

LABORATÓRIO DE EDUCAÇÃO PROFISSIONAL EM TÉCNICAS
LABORATORIAIS EM SAÚDE
ESCOLA POLITÉCNICA DE SAÚDE JOAQUIM VENANCIO
FUNDAÇÃO OSWALDO CRUZ

Suellen Bento da Silva

A RESPOSTA IMUNE NO PROCESSO ALÉRGICO DA ASMA E SUAS
CONSEQUÊNCIAS

Rio de Janeiro
2013

Suellen Bento da Silva

A RESPOSTA IMUNE NO PROCESSO ALÉRGICO DA ASMA E SUAS
CONSEQUÊNCIAS

Trabalho de Conclusão de Curso
apresentado à Escola Politécnica de
Saúde Joaquim Venâncio como requisito
parcial para aprovação no curso técnico
de nível médio em saúde com
habilitação em Análises Clínicas.

Orientador: Daniel Santos Souza

Co-orientadores: Flávia Coelho Ribeiro
Mendonça

Flávio Henrique Marcolino da Paixão

Rio de Janeiro

2013

Suellen Bento da Silva

A RESPOSTA IMUNE NO PROCESSO ALÉRGICO DA ASMA E SUAS
CONSEQUÊNCIAS

Trabalho de Conclusão de Curso
apresentado à Escola Politécnica de
Saúde Joaquim Venâncio como requisito
parcial para aprovação no curso técnico
de nível médio em saúde com
habilitação em Análises Clínicas.

Aprovado em ____/____/____

BANCA EXAMINADORA

Mestre Daniel Santos Souza – EPSJV

Doutora Flávia Coelho Ribeiro Mendonça – EPSJV

Mestre Flávio Henrique Marcolino da Paixão - EPSJV

AGRADECIMENTOS

Agradeço a Deus, por me sustentar, direcionar e fortalecer no processo de construção deste trabalho; por abençoar este projeto e me dar à oportunidade de ajudar a outras pessoas através deste tema.

Agradeço aos meus pais, que mesmo através de situações difíceis, conseguiram me ensinar lições importantes para a vida.

Agradeço aos meus orientadores, Flávia, Daniel, Flávio, pelo zelo com que me ajudaram a desenvolver este projeto e compreensão com que me direcionaram durante todo este grande processo.

Agradeço aos meus professores, pelo carinho com que me orientaram ante as escolhas que precisei fazer, por me ensinarem com tanto amor e dedicação, não somente a nível acadêmico, mas para toda a vida.

Agradeço ao meu amigo Matheus e sua mãe Adriana, pelo grande apoio e pelos preciosos conselhos.

Agradeço de forma geral a todos que me apoiaram para chegar até aqui, mesmo com um simples sorriso ou um Bom dia! Vocês foram e sempre serão importantes na minha caminhada.

RESUMO

A asma é considerada doença global, que não está relacionada a fatores sociais, políticos ou econômicos e vem crescendo gradativamente em todo o mundo, apresentando crescente número de mortalidade, principalmente entre crianças e jovens adultos. Esta patologia consiste em uma doença respiratória crônica, em que ocorre uma resposta exacerbada do sistema imunológico a um agente (patogênico ou não) e também por infecção viral, ar frio, exercícios físicos ou poluentes presentes no ar, o qual é denominado alérgeno; em função deste tipo de resposta ocorre uma inflamação crônica das vias aéreas causando diversos sintomas dentre os quais se destacam: recorrentes crises de chiado no peito (sibilância), aperto no peito, falta de ar (dispneia), e tosse constante no início e no fim do dia. Os sintomas são ‘aliviados’ com auxílio de fármacos, e por isso o estudo desta patologia tem sido alvo para a indústria farmacêutica, uma vez que a doença pode acometer indivíduos de qualquer nível social e o tratamento consiste em parte na administração de medicamentos. Embora passível de tratamento (que se segue de acordo com a gravidade da doença), esta patologia pode levar a morte em ataques severos; o tratamento com medicamentos (que consiste em uma parcela do tratamento, embora a mais enfatizada) tem por objetivo controlar possíveis crises por determinado período de tempo e a redução da inflamação crônica das vias aéreas. O tratamento, porém, também consiste na manutenção do estado de controle, evitando-se que o indivíduo afetado exponha-se aos fatores que possam desencadear uma crise, o uso correto dos medicamentos (os quais devem ser utilizados na menor dose possível) e o constante acompanhamento médico e a realização dos exames que venham a ser solicitados por este. Ao longo do tempo, a doença pode gerar danos irreversíveis as vias respiratórias; o indivíduo asmático pode levar uma “vida normal”, desde que siga ao tratamento corretamente. Contudo o convívio social deste pode se alterado, em consequência dos agravos e limitações decorrentes da asma, podendo destacar-se a prática de atividades físicas, o sono e até mesmo a função no mercado de trabalho, trazendo com isso determinadas dificuldades de inserção do indivíduo no meio social e na entrada no mercado de trabalho.

Palavras-chave: Sistema imunológico. Asma.

LISTA DE FIGURAS

Figura 1: Resposta imunológica na asma	12
Figura 2: Consequências da asma	13
Figura 3: Fatores relacionados ao desenvolvimento desta patologia	16
Figura 4: Prevalência de asma no mundo	17
Figura 5: A influência do fumo na asma	21
Figura 6: Tipos de leucócitos/glóbulos brancos: características e funções.....	25
Figura 7: Reações de hipersensibilidade	29
Figura 8: Resposta alérgica mediada por IgE	32
Figura 9: Tipos de desenvolvimento da hipersensibilidade tipo I	33

LISTA DE QUADROS

Quadro 1 : Fatores de risco para a morte por asma	22
Quadro 2: Fatores de risco para internamento por asma	23
Quadro 3: Patologias analisadas no diagnóstico diferencial da asma	49
Quadro 4: Classificação da gravidade na asma	51
Quadro 5: Níveis de controle da asma	52-53
Quadro 6: Possível forma de estruturação do plano de tratamento.....	53

LISTA DE ABREVIATURAS

Ag- Antígeno

CD4- subgrupo de células T citotóxicas

CD8- subgrupo de células T auxiliares

CSF- fator estimulante de colônias

CVF- capacidade vital forçada

ECRHS- The European Community Respiration Health Survey (Comunidade Europeia de Saúde Respiratória)

Fab- fragmento de ligação ao antígeno

Fc- fragmento cristalizável

Fc ϵ RI- receptor Fc ϵ tipo I

Fc ϵ RII- receptor Fc ϵ tipo II

GM-CSF- fator estimulante de colônias de granulócitos-monócitos

IgA- imunoglobulina de isotipo A

IgD- imunoglobulina de isotipo D

IgE- imunoglobulina de isotipo E

IgG- imunoglobulina de isotipo G

IgM- imunoglobulina de isotipo M

IL- interleucina

IFNs- interferons

ISAAC- International Study of Asthma and Allergies in Childhood (Estudo Internacional de Asma e alergias na Infância)

LTC₄- leucotrieno C₄

LTD₄- leucotrieno D₄

LTE₄- leucotrieno D₄

MHC- complexo principal de histocompatibilidade

OMS- Organização Mundial da Saúde

PAF- fator ativador de plaquetas

PGD₂- prostaglandina D₂

PFE - pico de fluxo expiratório

TGF β- fator β de transformação do crescimento

T_H - relacionado às células T *helper* tipo 1

T_H2- relacionado às células T *helper* tipo 2

TNF- fator de necrose tumoral

VEF₁- volume expiratório forçado

SUMÁRIO

1 INTRODUÇÃO	10
1.1 OBJETIVOS	13
1.1.1 Objetivo Geral	13
1.1.2 Objetivos Específicos	14
1.2 JUSTIFICATIVA	14
1.3 METODOLOGIA E ESTRUTURA DO TRABALHO.....	14
2 ASMA ALÉRGICA	15
2.1 ASMA:DEFINIÇÃO E CARACTERÍSTICAS.....	15
2.1.1 Panorama Mundial e Nacional.....	16
2.1.2 Epidemiologia.....	17
3 FISIOPATOLOGIA DA ASMA	24
3.1 HIPERSENSIBILIDADE TIPO I.....	24
3.2 RESPOSTA IMUNOLÓGIA.....	38
4 DIAGNÓSTICO,CONTROLE E TRATAMENTO DA ASMA	43
4.1 DIAGNÓSTICO.....	43
4.1.1 Diagnóstico clínico.....	43
4.1.2 Diagnóstico Funcional.....	45
4.1.3 Diagnóstico da alergia.....	46
4.1.4 Diagnóstico diferencial.....	47
4.2 CLASSIFICAÇÃO DA GRAVIDADE.....	49
4.3 CONTROLE.....	51

4.4 TRATAMENTO.....	52
4.4.1 Tratamento de manutenção.....	52
4.4.2 Tratamento farmacológico	54
5 CONCLUSÃO.....	57
REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS.....	58

1 INTRODUÇÃO

A asma consiste em uma doença respiratória que vem crescendo mundialmente nos últimos anos. Somente no Brasil ocorrem cerca de 350.000 internações por ano, sendo então considerada uma das maiores causas de hospitalização, atingindo principalmente crianças e adultos jovens; os gastos do Sistema Único de Saúde (SUS) aumentam gradativamente com a doença chegando a aproximadamente 76 milhões de reais. Recentes estudos comprovam que a mortalidade por esta patologia é baixa, mas crescente o que leva a larga ampliação dos estudos (STIRBULOV, BERND, SOLÉ; 2006).

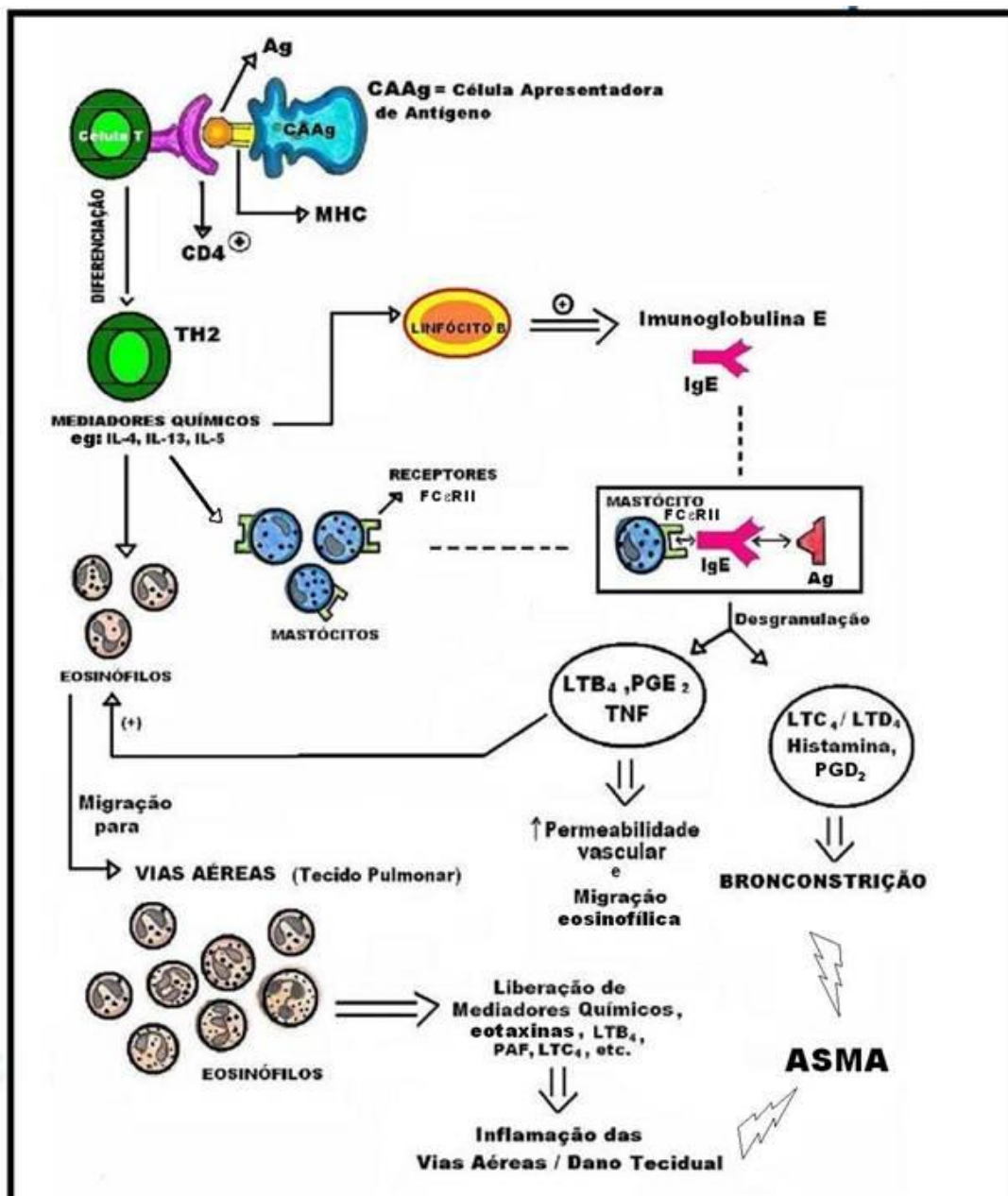
A asma é uma doença respiratória crônica, em que ocorre uma resposta exacerbada do sistema imunológico a um agente patogênico ou não (p.ex. infecção viral, ar frio, exercícios físicos ou poluentes presentes no ar) (ROSEN, GEHA; 2002), o qual é denominado alérgeno. Os sintomas são: recorrentes crises de chiado no peito (sibilância), aperto no peito, falta de ar (dispnéia) e tosse constante no início e no fim do dia. Seguindo o estudo com base na fisiopatologia da asma, podemos perceber uma característica fundamental: a inflamação brônquica (STIRBULOV, BERND, SOLÉ; 2006).

A inflamação é causada por uma resposta imune que acontece de maneira exacerbada, com a liberação de citocinas, quimiocinas, enzimas, mediadores tóxicos e lipídicos e o recrutamento das células da circulação para o local, gerando o aumento da secreção de muco e a contração do músculo liso causando obstrução das vias aéreas. Esta etapa representa resposta aguda no processo alérgico associado à asma, que pode levar a uma resposta crônica a qual é mediada por linfócitos do polo T_H2 (ROITT, BROSTOFF, MALE; 2003).

