de carbaminoylcholine chez l'homme traité par dispersat de phenylaminopropane. *Presse Med* 1941; 49:942-46.
- 92.Curry JJ. The action of histamine on the respiratory tract in normal and asthmatic subjects. *J Clin Invest* 1946; 25:785-91.
- 93.Ahlquist RP. A study of adrenotropic receptors. *Am J Physiol* 1948; 153:586-600.
- 94.Bordley JE, Carey RA, Harvey AM, et al. Preliminary observations on the effect of adrenocorticotrophic hormone (ACTH) in allergic disease. *Bull Johns Hopkins Hosp* 1949; 85:396-98.
- 95.Rackemann FM. Allergy-histamine and ACTH: a review of the literature from august 1948 to september 1950. *Arch Intern Med* 1951; 87:598621.
- 96.Carryer HM, Koelsche GA, Prickman LE, Maytum CK, Lake CF, Williams HL. Effects of cortisone on bronchial asthma and hay fever occurring in subjects sensitive to ragweed pollen. *J Allergy* 1950;21:282-7.
- 97.Gelfand ML. Administration of cortisone by the aerosol method in the treatment of bronchial asthma. *New Engl J Med* 1951;245:293-94.
- 98.Hinson KRW, Moon A, Plummer NS. Broncho-pulmonary aspergillosis: a review and a report of eight new cases. *Thorax* 1952; 7:317-33.
- 99.Herzog HL, Nobile A, Tolksdorf S et al. New anti-arthritic steroids. *Science* 1955; 121:176.
- 100.Barach AL, Bickerman HA, Beck GJ. Clinical and physiological studies on the use of maticortandracin in respiratory disease. *Dis Chest* 1955; 27:515-527.
- 101.Freedman T. Medihaler therapy for bronchial asthma: a new type of aerosol therapy. *Postgrad Med* 1956; 20:667-73.
- 102.Isaacs A, Lindenmann J. Virus interference I. The interferon. *Proc Roy Soc B* 1957; 147:258-67.
- 103.Franklin W, Lowell F, Michelson AL, Schiller IW. Aerosolized steroids in bronchial asthma. *J Allergy* 1958;29:214-21.
- 104.Spiro SG. Clinical trials in lung cancer: nihilism versus enthusiasm. *Thorax* 1997; 52: 598-604.
- 105.Brocklehurst WE. The release of histamine and formation of a slow reacting substance (SRS-A) during anaphylactic shock. *J Physiol* 1960; 151:416-35.
- 106.Gowans JL. The recirculation of lymphocytes from blood to lymph in the rat. *J Physiol* 1959; 146:54.
- 107.Wright BM, McKerrow CB. Maximum forced expiratory flow rate as a measure of ventilatory capacity. *Br Med J* 1959; 21:1041.
- 108.Gell PGH, Coombs RRA. – The classification of allergic reactions underlying disease. In: R.R.A. Coombs, Gell P.G.H. (Eds.). *Clinical Aspects of Immunology*, Oxford;Blackwell, 1963.
- 109.Bergstoem S, Danielsson H, Samuelsson B. The enzymatic formation of prostaglandina E2 from arachidonic acid prostaglandins and related factors 32. *Biochim Biophys Acta* 1964 15; 90:207-10.
- 110.Ishizaka K, Ishizaka T et al. Blocking of Pausnitz-Kustner sensitisation with reagin by normal b2A-globulin. *J Allergy* 1963; 34:395-403.
- 111.Johanson SGO, Brnnich H. Immunological studies of an atypical (myeloma) immunoglobulin. *Immunology* 1967; 13:381-94
- 112.Stanworth DR. Immediatehypersensitivity. London: North Hollan Publishing Company; 1973.