Quando um indivíduo é exposto primeiramente ao alérgeno, ocorre indução à produção de anticorpos do tipo IgE antialérgeno, estimulados pela produção de IL-4 por linfócitos T_H2 , os anticorpos então unem-se aos mastócitos através de receptores Fc específicos, gerando uma reação cruzada. Na segunda exposição ao mesmo alérgeno, os mastócitos são ativados. A ativação consiste na liberação dos grânulos de histamina e heparina e de outros mediadores que geram a contração do músculo liso das vias aéreas e sua inflamação, resultando em uma resposta aguda com o recrutamento de mais células brancas para atuarem no processo inflamatório. Estas secretam mais citocinas, que

aumentam o estímulo ao recrutamento e degranulação de mastócitos, que promovem a uma lesão tecidual intensa e forte recrutamento de outras células inflamatórias, que levam a inflamação crônica das vias aéreas, podendo originar danos irreversíveis ao local (TODO-BOM, PINTO; 2006). A inflamação das vias aéreas na asma ocasiona o aumento da hipersensibilidade destas ao alérgeno e também a agentes desconhecidos (ROSEN, GEHA; 2002). A figura 1 ilustra de forma simples este processo complexo, que será mais profundamente abordado no capítulo 3.

Figura 1: Resposta imunológica na asma

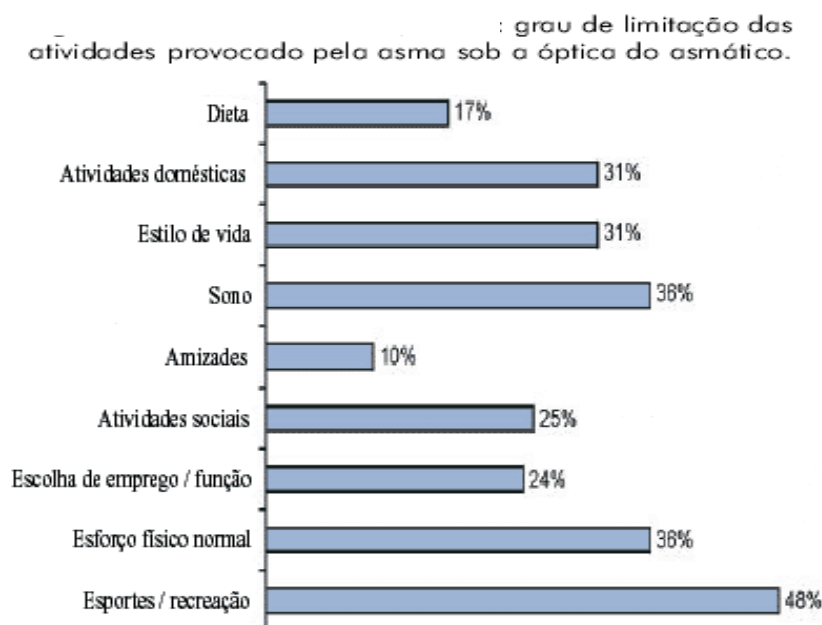


Embora passível de tratamento (que se segue de acordo com a gravidade da doença), esta patologia pode levar a morte em ataques severos; o tratamento com medicamentos tem por objetivo controlar possíveis crises por determinado período de tempo e a redução da inflamação; apesar de ocorrerem constantemente reações adversas aos medicamentos, à interação destes com outros fármacos e para alguns a dificuldade de adquiri-los, devido ao preço elevado e a constante necessidade de uso.

Os principais grupos de medicamentos empregados são os corticosteroides, os β -agonistas de curta e de longa duração e em alguns casos anti-histamínicos (ROSEN, GEHA; 2002). O tratamento, contudo, também consiste na manutenção do estado de controle, evitando-se que o indivíduo afetado exponha-se aos fatores que possam desencadear uma crise, o uso correto dos medicamentos (os quais devem ser utilizados na menor terapêutica dose possível, sob prescrição médica) e o constante acompanhamento médico, com realização dos exames específicos que venham a ser solicitados pelo mesmo.

O indivíduo asmático pode levar uma vida normal, desde que siga ao tratamento corretamente, entretanto, o convívio social deste pode se alterado, em consequência dos agravos e limitações decorrentes da asma, podendo destacar-se a prática de atividades físicas, o sono e até mesmo a função no mercado de trabalho, conforme mostra a figura 2.

Figura 2:Consequências da asma



Fonte: Adaptado de http://scielo.iec.pa.gov.br/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0103-460X2004000100006&lng=pt

1.1. OBJETIVOS

1.1.1. Objetivo Geral:

Compreender a resposta imune no processo alérgico da asma e suas consequências.

1.1.2. Objetivos Específicos

- Compreender a hipersensibilidade tipo 1 exemplificando os tipos de alérgenos mais comuns;
- Estudar a resposta imune no processo alérgico;
- Compreender a ação do sistema imune na asma;
- Estudar a fisiopatologia da asma;
- Verificar as limitações causadas pela asma na vida diária do indivíduo.

1.2. JUSTIFICATIVA

Esta monografia teve por objetivo maior contribuir para compreensão da asma e como esta pode gerar danos ao organismo; a importância do tratamento adequado e as consequências desta patologia para a vida social do indivíduo portador.

1.3. METODOLOGIA E ESTRUTURA DO TRABALHO

A metodologia deste trabalho baseia-se em levantamentos bibliográficos sobre o tema proposto em dissertações, teses e artigos científicos publicados em revistas indexadas, sítios eletrônicos acadêmicos e consulta de literatura específica. Sendo organizado em quatro capítulos, afim de melhor esclarecer e abordar o tema proposto:

- Capítulo I: Asma alérgica;
- Capítulo II: A fisiopatologia da asma;
- Capítulo III: Diagnóstico, controle e tratamento da asma.

2. ASMA ALÉRGICA:

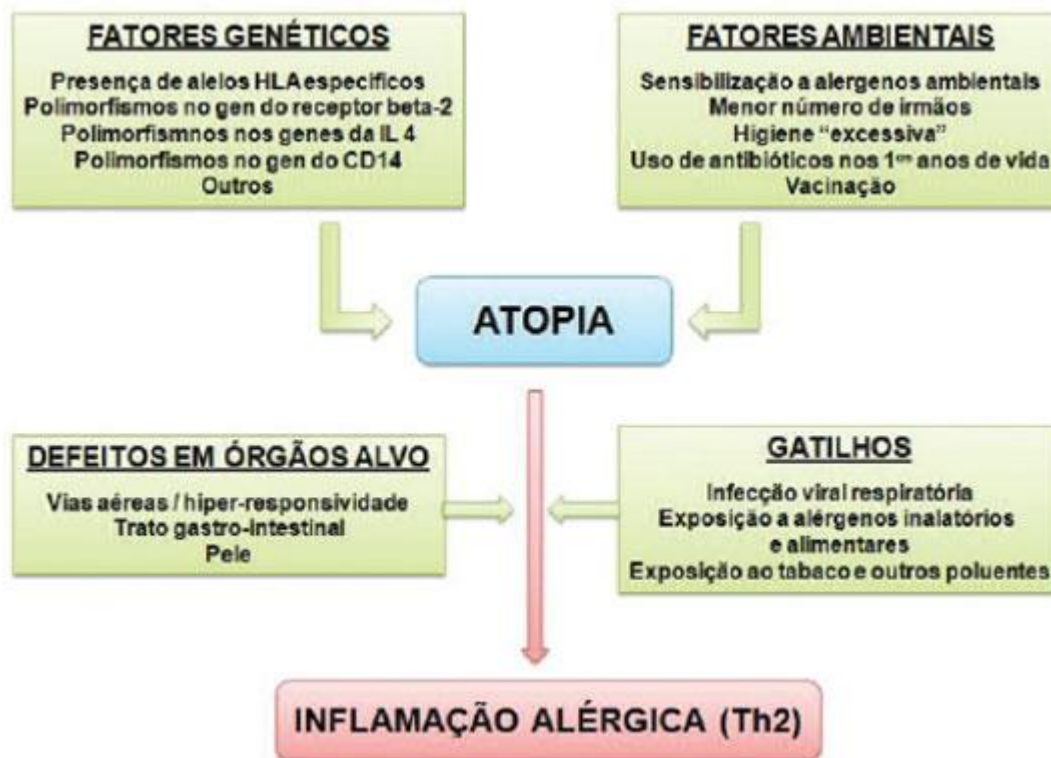
2.1. ASMA: Definição e características

A asma é uma doença crônica com inflamação das vias aéreas, que tem origem em uma resposta exacerbada do sistema imunológico a um determinado alérgeno; esta patologia do sistema respiratório é comumente conhecida pelo ligeiro desconforto respiratório, as limitações físicas decorrentes e a gradual a redução da qualidade de vida (FERNANDES; 2009). A inflamação ocasiona uma ligeira obstrução das vias aéreas (em decorrência do aumento da produção de muco e contração do músculo liso presente nas cavidades respiratórias), impedindo o fluxo normal de entrada e saída de ar dos pulmões, levando ao quadro de dispneia (falta de ar) e sibilância (chiado no peito); a tosse é um dos sintomas predominantes, ocorrendo principalmente à noite e no início da manhã e pode ser considerado como um meio para forçar a eliminação do excesso de muco presente nas vias aéreas.

A causa da asma é desconhecida, embora haja uma diversidade de estudos sobre o assunto; pode relacionar-se a fatores genéticos, ambientais (exposição à alérgenos e elementos irritantes) ou individuais, como o estresse emocional, que interferem no desenvolvimento da doença. A asma é uma doença que tem seu desenvolvimento ligado a diversos fatores, dentre eles os genéticos e ambientais; todavia não somente influi o genótipo do indivíduo, mas também de sua interação com ambiente (fenótipo), que somado à exposição a outros fatores externos, são importantes contribuintes para o desenvolvimento da doença. A predisposição genética somada a exposição a certos fatores, gera o que denominamos de atopia; em indivíduos atópicos que encontram-se diante de alérgenos primeiramente conhecidos e que apresentam defeitos morfológicos e/ou fisiológicos em órgãos envolvidos pode resultar em uma resposta mediada por linfócitos T_H2 (figura 3). O crescimento em número de casos dessa patologia encontra-

se fortemente relacionado com outras doenças alérgicas, demonstrando que o desenvolvimento da patologia não compreende apenas a fatores genéticos, e deve-se considerar que o ambiente pode ser um dos principais fatores de influência, pois inclui o estilo de vida dos indivíduos afetados. Estes fatores podem ser descritos resumidamente da figura 3.

Figura 3: Fatores relacionados ao desenvolvimento desta patologia:



Adaptado de New Eng J.Med2001

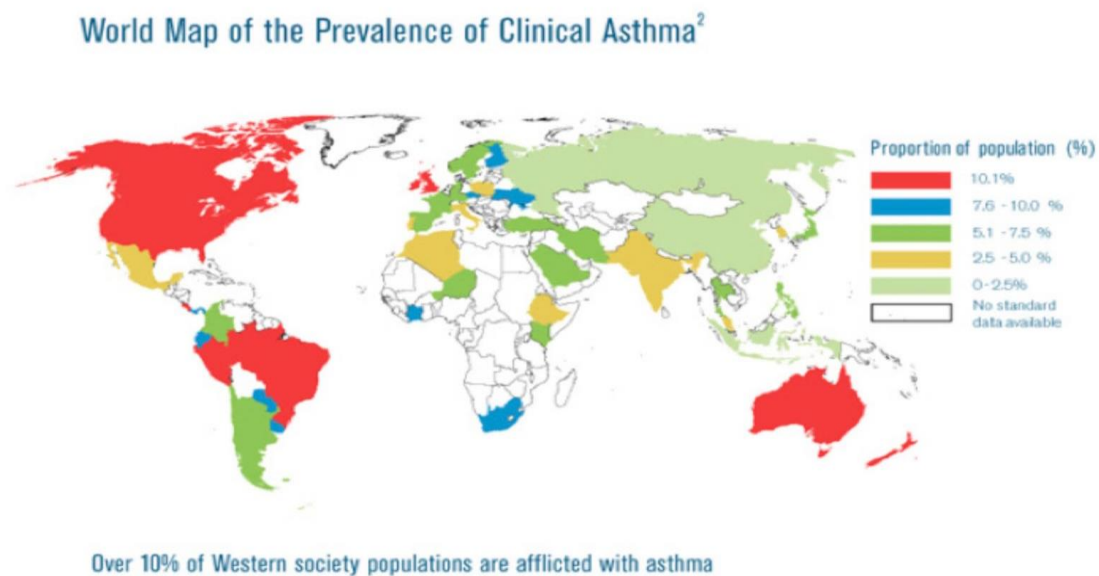
Fonte: http://revista.hupe.uerj.br/detalhe_artigo.asp?id=200

2.1.1. Panorama Mundial e Nacional:

A asma consiste em uma doença respiratória que vem crescendo mundialmente nos últimos anos, segundo estimativas aproximadamente 300 milhões de indivíduos têm asma no mundo (GASPAR, ALMEIDA, NUNES; 2006). Somente no Brasil ocorrem cerca de 350.000 internações por ano, estando entre uma das maiores causas de hospitalização, atingindo principalmente crianças e adultos jovens. Os gastos do Sistema Único de Saúde (SUS) aumentam gradativamente com a doença, chegando a aproximadamente 76 milhões de reais. Apesar de recentes estudos comprovarem que

mortalidade que por esta patologia seja baixa, demonstra-se que esta é crescente, justificando a larga ampliação dos estudos (STIRBULOV, BERND, SOLÉ; 2006). Estudos mostram que a asma está entre a causa de maiores gastos com a saúde, a estimativa é de que o custo de vida dos asmáticos ultrapasse o da população normal em cerca de quatro vezes; os custos podem ser diretos (p.ex.consultas médicas, uso do serviço de emergência, internações, dentre outras formas de tratamento) ou indiretos que compreendem aos custos sociais (p.ex. faltas ao trabalho do próprio doente ou do responsável por este, despesas com incapacidades temporárias, aposentadorias e óbito); os destacam-se não quantificáveis tais como, a diminuição da qualidade de vida, que representa o de maior impacto (GASPAR, ALMEIDA, NUNES; 2006).

Figura 4: Prevalência de asma no mundo



Interleukin-9 Is Required for Allergic Airway Inflammation Mediated by the Cytokine TSLP. *Immunity*, 2: 360-372, January 2013.

Fonte: http://blogdasbi.blogspot.com.br/2013_02_01_archive.html

2.1.2. Epidemiologia:

A epidemiologia pode ser entendida como o conjunto de fatores determinantes quanto à distribuição da doença em certa população, utilizando-se da coleta de dados, a mesma por meio de métodos específicos auxilia na caracterização, terapêutica e

prevenção de muitas doenças, permitindo inclusive o controle destas (GASPAR, ALMEIDA, NUNES; 2006).

Os estudos epidemiológicos são fundamentais no desenvolvimento de pesquisas sobre esta patologia, demonstrando a maneira como esta se comporta e desenvolve-se em indivíduos de uma única população ou de regiões diferentes dentro de um mesmo país. Os principais dados utilizados são a incidência (número de casos novos em uma determinada população em certo período de tempo) e a prevalência (fração populacional que apresenta a característica estudada em determinado período de tempo), sendo o primeiro, o mais indicado e o último o mais utilizado (MOTA-FRANCO, GURGEL, SOLÉ; 2006).

Com relação à epidemiologia da asma, pode-se afirmar que esta é uma das doenças crônicas mais frequentes, com cerca de 300 milhões de doentes no mundo, já existindo entre os estudos uma projeção de aumento, com a soma de mais 100 milhões de asmáticos em todo o globo para 2025 (GASPAR, ALMEIDA, NUNES; 2006).

A asma no que compreende ao aspecto mundial tem sido considerada um grave problema de saúde pública nos dias atuais; esta doença pode afetar indivíduos de diferentes idades, independente do nível social e/ou gênero, gerando inúmeras consequências na vida do doente, principalmente em sua qualidade de vida e custos médicos, podendo até mesmo levar a morte (PLÁCIDO; 2006). Trata-se de uma doença que é caracterizada pela inflamação crônica das vias aéreas ocasionando ligeira obstrução das vias aéreas que pode ser reversível espontaneamente ou com o uso de medicamentos específicos (MOTA-FRANCO, GURGEL, SOLÉ; 2006).

Devido ao grau de crescimento desta doença mundialmente nos últimos anos, muitos estudos têm sido feitos com ênfase nessa área, a fim de conhecer melhor sua fisiopatologia, sua incidência e prevalência em diferentes regiões do mundo e o favorecer o desenvolvimento de novas tecnologias no diagnóstico e tratamento da mesma (MOTA-FRANCO, GURGEL, SOLÉ; 2006). A maioria dos trabalhos feitos sobre a assunto possibilitou um maior conhecimento sobre doença (PLÁCIDO; 2006), contudo estudos acerca da epidemiologia da asma enfrentam dificuldades quanto à análise de dados, em razão da inadequação dos métodos (instrumentos de pesquisa) utilizados e da falta de padronização (metodologia universal), a ausência de uma definição epidemiológica da asma e de métodos com boa sensibilidade e especificidade

(MOTA-FRANCO, GURGEL, SOLÉ; 2006). Algumas pesquisas, em especial, tiveram grande impulso com o desenvolvimento de estudos colaborativos internacionais como: do *International Study of Asthma and Allergies in Childhood (ISAAC)*, voltado para pesquisa em crianças e adolescentes e do *The European Community Respiratory Healthy Survey (ECRHS)* com ênfase na pesquisa em adultos; os mesmos surgiram da necessidade de obterem-se dados confiáveis e que ao mesmo apresentassem instrumentos reprodutíveis de modo geral, com o intuito de demonstrar um aumento na prevalência e incidência de asma no mundo, possibilitando a comparação de dados obtidos em diferentes países (PLÁCIDO; 2006, MOTA-FRANCO, GURGEL, SOLÉ; 2006).

O ECRHS teve destaque nos estudos de prevalência regional e internacional da asma, comprovando que esta é maior em países de língua inglesa. O ISAAC realizou estudos (divididos em três fases, distintas em diferentes períodos, em mais de sessenta países) em crianças de 6-7 e 13-14 anos em todos os continentes, sendo este dividido em três fases distintas e sequenciais. Na fase I deste estudo, obtiveram-se os seguintes resultados: “grande variabilidade na prevalência mundial de doenças alérgicas”, com aumento no número de sintomas para faixa de 6-7 anos em cerca de 11,8% e em casos de asma ativa houve variação significativa de 8,65 para 32,1% em crianças e entre adolescentes de 6,6% para 27,0%. A fase II, não foi realizada em muitos locais, e por isso não está sendo utilizada para comparação de dados epidemiológicos. Segundo dados da fase III do ISAAC, a prevalência manteve crescimento em algumas regiões do globo, não sendo portanto, um aspecto genérico; os estudos demonstraram modificações na prevalência em crianças, em aumento e decréscimo particularmente notável na faixa etária que compreende aos adolescentes em regiões de alta prevalência. Todavia as diferenças quanto à prevalência está interligado com condições particulares que compreendem as regiões estudadas, sendo um fator de importância para o estudo e conhecimento de diversas doenças alérgicas no mundo (MOTA-FRANCO, GURGEL, SOLÉ; 2006).

O Brasil foi um dos centros mundiais de estudos da ISAAC acerca da prevalência da asma e de seus sintomas; na fase I cidades do nordeste, sul e sudeste foram avaliadas, observando-se aumento anual na prevalência da doença e de seus sintomas respectivamente, de 44,2% e 27,2% em crianças e de 37,7% e 18,1% em adolescentes, com predominância significativa em adolescentes do sexo masculino. No

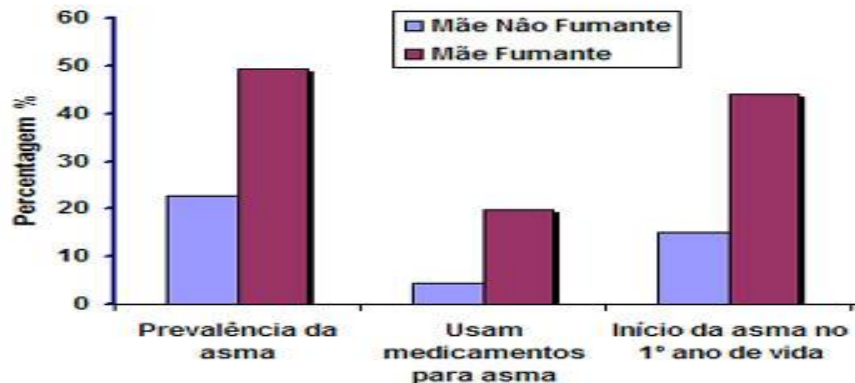
Brasil a fase III é caracterizada por um considerável aumento da prevalência de asma ativa em sete anos (desde a fase I) de 21,3% para 24,4% e uma possível causa para este resultado seria aumento do diagnóstico médico correto (MOTA-FRANCO, GURGEL, SOLÉ; 2006).

A conclusão a que se chegaram à grande maioria dos estudos é que a prevalência de asma vem aumentando globalmente ao longo das décadas, havendo variações entre regiões. Nos Estados Unidos (país desenvolvido), a asma é uma das doenças com maior número de prevalência (5-8% da população total) encontrando-se entre uma das principais causas de consulta de emergência, hospitalizações e mortes; as crianças compreendem ao grupo mais atingido com cerca de 4,8 milhões de asmáticos, tornando-se a maior causa de ausência escolar. A União Europeia (formada por países desenvolvidos) apresenta situação similar com média de 2-15% da população geral afetada, onde os pediátricos são os mais afetados, com alto número de ausência escolar para as crianças e laboral para os adultos; esta patologia é responsável pelo aumento dos custos direta e indiretamente com a saúde (PLÁCIDO; 2006).

A Hipótese da Higiene se apresenta como uma possível alternativa para explicação destes resultados, sugerindo que o sistema imunológico humano matura após a exposição crônica a endotoxinas na ou desde a infância, e que favoreceriam a resistência e a prevenção do desenvolvimento de doenças alérgicas, promovendo a uma resposta T_H1 (inibindo a resposta do tipo T_H2). Considera-se que um desequilíbrio entre as respostas linfocíticas seria a causa de doenças alérgicas (resposta do tipo T_H2) em indivíduos pertencentes a países desenvolvidos, “donde há melhores e maiores níveis de renda, onde se apresentam melhores condições de higiene, isolamento social, uso frequente de antibióticos e vacina imunizante, contato excessivo com agrotóxicos e menos exposição ao meio rural”, o que diminuiria o contato destas crianças com patógenos e o desenvolvimento de doenças infecciosas, favorecendo a inibição da resposta T_H1 , havendo então ativação da resposta T_H2 . Todavia deve considerar-se que a hipótese da higiene ainda não foi cientificamente comprovada (VASCONCELOS *et al*; 2011). Alguns fatores, de acordo com a Hipótese da Higiene, estão relacionados com a incidência de doenças alérgicas em crianças e adolescentes como: a amamentação (indivíduos não amamentados tem maior propensão em desenvolver doenças alérgicas); baixo peso ao nascer (segundo estudo da ISAAC); ácaros e poeira, histórico familiar de alergia; contato com fumantes (este é considerado um aspecto importante quanto ao

desenvolvimento da doença) (VASCONCELOS *et al*; 2011), como pode ser visto pelo gráfico apresentado na figura 6: em casos onde a mãe é fumante existe uma maior prevalência de asma, inclusive com 40% desenvolvendo a doença no primeiro ano de vida, destacando-se também que mais de 10%, dos expostos a essa condição utilizam medicamentos para asma, quando comparado com filhos de mãe não fumante.

Figura 5: A influência do fumo na asma



Fonte: <http://www.asma-bronquica.com.br/medical/introducao.html>

A maior parte da população asmática está entre os estágios leve e moderado da doença, com fácil controle por meio de broncodilatadores de ação curta e corticosteroides, mas cerca de 10% dos asmáticos estão em um estágio grave da doença, encontrando-se resistentes as terapias convencionais, o que implica também em um maior impacto sobre a qualidade de vida e maiores custos com a saúde, em cerca de 50%. Estudos sobre a mortalidade nos ajudam a reconhecer a evolução da doença e a ação da terapêutica contra esta patologia. “Segundo a Organização Mundial de Saúde (OMS), estima-se que a asma seja responsável a nível mundial por 1 a cada 250 mortes, com a agravante de esta ser por definição uma causa evitável. A maioria das mortes seria prevenível, denotando uma falência em termos de reconhecimento da gravidade da situação e da possibilidade de seu controle, pelos doentes, pelas famílias, pela sociedade e pelos próprios clínicos”. Existem diversas razões para mortes por asma, dentre elas, o menor poder de compra e acesso aos serviços de saúde (um fator socioeconômico), os estudos sobre o assunto baseiam-se em levantamentos de casos (GASPAR, ALMEIDA, NUNES; 2006). Os principais fatores que podem ocasionar morte por asma, encontram-se no quadro 1.

Quadro 1 :Fatores de risco para a morte por asma:**Fatores de risco para morte por asma**

- História de crises de asma graves e de início súbito;
- Prévia admissão em unidade de cuidados intensivos, intubação ou ventilação mecânica por asma
- Internamento hospitalar por asma no último ano;
- Utilização excessiva de agonistas β_2 inalados de curta ação;
- Corticoterapia oral atual ou suspensa recentemente;
- Dificuldade na percepção da obstrução brônquica pelo doente;
- Ausência de terapêutica preventiva com corticosteroides inalados;
- Ausência de acompanhamento médico regular;
- Ausência de plano de tratamento de crise escrito;
- Falta de adesão à terapêutica;
- Doença psiquiátrica ou distúrbios psicossociais;
- Comorbilidades (doença cardiovascular...);
- Baixo nível socioeconômico;
- Idade ≥ 65 anos.

Fonte: Adaptado de (GASPAR; ALMEIDA; NUNES; 2006).

Em razão da ‘fragilidade’ que a doença proporciona ao indivíduo, e devido às sucessivas crises, existe um número elevado visitas ao serviço de saúde, principalmente por internação; os indivíduos mais afetados por esta condição são as crianças, e uma causa possível causas segundo a sugestão de estudos, seria o aumento na gravidade da doença e não somente a alta incidência. Embora seja um aspecto importante, poucas pesquisas concentram-se neste aspecto, apesar de concentrem-se em outras abordagens igualmente importantes (GASPAR, ALMEIDA, NUNES; 2006); alguns dos fatores que causam maior influência quanto a internação por asma estão listados no quadro 2.

Quadro 2: Fatores de risco para internamento por asma:**Fatores de risco para internamento por asma**

- Idade \leq 4 anos
- Sexo masculino
- Sexo feminino
- Raça negra
- Gravidade da doença
- Ausência de medicação preventiva
- Ausência de cuidados médicos diferenciados
- Ausência de plano de tratamento de crise escrito
- Não cumprimento da terapêutica
- História de internamentos anteriores por asma
- História de internamento no último ano
- Três ou mais recursos ao serviço de urgência por asma no último ano
- Sensibilização alérgica
- Tabagismo passivo
- Poluição atmosférica
- Doença psiquiátrica ou problemas psicossociais
- Meio socioeconômico e cultural desfavorecido

Fonte: Adaptado de (GASPAR; ALMEIDA; NUNES; 2006).

A tendência é que a prevalência continue a aumentar, e as razões para esse fenômeno são variadas, mas a alta incidência em crianças (tratando-se de uma doença

crônica indica que esta pode afetar no futuro um grande número de pessoas), o que somado a fatores etiológicos e de agravamento, a maior agressividade e diversidade dos alérgenos, a poluição ambiental, surgimento e agravamento de infecções respiratórias causadas por micro-organismos, são fatores consideráveis (PLÁCIDO; 2006).

Percebe-se que os estudos acerca do assunto permitem um maior conhecimento sobre o desenvolvimento da patologia, a qual apresenta alta prevalência e incidência, com altos índices de morbidade, sendo potencialmente fatal; a compreensão dos fatores de influencia sobre a mortalidade e internações nos dá uma dimensão da evolução da doença e quais impactos a mesma comumente causa na vida dos indivíduos (GASPAR; ALMEIDA; NUNES; 2006). Conclui-se, portanto que os investimentos em estudos sobre esta patologia indicam uma preocupação com relação a esta, a qual pode ser considerada um problema de saúde pública global, necessitando ser tratada considerando sua gravidade e crescente mortalidade em todo o mundo (MOTA-FRANCO, GURGEL, SOLÉ; 2006).