113. David JR. Delayed hypersensitivity in vitro: its mediation by cell-free substances formed by lymphoid cell-antigen interaction. *Proc Natl Acad Sci USA* 1966; 56:72-77.
114. Altounyan REC. Inhibition of experimental asthma by a new compound - disodium cromoglycate "Intal" (Abstract). *Acta Allerg* 1967; 22:477.
115. Lands AM, Arnold A, McAuliff JP et al. Differentiation of receptor systems activated by sympathomimetic amines. *Nature* 1967; 214:597-8.
116. Voorhorst R, Spijksma FTM, Varekamp K, Lenpen MJ, Lykema AW. The house dust mite (*Dermatophagoides pteronyssinus*) and the allergens it produces. *J Allergy* 1967; 39:325-29.
117. Cullum, V.A., Farmer, J.B., Jack, D. & Levy, G.P. Salbutamol: a new, selective beta-adrenoceptive receptor stimulant. *Br. J. Pharmacol* 1969; 35:141-151.
118. Dumonde DC, Wolstencroft RA, Panayi G, Matthew M, Morley J, Howson WT. Lymphokines: non-antibody mediators of cellular immunity generated by lymphocyte activation. *Nature* 1969; 224:38-42.
119. Cohen S, Bigazzi PE, Yoshida T. Similarities of T cell function in cell-mediated immunity and antibody production. *Cell Immunol* 1974; 12:150-9.
120. Brown HM, Storey G, George WHS. Beclomethasone dipropionate. A new steroid aerosol for the treatment of allergic asthma. *Br Med J* 1972; 1:585-90.
121. Carswell EA, Old LJ, Kassel RL, Green S, Fiore N, Williamson G. An endotoxin induced serum factor that causes necrosis of tumors. *Proc Natl Acad Sci USA* 1975; 72:3666-70.
122. Borgeat P, Hamberg M, Samuelsson B. Transformation of arachidonic acid and homo- γ -linolenic acid by rabbit polymorphonuclear leukocytes. Monohydroxyacids from novel lipooxygenases. *J Biol Chem* 1977; 252:8772.
123. Borgeat P, Samuelsson B. Transformation of arachidonic acid by rabbit polymorphonuclear leukocytes. Formation of a novel dihydroxy eicosanoic acid. *J Biol Chem* 1979; 254:2643-646.
124. Chapman MD, Platts-Mills TA. Purification and characterization of the major allergen from *Dermatophagoides pteronyssinus*-antigen P1. *J Immunol* 1980; 125:587-92.
125. Tepper RI, Coffman RL, Leder P. An eosinophil-dependent mechanism for the antitumor effect of interleukin-4. *Science*, 1992; 257:548-51.
126. Brooks SM, Weiss MA, Bernstein I.L. Reactive airways dysfunction syndrome (RADS). Persistent asthma syndrome after high-level irritant exposures. *Chest* 1985; 88:376-384.
127. Sanderson CJ, Warren DJ, Strath M. Identification of a lymphokine that stimulates eosinophil differentiation in vitro. Its relationship to interleukin 3, and functional properties of eosinophils produced in cultures. *J Exp Med* 1985; 162:60.
128. Mosmann TR, Cherwinski H, Bond MW, Giedlin MA, Coffman RL. Two types of murine helper T cell clones. *J Immunol* 1986; 136:2348-57.
129. UN. The Montreal Protocol on Substances that Deplete the Ozone Layer. Disponível em: <https://ozone.unep.org/treaties/montreal-protocol?q=treaties&q=treaties/montreal-protocol#nolink>
130. Strachan DP. Hay fever, hygiene, and household size. *BMJ*; 1989; 299:1259-60.
131. Azzawi M, Bradley B, Jeffery PK, Frew AJ, Wardlaw AJ, Knowles G, Assoufi B, Collins JV, Durham S, Kay AB. Identification of activated T lymphocytes and eosinophils in bronchial biopsies in stable atopic asthma. *Am Rev Respir Dis* 1990; 142:1407-13.
132. Griffiths-Johnson DA et al. The chemokine, Eotaxin, activates guinea-pig eosinophils in vitro and causes their accumulation into the lung in vivo. *Biochem Biophys Res Commun* 1993; 197:1167-72.
133. Jose PJ, Griffiths-Johnson DA, Collins PD, Walsh DT, Moqbel R, Totty NF, Truong O, Hsuan JJ, Williams TJ. Eotaxin: a potent eosinophil

chemoattractant cytokine detected in a guinea pig model of allergic airways inflammation. *J Exp Med* 1994; 179:881-7.

134.Simon HU. Role for delayed eosinophil apoptosis in eosinophilia associated with allergy and asthma. *ACI International* 1998;10(6):185-87.

135.Lynch KR, O'Neill GP, Liu Q, Im DS, Sawyer N, Metters KM, Coulombe N, Abramovitz M, Figueroa DJ, Zeng Z, Connolly BM, Bai C, Austin CP, Chateaneuf A, Stocco R, Greig GM, Kargman S, Hooks SB, Hosfield E, Williams DL, Ford-Hutchinson AW, Caskey CT, Evans JF. Characterization of the human cysteinyl leukotriene CysLT1 receptor. *Nature* 1999; 399:789.

136.Beasley R, Clayton T, Crane J, von Mutius E, Lai CK, Montefort S, Stewart A; ISAAC Phase Three Study Group. Association between paracetamol use in infancy and childhood, and risk of asthma, rhinoconjunctivitis, and eczema in children aged 6-7 years: analysis from Phase Three of the ISAAC programme. *Lancet* 2008 Sep 20;372(9643):1039-48.

137.Woodruff PG, Modrek B, Choy DF, Jia G, Abbas AR, Ellwanger A, Koth LL, Arron JR, Fahy JV. T-helper type 2-driven inflammation defines major subphenotypes of asthma. *Am J Respir Crit Care Med* 2009; 180:388-95.

138.FDA approves maintenance treatment for severe asthma. U.S. Food & Drug Administration. Disponível em: <https://www.fda.gov/drugs/news-events-human-drugs/fda-approves-maintenance-treatment-severe-asthma> Acesso em: 26 de dezembro de 2021.

[Anterior <<](#)

[Home](#)

Design by Walter Serralheiro

[Próximo >>Definição](#)