3. FISIOPATOLOGIA DA ASMA:

3.1. HIPERSENSIBILIDADE TIPO I: Mediadores inflamatórios

O sistema imunológico tem por função proteger o organismo humano de agentes estranhos e/ou danosos, por meio de moléculas, células e órgãos que atuam em conjunto (TEVA, FERNANDEZ, SILVA; 2009), sendo importante à vida e em funcionamento efetivo, exerce barreira a agentes externos e internos, que neste último caso pode levar a distúrbios como a hipersensibilidade (KISHIYAMA; 2007). A resposta imune consiste em uma forma de o organismo reagir a estes agentes, evitando que causem danos e/ou doenças (TEVA; FERNANDEZ; SILVA, 2009); esta resposta ocorre de forma coordenada, por meio de mecanismos fisiológicos da imunidade, em duas fases principais:

1ª FASE: ativação dos linfócitos específicos a serem reconhecidos.

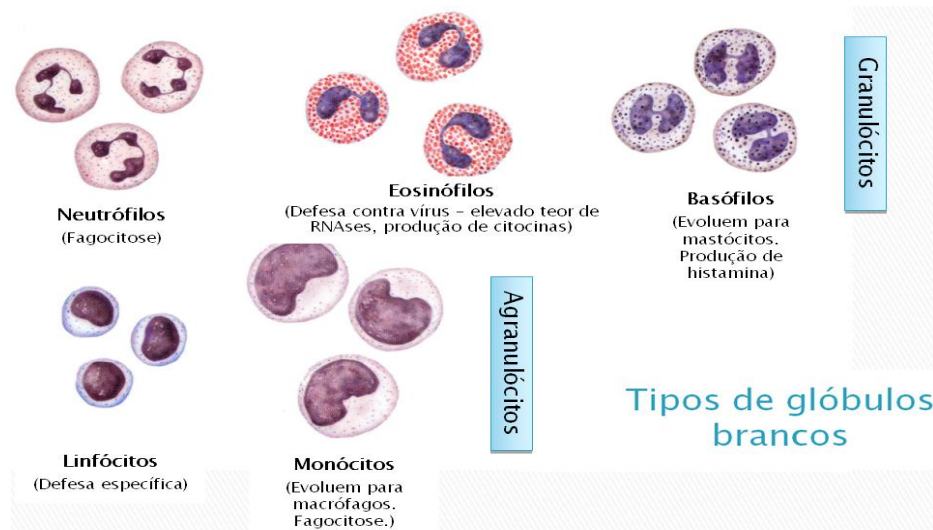
2ª FASE: resposta imune coordenada por linfócitos para eliminação do antígeno.

Estas fases da resposta imunológica podem ser coordenadas pela imunidade inata ou pela imunidade adaptativa; a segunda (a qual corresponde ao caso asma),

todavia tem como características, a especificidade e a memória, o que a difere da primeira, por isso em uma exposição subsequente ao mesmo antígeno, o organismo coordena uma resposta mais eficiente contra o imunógeno. Para o desenvolvimento da resposta imune é necessário à ação conjunta de órgãos e tecidos, bem como de células e mediadores que agregam este sistema. No caso da asma, destaca-se, a importância dos tecidos linfoides associados à mucosa (MALT, do inglês *mucosal-associated lymphoid tissue*), influenciando no processo de captura e apresentação de antígeno, que nas vias respiratórias representa ao tecido linfóide associado aos brônquios (BALT, do inglês *bronchial-associated lymphoid tissue*), onde se encontram “agregados linfocitários” que agem para proteger o tecido epitelial que reveste o aparelho respiratório (TEVA, FERNANDEZ, SILVA; 2009).

As células brancas são importantes componentes do sistema imunológico, realizando diversos mecanismos como a fagocitose, a lise celular e a liberação de mediadores solúveis (ROITT, BROSTOFF, MALE; 2003). Estas células são parte do tecido sanguíneo, sendo conhecidas também como leucócitos ou glóbulos brancos, originados da medula óssea (SOUZA, MEDRADO, GITIRANA; 2010). Os leucócitos podem ser divididos em dois grupos de acordo com os aspectos morfológicos (presença de grânulos citoplasmáticos e formato do núcleo) de cada célula em: granulócitos (polimorfonucleados) e agranulócitos, componentes nucleares que são fundamentais para que exerçam suas funções específicas (ABBAS, LICHTMAN, PILLAI; 2011), como pode ser descrito na figura 7, onde são especificadas algumas funções destas células.

Figura 6: Tipos de leucócitos/glóbulos brancos: características e funções



Fonte: <http://biologicamentefalando.blog.com/files/2011/02/globulos-brancos.jpg>

No que tange a asma, as células que se destacam são as células dendríticas, os linfócitos T CD4+ ou auxiliares, os linfócitos B, os mastócitos, os basófilos e os eosinófilos, tendo estas suas funções descritas abaixo:

Células dendríticas: são especializadas no reconhecimento e na apresentação de antígenos (TEVA, FERNANDEZ, SILVA; 2009). Estas células compõem o grupo das “células apresentadoras de antígeno” e possuem longas projeções na membrana que são fundamentais em sua função fagocitária (ABBAS, LICHTMAN, PILLAI; 2011). Quando deixam a medula óssea, migram para o sangue, depositam-se nos tecidos, e ao serem sinalizadas à presença de antígenos deslocam-se para o local de entrada e reconhecem-no (momento em que ocorre o seu processo de maturação) e migram para os linfonodos, onde ocorre a apresentação dos antígenos aos linfócitos T (TEVA, FERNANDEZ, SILVA; 2009).

Linfócitos: são células que atuam no reconhecimento (com especificidade) de diferentes antígenos (KISHIYAMA; 2007). Por esta razão apresentam receptores de alta diversidade para antígeno, garantindo-lhe a capacidade de reconhecimento de inúmeras substâncias. Estes antígenos são fragmentados e reduzidos à epítomos, que são apresentados aos linfócitos T, por meio das células apresentadoras de antígenos (APCs), por sinalização celular, através de moléculas de MHC (complexo principal de histocompatibilidade). Moléculas MHC de classe I servem como via de apresentação de antígeno para células T CD8+, enquanto que as de classe II possibilitam o reconhecimento de antígeno por células T CD4+ (TEVA, FERNANDEZ, SILVA; 2009. ABBAS, LICHTMAN, PILLAI; 2011). Atuam na reação de hipersensibilidade tipo I,

secretando as citocinas: IL-4 e IL-13, que induzem as células B a produzirem anticorpos IgE, e a IL-13 também é responsável por estimular as células do epitélio a produzirem maior quantidade de muco, enquanto a IL-5 ativa os eosinófilos (ABBAS, LICHTMAN, PILLAI; 2009). Os linfócitos podem ser divididos em dois grupos principais, descritos abaixo:

Linfócitos T: conhecidos também como células T dividem-se em dois grupos após sua ativação: CD8+ (citotóxicos) e CD4+ (auxiliares). Estes últimos são responsáveis pela ativação de outras células do sistema imune, sinalizando os linfócitos B à diferenciação em plasmócitos para a produção de imunoglobulina, que será específica para cada resposta, coordenando a resposta imune (TEVA, FERNADEZ, SILVA; 2009).

Linfócitos B: ou células B correspondem às células que após sensibilização, diferenciam-se em plasmócitos (células plasmáticas), especializadas na produção e liberação de anticorpos, de acordo com o tipo de resposta imune (TEVA, FERNADEZ, SILVA; 2009).

Mastócitos: são leucócitos que se localizam principalmente na pele e no epitélio de mucosas, tendo em seu interior a presença de grânulos de mediadores inflamatórios, especialmente a histamina (descrita posteriormente), ligados internamente à membrana. Na parte exterior da membrana encontram-se os receptores para a porção Fc de anticorpos IgG e IgE, que geralmente encontram-se ligadas à ela. Estes anticorpos são produzidos em resposta a um antígeno primário; em uma exposição posterior ao mesmo agente, ocorre uma reação cruzada. A reação promove uma sinalização intracelular para liberação dos grânulos, com citocinas e aminas biogênicas, responsáveis principalmente, pelo aumento da permeabilidade vascular (ABBAS, LICHTMAN, PILLAI; 2011).

Basófilos: são semelhantes aos mastócitos morfológica e funcionalmente, apresentando receptores para porção Fc de IgG e IgE, presentes na parte exterior de sua membrana; sua função ainda não é muito conhecida (ABBAS, LICHTMAN, PILLAI; 2011), mas sabe-se que atuam em respostas alérgicas, liberando importantes mediadores como a histamina, os leucotrienos, as prostaglandinas e o fator ativador de plaquetas (PAF) (KISHIYAMA; 2007).

Eosinófilos: apresentam grânulos em seu citoplasma, que lesam a parede de parasitas, que podem lesar inclusive células do próprio indivíduo, a depender do tipo de resposta envolvido; são maturados após sinalização, por moléculas como GM-CSF, IL-3 e IL-5, estando presentes no revestimento de mucosas, como do sistema respiratório (ABBAS, LICHTMAN, PILLAI; 2011). São encontradas em locais de inflamação e/ou de forte “reatividade imune”, modulando ou regulando processos inflamatórios; no que compreende asma, percebe-se que mediadores produzidos por estas células, lesam o epitélio respiratório, intensificando a resposta alérgica (KISHIYAMA; 2007).

Os antígenos são substâncias que podem ligar-se a anticorpos específicos ou receptor específico em linfócitos T; quando capazes de ativar uma resposta imune, denomina-se imunógeno. A região que reage com os anticorpos e linfócitos apresenta tamanho reduzido, devido à fragmentação, é conhecida como epítopo (TEVA, FERNANDEZ, SILVA; 2009). Com grande importância para as respostas imunológicas, os anticorpos consistem em glicoproteínas globulares da classe das imunoglobulinas com ação sob a imunidade. Os mesmos são produzidos por linfócitos B, que por sinalização de mediadores, sofrem estímulo para diferenciarem-se em plasmócitos, produtores destas moléculas (TEVA, FERNANDEZ, SILVA; 2009); quando interagem com imunógenos, estimulam a resposta imunológica (KISHIYAMA; 2011).

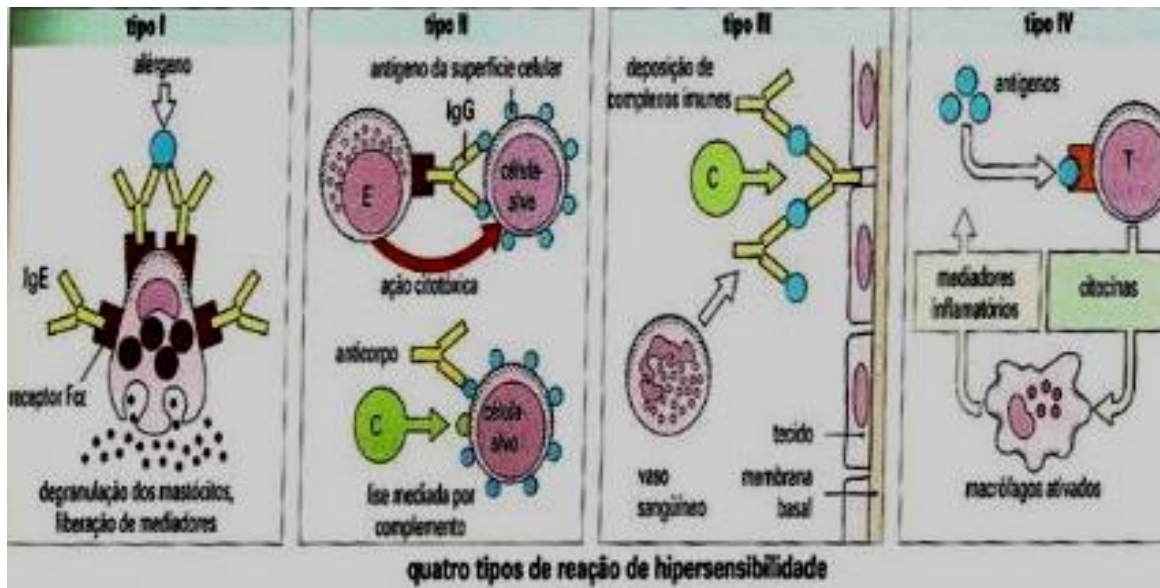
As imunoglobulinas apresentam duas cadeias leves e duas pesadas, ambas idênticas de acordo com o tipo. Na cadeia leve encontra-se uma região constante (C_L) e outra variável (V_L), enquanto na cadeia pesada, também existe uma região constante (C_H) e outra variável (V_H), apresentam dois fragmentos Fab, os quais ligam-se especificamente ao antígeno e um fragmento Fc (TEVA, FERNANDEZ, SILVA; 2009). Contudo as imunoglobulinas dividem-se em cinco classes: IgG, IgA, IgM, IgD e IgE, diferenciando-se principalmente pela região constante da cadeia pesada, apresentando diferentes funções para diferentes respostas imunitárias (KISHIYAMA; 2011), podendo contudo diferenciarem-se pela carga elétrica, composição dos aminoácidos, massa de carboidratos e tamanho (AMARAL, NETO; 2013): a IgG é o principal anticorpo presente no sangue e “fluidos extracelulares” e apresenta diversas funções, como a proteção do feto, uma vez que pode ser transportada através da placenta, imobilização de bactérias, entre outras; a IgA encontra-se presente em maior quantidade em secreções externas e mucosas, estando também no colostro e no leite materno, conferindo proteção

a criança contra micro-organismos; a IgM atua principalmente contra micro-organismos invasores; a IgD não possui função bem conhecida, ma acredita-se que atue na diferenciação de célula B, induzidas por antígenos e a IgE, que será melhor descrita posteriormente, atua no combate a parasitas helmintos e nas respostas alérgicas.

Quando a uma resposta imune ocorre de forma exacerbada, levando ao dano tecidual ou doença, temos o que denominamos de hipersensibilidade. Este mecanismo fisiológico ocorre quando a resposta a um antígeno apresenta-se de forma inapropriada, não se direcionando somente ao antígeno, mas também a tecidos e órgãos do ser humano (ABBAS, LICHTMAN, PILLAI; 2011). Coombs e Gell (1968) imunologistas britânicos, classificaram as reações de hipersensibilidade em quatro tipos, embora existam casos em que a classificação encontre obstáculos quanto à definição exata. O termo alergia pode ser definido como: “a doença seguindo uma resposta do sistema imune a um antígeno, sob outros aspectos, inócuo” (JANEWAY Jr *et al* ; 2002).

A hipersensibilidade tipo I, está ligada a produção de imunoglobulina tipo IgE específica, que se liga aos mastócitos, os quais degranulam liberando mediadores e gerando respostas alérgicas. Na hipersensibilidade tipo II o anticorpo produzido direciona-se contra as próprias células ou antígenos estranhos ao organismo. Em reações do tipo III, ocorre a deposição de complexos imunes em tecidos, com ativação do complemento e de células polimorfonucleadas, resultando em dano local e inflamação (ROITT, BROSTOFF, MALE; 2003). Nas reações do tipo IV, a resposta é mediada por células, de classificação tardia (STEPHENS *et al*; 2013), onde ocorre liberação de óxido nítrico por célula T e dano tecidual. Os tipos de mecanismos fisiológicos que ocorrem nestes tipos de doenças de hipersensibilidade, com o recrutamento de células e mediadores, podem ser exemplificados na figura 8.

Figura 7: Reações de hipersensibilidade



Fonte: <http://www.ebah.com.br/content/ABAAAgEckAG/imunologia-ii-completa?part=5>

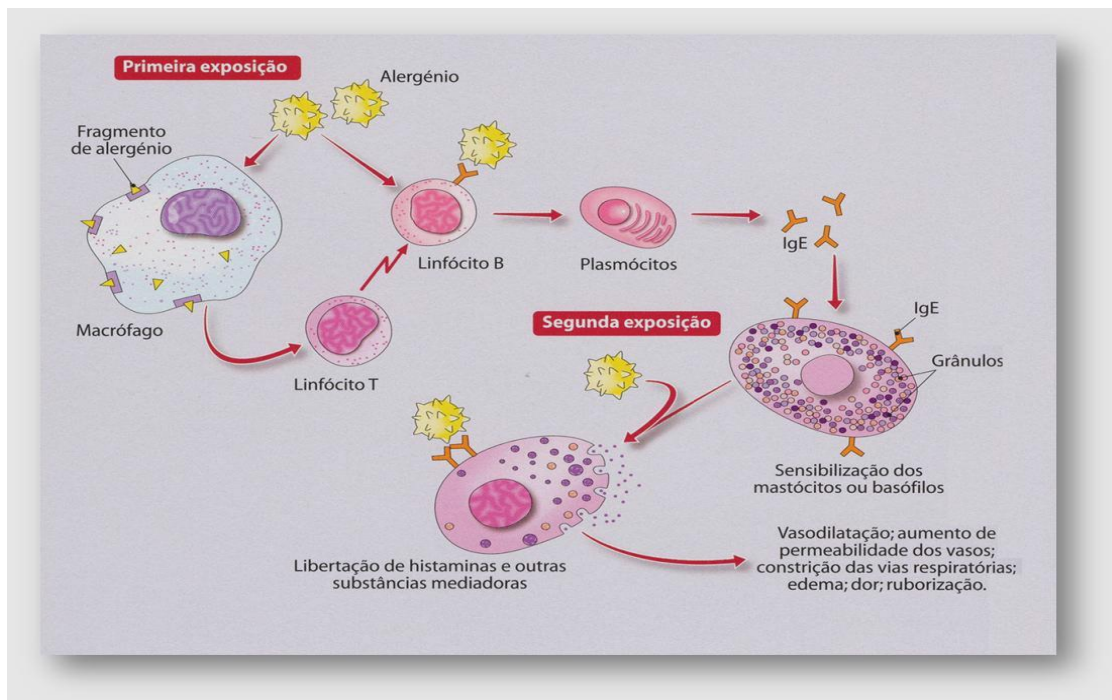
Dentre estes tipos de hipersensibilidade, quanto ao que se relaciona com a asma, destaca-se o tipo I ou imediata, responsável pelas respostas alérgicas. Esta reação baseia-se na produção de anticorpo IgE contra antígenos externos (alérgenos), que na maioria dos casos são proteínas pequenas, de alta solubilidade, baixo peso molecular, que se ligam a molécula MHC de classe II, direcionando a diferenciação de células T. Devido as baixas doses de alérgeno, existe uma propensão no desenvolvimento de resposta T_H2 em prol das do tipo T_H1 (JANEWAY Jr *et al*; 2002).

A hipersensibilidade imediata (mediada por anticorpos IgE) está relacionada à duas formas de resposta: à imunidade protetora e a resposta alérgica. A primeira forma é mais frequente em países subdesenvolvidos, com altos índices de pobreza e carência no serviço básico de saúde. Já a segunda, esta relacionada à respostas alérgicas antígenos ambientais, que predominam sobre grande parte da população de países desenvolvidos na América do Norte e na Europa, onde existe uma melhor assistência no acesso aos serviços de saúde, ocasionando grande prejuízo às atividades laborais e educacionais (JANEWAY Jr *et al*; 2002).

A imunoglobulina E (IgE) é encontrada em baixas concentrações no soro, ligando-se a basófilos e mastócitos por receptores de alta afinidade, atuando também na sensibilização da mucosa respiratória. Possui associação primária como resposta a parasitas helmintos, mas estão ligadas a respostas alérgicas, principalmente em países

desenvolvidos. A produção desta imunoglobulina ocorre em células plasmáticas dos linfonodos, após apresentação do antígeno aos linfócitos presentes nos linfonodos, ocorre à produção de IL-4 (por células T) que sinaliza os linfócitos B a diferenciarem-se em plasmócitos produtores deste tipo de anticorpo. Difere-se de outros anticorpos por, localizar-se comumente fora dos vasos sanguíneos em tecidos e possuir um domínio extra, em sua estrutura física, na região constante, com a região da dobradiça modificada, além de possuir sítios de ligação para receptores de alta afinidade (FcεRI) e de baixa afinidade (FcεRII). Esta propriedade permite que esta molécula sensibilize e ligue-se aos receptores de alta afinidade presente nos basófilos e mastócitos, promovendo uma reação cruzada com o antígeno, em uma exposição subsequente ao mesmo, com a liberação de mediadores (em especial, os grânulos de histamina) e fatores quimioatraentes presentes no interior dos mastócitos e basófilos (como descrito pela figura 9), que causam o aumento da permeabilidade vascular, facilitando o acesso de uma quantidade maior desta imunoglobulina para os locais de lesão e o recrutamento de fagócitos (ROITT, BROSTOFF, MALE; 2003. TEVA; FERNANDEZ, SILVA; 2009).

Figura 8: Resposta alérgica mediada por IgE



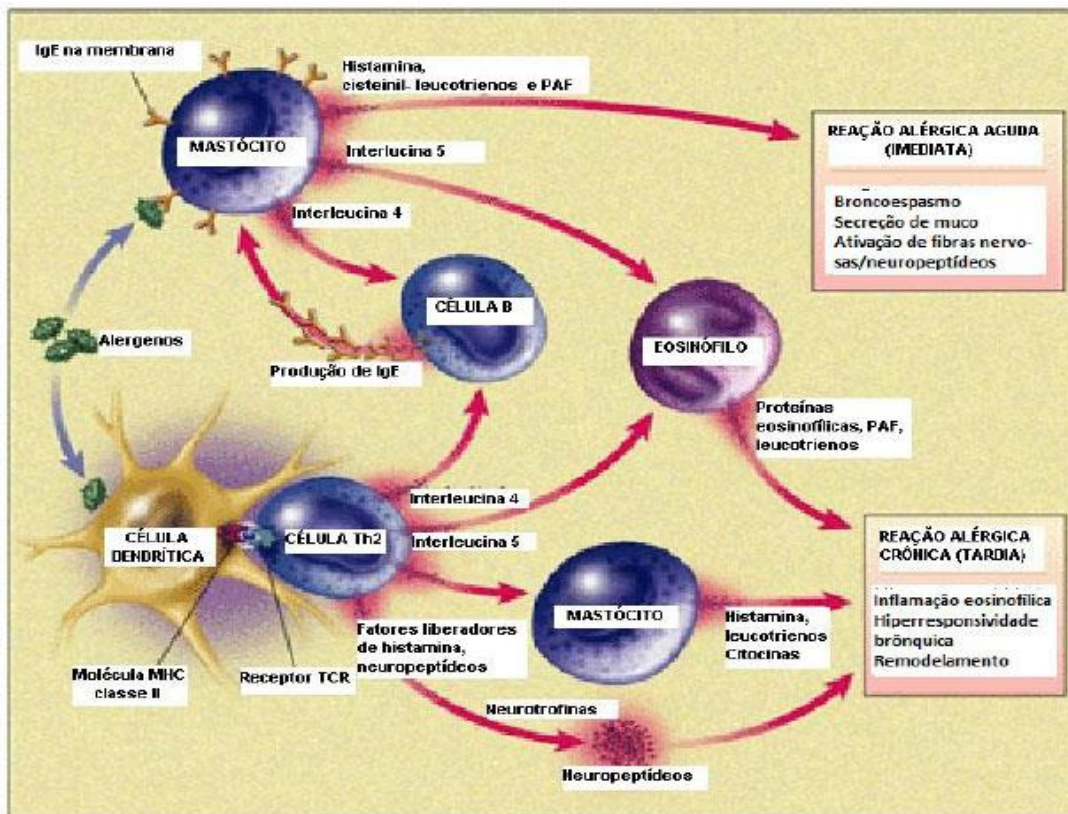
Fonte: [http://2.bp.blogspot.com/-kyF6Cb2apo/TZ-](http://2.bp.blogspot.com/-kyF6Cb2apo/TZ-gIzvGGbI/AAAAAAAAAHo/2dD06bGdbxs/s1600/Imagem1.jpg)

[gIzvGGbI/AAAAAAAAAHo/2dD06bGdbxs/s1600/Imagem1.jpg](http://2.bp.blogspot.com/-kyF6Cb2apo/TZ-gIzvGGbI/AAAAAAAAAHo/2dD06bGdbxs/s1600/Imagem1.jpg)

As respostas alérgicas podem ser agudas (imediatas) e crônicas (tardias), ocorrendo de forma respectiva em segunda exposição ao mesmo alérgeno.

Na resposta imediata, a segunda exposição ao antígeno, resulta em ligações cruzadas de IgE na superfície de mastócitos (ou basófilos, previamente sensibilizados com estes anticorpos) com o imunógeno. A reação promove a liberação dos grânulos, secretando mediadores diversos (descritos posteriormente), que causam broncoconstrição, em resultado da contração da musculatura lisa e o recrutamento de células da circulação. Alguns dos mediadores liberados, como por exemplo, as citocinas, ativam os eosinófilos viabilizando sua degranulação, com liberação de moléculas que geram lesão tecidual e recrutamento de outras células da inflamação, característicos da resposta crônica, que pode ocasionar em “dano irreversível às vias aéreas” (RONSEN, GEHA; 2002). O mecanismo de desenvolvimento da ambos os tipos de resposta, bem como seus efeitos sobre as vias aéreas são descritos simplificadaamente na figura 10.

Figura 9: Tipos de desenvolvimento da hipersensibilidade tipo I



Fonte: <http://revista.hupe.uerj.br/imagebank/images/v12n2a05-fig01.jpg>

Todavia para que estas reações aconteçam, existe a participação de diversas moléculas, que no caso deste tipo de hipersensibilidade, são os mediadores inflamatórios. Os mediadores correspondem à importantes instrumentos de regulação da resposta imune, estando subdivididos conforme a descrição a seguir(ABBAS, LICHTMAN, PILLAI; 2011):

Aminas biogênicas:

São moléculas de baixo peso molecular, ligadas a um grupo amina, denominando-se também de aminas vasoativas, estando armazenadas em grânulos citoplasmáticos de mastócitos. A histamina, é a principal molécula dessa classe, localizam-se normalmente armazenada no interior de basófilos e mastócitos; em contato com o endotélio, causa contração das células locais com aumento do espaço intercelular, da permeabilidade vascular com extravazamento de plasma, também exerce função, estimulando tais células a produzirem substâncias relaxantes, que atuam sobre o músculo liso dos vasos sanguíneos, em que se destacam a prostaciclina (PGI₂) e o óxido nítrico, promovendo à vasodilatação (ABBAS, LICHTMAN, PILLAI; 2011).

Quanto às vias respiratórias, a histamina, corrobora para a ocorrência de broncoespasmos em casos de inalação de antígenos, e na asma, destaca-se a insuficiência da ação dos antialérgicos (conhecidos também como anti-histamínicos), demonstrando que este mecanismo fisiológico não se relaciona estritamente a essa substância, mas na ação de outros mediadores inflamatórios (ABBAS, LICHTMAN, PILLAI; 2011).

Enzimas:

Entre este grupo, se enfatiza as proteases neutras derivadas da serina que são responsáveis por causar danos teciduais em resposta deste gênero, destacando-se a tripsase e a quimase, encontradas nos grânulos de mastócitos (ABBAS, LICHTMAN, PILLAI; 2011).

A triptase, por ser encontrada em todos os mastócitos do organismo humano, e serve como marcador para a ativação destas células quando presente em fluidos biológicos, não possui função *in vivo* conhecida, mas por meio de ensaios *in vitro* encontram-se percepções e resultados quanto a possíveis efeitos biológicos. A mesma atua clivando o fibrinogênio (fator de agregação plaquetária) e ativando a colagenase, que são desencadeadores de lesão tecidual (ABBAS, LICHTMAN, PILLAI; 2011).

A enzima quimase age na conversão de angiotensina I em angiotensina II (vasoconstritor), degradando membranas basais das células epiteliais e promovendo a secreção de muco. Contudo existem outras enzimas importantes presentes nos mastócitos, como a carboxipeptidase A (enzima digestiva) e a catepsina G. Outras células são responsáveis pela produção de enzimas e proteínas que atuam na resposta alérgica: os basófilos produzem em maior parte enzimas semelhantes à dos mastócitos e os eosinófilos, sintetizam a proteína básica principal, a proteína catiônica eosinofílica e enzimas como a peroxidase eosinofílica e a lisofosfolipase (ABBAS, LICHTMAN, PILLAI; 2011).

Mediadores lipídicos:

Estão ligados as moléculas lipídicas, que possuem como principal função, a ação sob os vasos sanguíneos, o músculo liso das vias aéreas e os leucócitos, sendo os mais importantes os sintetizados a partir do ácido araquidônico, produzido nos mastócitos. O principal, derivado deste pela via da ciclooxigenase, é a prostaglandina D₂ (PGD₂), que ao ser liberada, liga-se aos receptores específicos em células da musculatura lisa, promovendo a vasodilatação, a broncoconstrição e a migração de neutrófilos para os sítios de inflamação. Sua síntese pode ser inibida ao interromper-se a via da ciclooxigenase, por meio de medicamentos, como os anti-inflamatórios não esteroides, mas estes promovem a liberação do ácido araquidônico, que também participam da produção de leucotrienos pela via da lipooxigenase, que na asma, aumentam a broncoconstrição (ABBAS, LICHTMAN, PILLAI; 2011).

Dentre os leucotrienos, destacam-se os LTC₄ e seus produtos LTD₄ e LTE₄, sintetizados por basófilos e mastócitos presentes nas mucosas (exceto no tecido

conjuntivo); estes se ligam a seus receptores específicos em células do músculo liso, tendo como efeito a broncoconstrição prolongada, que ocorre em uma reação do tipo tardia. Quando possuem ação conjunta, formam uma substância, “uma vez chamado de substância de reação lenta da anafilaxia (SRS-A)”, exercendo também papel sobre a broncoconstrição na asma (ABBAS, LICHTMAN, PILLAI; 2011).

O fator ativador de plaquetas (PAF) age na broncoconstrição, retração de células do endotélio e relaxamento da musculatura lisa. De acordo com estudos de genética, o PAF pode ter função como mediador na asma, pois segundo estes indivíduos que desenvolvem asma na primeira fase da infância, apresentavam uma “deficiência hereditária” de PAF hidrolase, enzima que destrói este mediador hidrofóbico, podendo apresentar correlação com a reação de hipersensibilidade do tipo tardia (ABBAS, LICHTMAN, PILLAI; 2011).

Mediadores solúveis:

Compreendem as moléculas solúveis, normalmente presentes no soro, que fazem parte da resposta imunológica, relacionando-se geralmente aos anticorpos e as citocinas.

- **Anticorpos:** como já mencionado anteriormente, são “proteínas circulantes” (ABBAS, LICHTMAN, PILLAI; 2011), da classe das imunoglobulinas (TEVA, FERNANDEZ, SILVA; 2009) que agem em resposta a moléculas estranhas ao organismo (ABBAS, LICHTMAN, PILLAI; 2011).

- **Citocinas:** expressão utilizada para caracterizar um grande grupo de moléculas responsáveis pela sinalização celular na imunidade, os que se destacam são os seguintes grupos, de acordo com ROITT, BROSTOFF, MALE (2003):

Interferons (IFNs): são importantes na limitação da disseminação de infecções, produzindo um estado de resistência em células não infectadas.

Interleucinas (ILs): correspondem a um “grupo extenso” de citocinas (IL-1 a IL-22), produzidas, em maior parte, pelos linfócitos T e também por outras células. Apesar de suas inúmeras funções, a mais enfatizada relaciona-se à “indução de divisão e diferenciação de outras células”, outros leucócitos.

Fatores estimuladores de citocinas (CSFs): estão relacionados com a “indução e diferenciação das células tronco, na medula óssea e dos precursores dos leucócitos sanguíneos”.

Quimiocinas: são citocinas quimiotáticas, que direcionam à migração celular dos vasos sanguíneos para os tecidos.

Outros tipos de citocinas: relacionam-se a moléculas, como o fator de necrose tumoral (TNF) e o fator β de transformação do crescimento (TGF β), que dentre variadas funções, são responsáveis pelas “reações inflamatórias e citotóxicas”.

A maior parte das citocinas atuam no processo na fase tardia, sendo produzidas por mastócitos, basófilos e linfócitos T_H2 . Destacam-se o TNF- α , a IL-1, IL-4, IL-5, IL-6, IL-13, IL-3 e o GM-CSF. Os dois últimos atuam como estimulantes de colônias (favorecem o crescimento e amadurecimento de leucócitos). Quando os mastócitos são recrutados, induzem a produção de citocinas, uma delas, o TNF pré-formado pode ser liberado em reações cruzadas por receptores de alta afinidade Fc ϵ RI, ativando a exposição de moléculas de adesão pelo epitélio e age também em conjunto com as quimiocinas para o recrutamento de outros leucócitos (ABBAS, LICHTMAN, PILLAI; 2011). Na tabela 2, apresentam-se os tipos e as respectivas funções de algumas citocinas que podem corroborar para o desenvolvimento da hipersensibilidade tipo I.

Citocina	Fonte celular principal	Efeito principal
IL-1	Macrófagos	Ativação das células endoteliais; induz os reagentes da fase aguda
IL-3	Linfócitos T	Fator de crescimento hematopoiético
IL-4	Linfócitos T, mastócitos	Induz a síntese de IgE e as respostas T_H2
IL-5	Linfócitos T	Fator de ativação e proliferação de eosinófilos, fator de ativação dos linfócitos B
IL-13	Linfócitos T, mastócitos	Induz as respostas à IgE
GM-CSF	Macrófagos, linfócitos T	Fator de crescimento hematopoiético para neutrófilos, eosinófilos e mastócitos

TNF-α	Macrófagos, linfócitos T	Ativa neutrófilos, células endoteliais e reagentes da fase aguda; estimula a angiogênese e a coagulação
--------------------------------	--------------------------	---

Tabela 1: Citocinas importantes no processo asmático

Fonte: Adaptado de KISHIYAMA, 2007.

Semelhantemente na tabela 3, podem-se observar os mediadores produzidos pelos mastócitos (célula muito importante neste tipo de resposta) e suas funções, que agem sobre diversas fases da hipersensibilidade imediata, onde os mediadores tóxicos e as enzimas estão presentes nos grânulos e são liberados quando estes se rompem, enquanto as citocinas e os mediadores lipídicos são produzidos após o recrutamento dos mastócitos (JANEWAY Jr *et al*; 2002).

Tabela 2: Mediadores e suas funções

Classe do produto	Exemplos	Efeitos biológicos
Enzimas	Triptase, quimase, catepsina G, Carboxipeptidase	Remodelam a matriz do tecido conjuntivo
Mediadores tóxicos	<ul style="list-style-type: none"> Histamina, heparina 	Tóxicos para parasitas aumentam a permeabilidade vascular e causam contração do músculo liso
Citocinas	<ul style="list-style-type: none"> IL-4, IL-13 IL-3, IL-5, GM-CSF TNF-α (algum pré- 	<p>Estimulam e amplificam as respostas de células T_{H2}</p> <p>Promovem a produção e ativação de eosinófilos</p>

	formado nos grânulos)	Promove a inflamação, estimula a produção de citocinas por vários tipos celulares, e ativa o endotélio
Quimiocinas	<ul style="list-style-type: none"> • MIP-1α 	Atraem monócitos, macrófagos e neutrófilos
Mediadores lipídicos	<ul style="list-style-type: none"> • Leucotrienos C4, D4, E4 • Fator ativador de plaquetas 	<p>Causam concentração do músculo liso, aumentam a permeabilidade vascular e estimulam a secreção de muco.</p> <p>Atraem leucócitos, amplifica a produção de mediadores lipídicos, ativa neutrófilos, eosinófilos e plaquetas</p>

Adaptado de JANEWAY J.R *et al*, 2002.

Proteoglicanos:

Dentre este grupo destacam-se a heparina e o sulfato de condroitina presentes nos grânulos dos mastócitos e basófilos, apresentando carga negativa em razão de sua composição molecular. No interior dos grânulos, servem de “armazenamento” de diversos mediadores, tais como, aminas biogênicas e proteases, limitando o contato destes com o restante da célula, quando os grânulos se rompem, os conteúdos armazenados são liberados gradativamente, tendo os proteoglicanos a ação de controle cinético (de velocidade) de reações de hipersensibilidade (ABBAS, LICHTMAN, PILLAI; 2011).

3.2. HIPERSENSIBILIDADE TIPO I E ASMA ALÉRGICA: resposta imunológica

A asma é uma doença crônica, que acomete as vias aéreas, resultante de um processo inflamatório ligado às reações alérgicas, onde as crises são desencadeadas após a exposição a um alérgeno. Os principais alérgenos, segundo HOLGATE e CHURCH (1996) relacionados ao desenvolvimento da asma são:

a. *Pólen*: uma das formas mais importantes na causa de alergias, sendo responsável por 10 a 20% das doenças alérgicas; são gametófitos que produzem gametas masculinos, produzidos em grande quantidade para a fecundação da fêmea, tendo características diferentes dependendo da planta. São classificados de acordo com sua “densidade de flutuação, facilidade de dispersão e profusão”. Os pólenes com maior potencial alergênico são os polinizados pelo vento em relação aos polinizados por insetos, encontrando-se ausentes na atmosfera em épocas com dias úmidos, prevalecendo geralmente em períodos secos e quentes, como o fim da primavera e o início do verão, ocasionando respostas alérgicas em grupos atópicos ao atingirem o epitélio respiratório, liberando seu conteúdo.

b. *Fungos*: apesar de os esporos fúngicos serem as partículas transportadas pelo ar de caráter mais importante, eles não representam a principal causa de alergia, pois apresentam tamanho muito reduzido para penetrar profundamente nas vias aéreas, embora sejam a principal fonte de alérgenos dentro de casa.

c. *Derivados de animais e aves*: causam alergia tendo como fonte principal os animais domésticos (como cães e gatos- principalmente em asmáticos predispostos), mas outros animais estão envolvidos como o rato, o cavalo, o coelho, o camundongo, e cobaio. As fontes de alérgenos são os pêlos, o epitélio, descamações, saliva e urina.

d. *Artrópodes (aracnídeos)*: o tipo mais comum de causa de alergia com importância em todo o mundo está relacionado ao “ácaro da poeira da casa”, presentes comumente em colchões, móveis estofados e tapetes nos imóveis, empresas e em locais de armazenamento de alimento, sobrevivendo em temperatura ambiente (~ 25°C).

e. *Drogas*: geralmente são de baixo peso molecular e agem como hapteno em combinação com proteínas do próprio hospedeiro, as alergias causadas por medicamento encontram-se comumente associadas a antibióticos e anestésicos.

f. *Ocupacionais*: causa mais comum de alergia em trabalhadores, com exposição frequente no local de trabalho, resultando dentre outros, em problemas respiratórios; consistem em substâncias de baixo peso molecular e estrutura simples ou complexas, podendo resultar em doença crônica.

De acordo com PRENDERGAST e ROUSS (2007), as principais manifestações clínicas da asma podem ser percebidas visualmente ou por meio de exames, indicando também a gravidade da doença, importantes para o diagnóstico e tratamento, sendo eles:

a. Tosse: consequência da broncoconstrição, hipersecreção de muco, com aumento dos estímulos neurais pulmonares, funcionando como agente de coleta e limpeza para excesso de muco produzido, que fica retido em razão da obstrução das vias aéreas;

b. Sibilos: resultantes da contração da musculatura lisa, do aumento da secreção e retenção de muco, que diminuem o calibre das vias aéreas, dificultando o fluxo respiratório, prolongando-o de forma turbulenta;

c. Dispneia e constrição torácica: ocasionados pelo aumento do esforço da musculatura para “superar a resistência da via respiratória”, atingindo principalmente os músculos intercostais e da parede torácica, e devido a estímulos nervosos, ocorre fadiga muscular com “dispneia progressiva”;

d. Taquipnéia e taquicardia: aumentos da frequência respiratória e da frequência cardíaca respectivamente são comuns em respostas agudas, em razão da obstrução aérea, que resulta acentuação do fluxo de ar e conseqüentemente o crescimento quanto à frequência dos batimentos cardíacos.

De forma geral a asma pode ser: extrínseca, quando ligada à reação imediata em relação a antígenos externos, e intrínseca, quando induzida por “mecanismos não imunes”, como medicamentos, exercício físico, ansiedade, porém uma distinção clara entre estes aspectos é muito complicada, pois as características podem mesclar-se (KUMAR, ABBAS, FAUSTO; 2005). Aproximadamente 70% dos casos de asma, correspondem a reações de hipersensibilidade imediata (atópica) e os outros 30%, representam casos não relacionados à hipersensibilidade tipo I (uso de medicamentos, exercícios físicos etc.). Embora pareçam diferentes, os mecanismos fisiológicos se assemelham sugerindo “mecanismos alternativos” de ativação celular (ABBAS, LICHTMAN, PILLAI; 2011). Na asma não atópica, que abrange uma menor parcela

dos casos, a crise é desencadeada mais comumente por “infecções do trato respiratório”, como infecções virais ou bacterianas, inalação de poluentes do ar (ex. dióxido de enxofre etc.), que atuam como possíveis desencadeadores de inflamação crônica e hiper-reatividade aérea. Quanto à asma ocupacional, percebe-se que pode ser desencadeada por “fumos, poeiras orgânicas e químicas, gases”, que em pequenas quantidades são capazes de induzir uma crise asmática, comumente às exposições subsequentes, que podem relacionar-se a hipersensibilidade tipo I, bem como respostas similares de “origem desconhecida”; considera-se ainda a existência de asma induzida por drogas, que pode ser desencadeada por medicamentos diversos como a *Aspirina*® (ácido acetilsalicílico) (KUMAR, ABBAS, FAUSTO; 2005).

Representante do maior número de casos, a asma atópica é a mais frequente na infância e é desencadeada geralmente por antígenos ambientais, ligados a fenômenos de atopia. Antes do processo inflamatório, as vias aéreas encontram-se normais (quanto ao aspecto morfológico e fisiológico, com estado saudável das células ‘originais’, e funcionamento adequado do trato respiratório). Após o contato com o antígeno ocorre à apresentação deste geralmente por células dendríticas, que se ligam aos receptores de célula T_H2 (TCR). Os linfócitos T_H2 já sensibilizados para este imunógeno produzem IL-4, responsável por estimular as células B a diferenciarem-se em plasmócitos, produtores de imunoglobulinas do tipo E (atuante neste tipo de resposta), e outros mediadores que favorecem o recrutamento de mastócitos e eosinófilos (IL-5) (KUMAR, ABBAS, FAUSTO; 2005)

A IgE produzida liga-se na superfície de mastócitos (ou basófilos) por meio de receptores de alta afinidade $Fc\epsilon RI$, fazendo com que estas células previamente sensibilizadas liberem IL-3 e IL-5, que promovem a maturação, recrutamento e ativação de eosinófilos (KUMAR, ABBAS, FAUSTO; 2005). Estas citocinas também são produzidas por células T_H2 , que conjuntamente liberam GM-CSF, que atua favorecendo o crescimento dos eosinófilos, dentre outros leucócitos (PRENDERGAST, RUOSS; 2007). Depois de ativados os eosinófilos liberam seus mediadores, que em grande parte, danificam o tecido pulmonar.

Em uma exposição subsequente ao mesmo alérgeno, ocorre reação cruzada estimulada pela IgE ligada aos mastócitos pré-sensibilizados, resultando na

degranulação com liberação de mediadores inflamatórios. Esses mediadores agem abrindo junções intercelulares, permitindo um maior contato do imunógeno com os mastócitos da submucosa e estimulando diretamente receptores neurais, como o nervo vago aferente que age favorecendo a permeabilidade vascular, resultando em edema. Os mediadores derivados dos mastócitos induzem o influxo leucocitário, em grande parte de eosinófilos. O broncoespasmo, a produção de muco e a broncoconstrição também podem ser causados pelo estímulo a receptores neurais por reflexos centrais e locais, atuantes sobre a musculatura lisa, estas são características da fase aguda que ocorre minutos após a exposição ao alérgeno (KUMAR, ABBAS, FAUSTO; 2005). A fase tardia ocorre horas (aproximadamente 4 horas) após o contato com o antígeno e, é caracterizada pelo recrutamento e ativação de células brancas do sangue, através da quimiotaxia e ação de citocinas. Os mediadores podem ser produzidos por: células inflamatórias (ex. histamina, PAF, PGD₂, LTC₄, TNF- α , IL-5, triptase etc.), que no caso dos eosinófilos ocasiona lesão tecidual pela atuação da proteína básica principal, a peroxidase eosinofílica, dentre outras; pelo endotélio vascular e pelas células epiteliais, como a eotaxina, um “químioatraente e ativador de eosinófilos”. Percebe-se nessa fase, o dano tecidual com aumento considerável da produção de muco e recrutamento celular (ABBAS, LICHTMAN, PILLAI; 2011).

Embora muitos estudos sobre a asma venham sendo realizados, existe ainda uma dificuldade em se compreender o papel de cada mediador no processo alérgico da asma. Muitos são classificados pela resposta do indivíduo a agentes farmacológicos com “inibidores e antagonistas dos mediadores”. Os mais conhecidos são os leucotrienos (LTC₄, LTD₄ e LTE₄), atuantes na “broncoconstrição prolongada” e no aumento a permeabilidade vascular, e a acetilcolina, liberada por “nervos motores”, que agem sobre a musculatura lisa, contraindo-a; seguido da histamina (forte broncoconstritor), prostaglandina D₂ (PGD₂- broncoconstritor e vasodilatador), bem como do fator agregador de plaquetas (PAF- estimulando a agregação plaquetária) e outros como interleucinas, quimiocinas, óxido nítrico, estes últimos com funções pouco conhecidas (KUMAR, ABBAS, FAUSTO; 2005).

Observa-se como consequência desta inflamação crônica, o remodelamento das vias aéreas, com liberação de alguns mediadores. Ocorrem danos e rupturas no epitélio ciliado, resultando em uma proliferação de células epiteliais e de miofibroblastos,

presentes abaixo do epitélio, com depósito de colágeno na região da lâmina basal, com seu espessamento e lesões que podem ser irreversíveis as vias respiratórias. Pode coexistir a hiperplasia e hipertrofia do músculo liso, aumento de células caliciformes e de glândulas submucosas, acompanhadas de alterações na deposição e degranulação de compartimento da matriz extracelular, característicos do que se denomina “remodelamento das vias aéreas”, com forte impacto sobre a morfologia e fisiologia do trato respiratório (STIRBULOV, BERND, SOLE; 2006).

Estas descrições anatômicas são feitas principalmente através da análise histológica do tecido pulmonar de pacientes que morrem devido à asma, mas acredita-se que o mesmo processo ocorra em casos não fatais. Macroscopicamente observa-se hiperdistensão pulmonar em razão da hipersuflação com áreas pequenas de atelectasia (dano que leva a um colapso pulmonar), com destaque à oclusão de brônquios e bronquíolos, por “espessos tampões mucosos”. E microscopicamente, dentro dos tampões, encontram-se “espirais de epitélio desprendido”, conhecidas como “espirais de Curschmann”. Há ainda alto número de eosinófilos e de cristaloides derivados da proteína de membrana de eosinófilos (“cristais de Charcot-Leyden”) (KUMAR, ABBAS, FAUSTO; 2005).

4. DIAGNÓSTICO, CONTROLE E TRATAMENTO DA ASMA:

4.1. DIAGNÓSTICO

A asma uma doença crônica das vias aéreas, caracterizada pelo estreitamento das vias aéreas, sibilância, dispneia, aperto no peito e tosse, têm como consequências mais conhecidas, alterações morfológicas e fisiológicas; na ausência do diagnóstico e do tratamento adequados, a mesma pode levar a óbito. O diagnóstico do processo asmático se dá em algumas etapas, todas fundamentais para uma percepção e compreensão do estado patológico, bem como para seu tratamento e controle adequados.

4.1.1 Diagnóstico Clínico:

Esta é forma primária de diagnóstico, baseado na anamnese onde se investiga a presença de sinais e sintomas característicos da doença, ou seja, de suas manifestações clínicas. Os principais indicativos são a presença de um ou mais dos sintomas (dispneia,

sibilância, aperto no peito e tosse pelo início da manhã ou à noite), sendo os de maior destaque a falta de ar e o chiado no peito (com a ocorrência de três ou mais episódios no último ano), acompanhados de tosse que pode ser aliviada com o uso de broncodilatadores; melhora geral dos sintomas com o uso de fármacos específicos para o tratamento da asma (broncodilatadores e anti-inflamatórios esteroides), incluindo “variabilidade funcional dos sintomas”, com “diagnósticos alternativos excluídos” com maior relevância um histórico familiar positivo de ocorrência de asma ou atopia (STIRBULOV, BERND, SOLÉ; 2006). Apesar disso, uma tosse seca pode ser o único sintoma, o que em crianças pode assemelhar-se a coqueluche; na fase inicial da doença, por exemplo, os asmáticos podem apresentar períodos com ausência de sintomas ou sua ocorrência após exercício físico; todavia a duração e frequência dos sintomas podem variar-se de dias a meses, bem como a gravidade destes (ARRUDA *et al*;2008).

Geralmente o paciente não consegue associar o desencadeamento de uma crise com a exposição a algum alérgeno previamente conhecido, mas comumente assimila o aparecimento dos sintomas com a poluição do ar, odores fortes além de gripes e resfriados (ARRUDA *et al*;2008). Algumas perguntas podem ser feitas aos pacientes (ou pais) para o diagnóstico, segundo as IV Diretrizes de Manejo da Asma:

- “Tem ou teve episódios recorrentes de falta de ar?”
- “Tem ou teve crises ou episódios recorrentes de chiado no peito (sibilância)?”
 - “Tem tosse persistente, particularmente à noite ou ao acordar?”
 - “Acorda por tosse ou falta de ar?”
 - “Tem tosse, sibilância ou aperto no peito após atividade física?”
 - “Apresenta tosse, sibilância ou aperto no peito após exposição à alérgenos como mofo, poeira domiciliar ou animais, irritantes como fumaça de cigarro ou perfumes ou após resfriados ou alterações emocionais como riso e choro?”
- “Usa alguma medicação quando os sintomas ocorrem, e com que frequência?”
 - “Há alívio dos sintomas após uso de medicação?”
 - “Tem antecedentes familiares de doenças alérgicas ou asma?”
 - “Tem ou teve sintomas de doenças alérgicas (especialmente rinite ou dermatite atópica)?”.

O exame físico como parte do diagnóstico clínico depende da duração e frequência e da presença ou ausência dos sinais e sintomas no período entre as crises; a ausculta do tórax pode ser normal, mas em crises graves os sibilos podem ser ouvidos sem o auxílio de estetoscópio, ou em casos de extrema gravidade, o exame torácico pode ser silencioso, devido a forte obstrução das vias respiratórias; a hipersuflação dos alvéolos regride ao término das crises, mas em exames de radiologia, tal aspecto pode confundir-se com o enfisema. Quando não diagnosticada e tratada corretamente na infância, a asma pode acarretar em deformidades estruturais, como o tórax em peito de pombo, com “aumento do diâmetro antero-posterior, retificação dos arcos costais e relaxamento das cúpulas frênicas e maciez cardíaca centralizada na região substernal”, tórax do tipo raquíptico secundário e tórax de barril, que é menos comum (ARRUDA *et al*;2008).

4.1.2 Diagnóstico Funcional:

Alguns indivíduos adulto e saudável (em repouso), a cada inspiração e expiração trabalha 500 mL de ar, entrando e saindo dos pulmões, mas que pode variar entre sob diferentes condições a que estes se expõem. Calcula-se que 70% deste volume de ar alcança os bronquíolos e alvéolos (350 mL) e os demais 30%, não atuam sobre a troca gasosa, permanecendo no trato respiratório (TORTORA, GRABOWSKI; 2006).

Basicamente, o diagnóstico da asma é voltado para a presença de sintomas específicos, mas torna-se necessário para confirmação da limitação do fluxo de ar; tais medidas oferecem-nos dados sobre a função pulmonar, evidenciando a gravidade da obstrução das vias aéreas, bem como a reversibilidade e variabilidade, estes últimos envolvidos com a resposta instantânea ou após atividade medicamentosa. A reversibilidade é observada no volume expiratório forçado (VEF_1) ou o pico de fluxo expiratório (PFE) e decorre da condição de obstrução do fluxo aéreo que pode ser revertida espontaneamente com intervenção medicamentosa de controle ou inalação de β -agonista de ação rápida. A variabilidade relaciona-se com a “melhora ou deteriorização” dos sintomas ou correção da função pulmonar no decorrer do tempo, anualmente, sendo importante componente no diagnóstico e essencial para elaboração de medidas de controle das doenças (STIRBULOV, BERND, SOLÉ; 2006). Os testes mais utilizados são:

I. ESPIROMETRIA:

Método que possibilita a determinação da “limitação do fluxo de ar” (STIRBULOV, BERND, SOLÉ; 2006), medindo o volume de ar “inalado e exalado em função do tempo” (ARRUDA *et al*; 2008).

No que corresponde à asma, temos por indicativos de acordo com STIRBULOV, BERND, SOLÉ (2006):

- a. Redução do VEF₁ em 80% do previsto: indicação de obstrução das vias aéreas.
- b. Relação entre CVF (capacidade vital forçada) / VEF₁: abaixo de 75% em adultos e abaixo de 86% em crianças.
- c. Obstrução do fluxo aéreo: com resposta positiva após a utilização de broncodilatadores β -agonistas de curta duração (com aumento de VEF₁ em 7% do valor previsto e em 200 mL do valor total).
- d. Aumento do VEF₁ acima de 20% e 250 mL do valor total: de forma espontânea ou após intervenção farmacológica.

Quando não há reversão da broncoconstrição com a atuação de broncodilatador no teste, não indica irreversibilidade das vias aéreas (STIRBULOV, BERND, SOLÉ; 2006), contudo somente o aumento de 15% nos valores de VEF₁ em relação aos já previstos, pode ser considerado em um diagnóstico positivo de asma, observando-se que uma queda nos valores de CVF e VEF₁, indica que existe uma diminuição do calibre das vias aéreas durante a expiração (HOLGATE, CHURCH; 1996), o que pode explicar a hipersuflação dos sáculos alveolares.

II. PICO DE FLUXO EXPIRATÓRIO (PFE):

Constitui um fator importante no diagnóstico, monitoração e controle da asma (STIRBULOV, BERND, SOLÉ; 2006); este é utilizado para medir o “grau de broncoconstrição” e a maior velocidade de saída e entrada de ar durante a expiração forçada de ar, resultante de uma inspiração máxima, que deve atingir a capacidade pulmonar total (ARRUDA *et al*; 2008).

De acordo com STIRBULOV, BERND e SOLÉ (2006), os dados classificatórios para asma são:

- a. Aumento de ~ 15% do PFE após inalação de broncodilatadores ou uso oral de corticosteróides
- b. Variação diurna acima de 20% no PFE: se utilizando as medidas realizadas pela manhã e pela tarde, durante duas ou três semanas.

Aparelhos portáteis (em inglês *peak-flow meters*) auxiliam na medida do PFE de forma simples e acessível ao paciente, ajudando no seguimento em domicílio do processo de acompanhamento e tratamento da asma; podem ser utilizados durante as crises ou somente para avaliação terapêutica, mas depende muito da ação do asmático, e por isso exige-se orientação médica rigorosa (ARRUDA *et al*; 2008).

III. TESTES ADICIONAIS:

Em casos onde existem, os sintomas característicos da asma, mas a espirometria tem valor normal e não há reversão da broncoconstrição sob ação de broncodilatador, a confirmação pode ser feita medindo-se a hiper-responsividade que (“refletem a sensibilidade ou facilidade com que as vias aéreas reagem aos estímulos externos que podem causar sintomas de asma”); comumente os resultados são expressos apresentando a concentração ou dose “provocadora” de medicamento agonista capaz de causar queda efetiva nos valores de VEF₁ (“por convenção \geq a 20%”) com: teste de broncoprovocação induzida por agentes broncoconstritores (p.ex. metacolina, histamina etc), com observação de alta sensibilidade e de “alto valor preditivo negativo” e do teste de broncoprovocação induzida por exercício que apresente queda no VEF₁ maior a 10-20% (STIRBULOV, BERND, SOLÉ; 2006).

4.1.3 Diagnóstico da Alergia:

Exige anamnese cuidadosa, sendo utilizado para identificar os alérgenos relacionados à asma, que pode ser definida por provas *in vivo* (testes cutâneos) ou *in vitro* (determinação de concentração sanguínea de IgE específica) (STIRBULOV, BERND, SOLÉ; 2006).

As provas *in vivo*, são realizadas por meio de extratos biologicamente padronizados (a mais comum é a punção), no caso da asma os testes inaláveis são normalmente utilizados, com extratos de ácaros, pólen, baratas e epitélios; poluentes ambientais e ocupacionais funcionam como desencadeadores ou agravantes do processo alérgico da asma (STIRBULOV, BERND, SOLÉ; 2006).

A quantificação de IgE sérica específica no soro é feita por ensaios imunoenzimáticos (ELISAs) ou métodos quimioluminométricos (sendo o mais comum o teste de radioalergosorventes-“RAST”). A sensibilidade das técnicas varia de acordo com os diferentes “sistemas de extratos”, sendo o uso de um extrato alergênico de boa qualidade somado a um ótimo sistema de detecção, é fundamental para resultados de alta sensibilidade e especificidade (HOLGATE, CHURCH; 1996), que podem ser empregados para confirmar e complementar os resultados dos testes *in vivo* (STIRBULOV, BERND, SOLÉ; 2006).

4.1.4 Diagnóstico Diferencial:

Consiste em um importante instrumento para diferenciação entre asma e outras doenças, podendo haver presença e ausência de sibilos, considerando que um breve descuido pode ocasionar em consequências graves (ARRUDA *et al*; 2008). No quadro 3 estão destacadas resumidamente algumas patologias que assemelham-se a asma e que devem ser consideradas no diagnóstico (STIRBULOV, BERND, SOLÉ; 2006).

Quadro 3: Patologias analisadas no diagnóstico diferencial da asma

Anel vascular
Fístula traqueoesofágica
Apneia obstrutiva do sono
Não coordenação da deglutição
Aspergilose broncopulmonar alérgica
Infecções virais e bacterianas
Bronquiectasias
Insuficiência cardíaca
Bronquiolites
Massas hipofaríngeas
Carcinoma brônquico
Massas mediastinais
Discinesia da laringe
Obstrução alta das vias aéreas

Disfunção das cordas vocais
Obstrução mecânica das vias aéreas
Doença respiratória crônica da prematuridade
Refluxo gastroesofágico
Doença pulmonar obstrutiva crônica
Síndrome de Löeffler
Embolia pulmonar
Síndrome de hiperventilação
Fibrose cística
Alveolite alérgica extrínseca ou pneumonite por hipersensibilidade

Fonte: STIRBULOV, BERND, SOLÉ (2006)

Um exame radiológico do tórax serve como forma de excluir doenças pulmonares semelhantes, uma vez que neste estudo o pulmão asmático aparece com aspecto normal. No período intercrítico (durante ou após a crise), verifica-se a “hiperexpansão pulmonar”, com aumento da transparência do parênquima, horizontalização das costelas e aumento dos espaços intercostais, que coexiste com um diafragma “rebaixado”. O coração pode aparecer sob a aparência de “coração em gota”, em casos mais graves e com histórico de frequência de crises, pode observar-se um aumento da trama vasobrônquica e espessamento das paredes dos brônquios. Quando existe a suspeita de outras patologias, pode-se orientar a realização de exame radiológico da face e tomografia computadorizada (ARRUDA *et al*; 2008).

4.2 CLASSIFICAÇÃO DA GRAVIDADE:

A principal função deste processo é determinar a dose de fármacos efetiva e suficiente pra que o estado de controle seja alcançado no menor espaço de tempo possível (STIRBULOV, BERND, SOLÉ; 2006). Entretanto esta classificação não está fortemente relacionada com o “estado alérgico” do asmático, apesar de muitos serem alérgicos a antígenos inalados (HOLGATE, CHURCH; 1996).

Os graus de classificação são fundamentados em “critérios clínicos”, sendo importantes quanto à elaboração de um plano de tratamento para prazos extensos e para análises dos resultados, prevenindo que um paciente em estágio menos avançado

alcance um estágio mais avançado (HOLGATE, CHURCH; 1996). A análise da gravidade pode ser realizada estudando-se a “frequência e intensidade dos sintomas e pela função pulmonar” de forma genérica. Fatores como: “tolerância ao exercício, a medicação necessária para a estabilização dos sintomas, o número de visitas ao consultório e ao pronto-socorro, o número de hospitalizações por asma e a necessidade de ventilação mecânica”, podem ser empregados na classificação de forma individual (STIRBULOV, BERND, SOLÉ; 2006).

Esta classificação se baseia no desenvolvimento da doença e na resposta ao tratamento empregado. A gravidade não é fixa para cada doente, podendo variar entre meses e anos ao longo da vida, em razão disso torna-se importante à avaliação constante dos pacientes e a verificação do tratamento, adaptando-o de acordo com o estágio de controle (STIRBULOV, BERND, SOLÉ; 2006). No quadro 4, podem ser observados os critérios de classificação da gravidade em pacientes asmáticos.

Quadro 4: Classificação da gravidade na asma

	INTERMITENTE	LEVE	PERSISTENTE MODERADA	GRAVE
Sintomas	Raros	Semanais	Diários	Diários ou contínuos
Despertares noturnos	Raros	Mensais	Semanais	Quase diários
Necessidade de β_2 para alívio	Rara	Eventual	Diária	Diária
Limitação das atividades	Nenhuma	Presente nas exacerbações	Presente nas exacerbações	Contínua
Exacerbações	Raras	Afeta atividades e o sono	Afeta atividades e o sono	Frequentes
VEF ₁ ou PFE	$\geq 80\%$ predito	$\geq 80\%$ predito	60-80% predito	$\leq 60\%$ predito

Variação VEF ₁ ou PFE	<20%	<20-30%	>30%	>30%
-------------------------------------	------	---------	------	------

Fonte: Adaptado de STIRBULOV, BERND, SOLÉ (2006).

A estimativa é de que 60% dos asmáticos sejam classificados como intermitentes ou persistentes leves, que 25-30% dos casos sejam de doentes nas fases moderada e que de 5-10% representem os casos graves. Embora estes últimos exemplifiquem a menor porcentagem dos casos, este grupo representa a maior “parcela na utilização de serviços de saúde” (STIRBULOV, BERND, SOLÉ; 2006).

4.3 CONTROLE:

Trata-se do alvo quanto ao tratamento da doença, com a possibilidade de controle da asma e sua manutenção. Na asma não se utiliza os termos prevenção e/ou cura, pois na realidade clínica estes processos ainda não são disponíveis, o que comumente emprega-se é o termo controle, o qual abrange as “manifestações clínicas e funcionais”, ou seja, aos sinais e sintomas (STIRBULOV, BERND, SOLÉ; 2006).

De forma geral esta observação deveria ser relacionada com “marcadores”, em testes laboratoriais que indicam inflamação, e as características particulares da doença. Contudo a falta de disponibilidade e os custos elevados destes métodos impossibilitam sua utilização com “parâmetros de medida de controle na prática clínica diária” (STIRBULOV, BERND, SOLÉ; 2006).

Existem três níveis diferentes de controle, com base em parâmetros clínicos, nos quais os doentes podem ser classificados: asma controlada, asma parcialmente controlada e asma não controlada. Os parâmetros utilizados são: a presença de sintomas durante o dia, “despertares” durante a noite, necessidade do uso de medicamentos de “resgate”, limitação das atividades cotidianas, alterações nos valores de PFE ou VEF₁ em relação aos valores normais e a ocorrência de exacerbações; com base nestas características observa-se a condição e classificação do estágio de controle, conforme a descrição do quadro 5 (STIRBULOV, BERND, SOLÉ; 2006).

Quadro 5: Níveis de controle da asma

PARÂMETRO	CONTROLADO	PARCIALMENTE CONTROLADO	NÃO CONTROLADO
Sintomas	Nenhum ou mínimo	2 ou mais por semana	3 ou mais por semana
Despertares noturnos	Nenhum	2 ou mais por semana	Presentes em qualquer semana
Necessidade de medicamentos de resgate	Nenhuma	Pelo menos 1	
Limitação das atividades	Nenhuma	Presente em qualquer momento	
PFE ou VEF ₁	Normal ou próximo a este	< 80% do predito ou do melhor individual, quando conhecido	
Exacerbação	Nenhuma	1 ou mais por ano	1 em qualquer semana

Fonte: Adaptado de STIRBULOV, BERND, SOLÉ (2006).

O controle eficiente do processo asmático pode ser conseguido com as medidas de tratamento disponíveis (STIRBULOV, BERND, SOLÉ; 2006).

4.4 TRATAMENTO

O principal objetivo é o controle da doença por longos períodos de tempo, observando-se as reações adversas “potenciais”, interações farmacológicas e custos dos medicamentos (STIRBULOV, BERND, SOLÉ; 2006). A discussão de um plano de tratamento é importante para a redução da gravidade e, em consequência disso, ocorrem alguns riscos inerentes ao próprio tratamento, como: “morte de um ataque agudo; incapacidade devido à função pulmonar anormal ou ataques constantes; complicações

da terapia medicamentosa, especialmente dos corticosteroides e o estilo de vida afetado” (fonte de maior preocupação para o paciente) (HOLGATE, CHURCH; 1996). O plano de tratamento pode ser estruturado como indicado no quadro 6.

Quadro 6: Possível forma de estruturação do plano de tratamento

PLANO DE TRATAMENTO DA ASMA
Encontrar a função pulmonar “melhor ou alvo”
Avaliar a gravidade da asma (não em períodos de crise)
Manter a melhor função pulmonar com medicamentos específicos
Reduzir fatores desencadeantes ou agravantes da doença
Escrever um plano de ação para exacerbações
Educar o paciente e a família
Revisão regular do quadro

Fonte: Adaptado de HOLGATE, CHURCH (1996).

O tratamento inicial pode ter início com base na classificação da gravidade, mas a manutenção fundamenta-se no estado de controle (STIRBULOV, BERND, SOLÉ; 2006).

4.4.1 Tratamento de manutenção

Esta forma de tratamento tem como principal meta o controle dos sintomas e a prevenção de exacerbações (STIRBULOV, BERND, SOLÉ; 2006). A educação a respeito da doença é fundamental para o funcionamento do tratamento, o paciente e seus familiares devem ser informados e esclarecidos acerca da doença. Os fatores agravantes e desencadeantes, a importância do tratamento farmacológico e não farmacológico, bem como seus efeitos e riscos devem ser claramente informados (HOLGATE, CHURCH; 1996. STIRBULOV, BERND, SOLÉ; 2006).

Para situações onde a doença encontra-se em estágios moderados e/ou graves deve-se existir “registro escrito” para medicação utilizada e para verificar a presença e ausência de sintomas, facilitando o controle em casa e a intervenção médica, e também deve haver um “plano de ação” escrito para tratar exacerbações (STIRBULOV, BERND, SOLÉ; 2006).

Em casos onde o plano de tratamento não for seguido ou falhar, torna-se necessário a intervenção médica de emergência no serviço de saúde mais próximo (HOLGATE, CHURCH; 1996). Quando a manutenção do controle não for alcançada aconselha-se antes de alterar a doses medicamentosas, observar se:

- “a adesão do paciente ao tratamento”;
- “os erros na técnica de uso dos dispositivos inalatórios”;
- “presença de fatores desencadeantes e/ou agravantes, como rinite persistente, sinusite crônica, doença do refluxo gastresofágico, exposição à alérgenos, tabagismo e transtornos psíquicos e sociais” (STIRBULOV, BERND, SOLÉ; 2006).

Outro fator importante é o “controle ambiental”, que tem por finalidade evitar e/ou minimizar a exposição a agentes agravantes ou desencadeantes de uma crise. Em indivíduos alérgicos, uma possível causa, seria a exposição à alérgenos (principalmente dentro de casa), sendo mais comuns os ácaros. Para evitar o contato do asmático com estes imunógenos, algumas medidas simples podem ser tomadas como:

- “colocação de capas impermeáveis à ácaros em colchão e travesseiro”;
- “remoção de carpetes e tapetes”;
- “limpeza do chão e móveis com pano úmido e uso frequente de aspirador de pó”;
- “extermínio profissional de insetos”;
- medidas para minimizar o acesso de insetos a água e alimentos, afim de impedir sua disseminação (ARRUDA *et al*;2008).

4.4.2 Tratamento farmacológico

A terapia feita com o uso de fármacos consiste em um grande aliado no tratamento da doença. A seguir serão brevemente mencionados os principais grupos de fármacos utilizados no tratamento da asma.

→ Beta- agonistas de ação prologada:

Os utilizados no Brasil são o formoterol e o salmeterol (STIRBULOV, BERND, SOLÉ; 2006). Este medicamentos apresentam ação sobre um período de 12 horas ou mais, por apresentar alta lipossolubilidade, o que garante sua absorção pelas membranas das células do músculo liso em altas concentrações (BOUSHEY; 2010). Uma terapia utilizando-se somente estes fármacos não é aconselhada. Alguns efeitos adversos podem ser descritos, incluindo temores e taquicardia (STIRBULOV, BERND, SOLÉ; 2006). O uso concomitante com corticosteróides inalados pode ser feito para atingir o controle da doença (BOUSHEY; 2010).

→ Beta-agonistas de curta duração:

Estes fármacos são comumente utilizados para o alívio dos sintomas, como o broncoespasmo em crises agudas e antes de um exercício físico, evitando a ocorrência de broncoespasmo. Os principais medicamentos utilizados são o salbutamol, o fenoterol e a terbutalina; podem ocorrer reações adversas semelhantes aos beta-agonistas de longa duração. Quando a broncodilatação não é atingida sob efeito destes fármacos, recomenda-se o uso de corticosteroides por via oral; em caos onde ocorre uma necessidade progressiva do aumento da dose, o quadro pode sugerir um descontrole da doença (STIRBULOV, BERND, SOLÉ; 2006).

→ Corticosteroides

Esta classe de medicamentos começou a ser empregada no tratamento da asma desde a segunda metade do século XX, tendo ação anti-inflamatória e inibidora (quanto à síntese de citocinas correspondentes a esta resposta imunológica). Outras ações importantes são o efeito sobre a diminuição da reatividade brônquica e das exacerbações ou crises, se utilizados com frequência (BOUSHEY; 2010).

5 CONCLUSÃO

Observa-se que a asma por se tratar de uma inflamação crônica das vias aéreas termina em ocasionar a hiperresponsividade destas (STIRBULOV, BERND, SOLÉ; 2006), o que ao longo do tempo podem resultar em danos irreversíveis ao local, como é mostrado em biópsias de pacientes asmáticos, onde se encontram grande infiltração de mastócitos na musculatura lisa. Este fato indica que ao depositarem-se e serem estimulados por anticorpos, os mesmos liberam mediadores inflamatórios e também fatores de crescimento que promovem sua “proliferação” no músculo liso das vias aéreas. Estes dados são descritos com base nos casos fatais de asma, todavia acredita-se que os casos não letais apresentem fisiopatologia semelhante. A característica marcante é o “remodelamento das vias aéreas” (KUMAR, ABBAS, FAUSTO; 2005), com aspectos em destaque como:

- “Espessamento da membrana basal do epitélio brônquico”;
- “Edema e um infiltrado inflamatório nas paredes brônquicas, com uma proeminência de eosinófilos e mastócitos”;
- “Um aumento de tamanho das glândulas submucosas”;
- “Hipertrofia da musculatura da parede brônquica. Apesar de a obstrução do fluxo de ar ser primariamente atribuída à broncoconstrição muscular, remodelagem das vias aéreas também pode contribuir para essa obstrução” de acordo com KUMAR, ABBAS e FAUSTO (2005).

A contração da musculatura lisa pode ser revertida em curto prazo pelas formas de tratamento disponíveis, ma para a redução do edema e do infiltrado de células é necessário tratamento por um período de tempo extenso com medicamentos anti-inflamatórios corticosteroides (BOUSHEY; 2010). O tratamento tem por finalidade controlar a asma por maiores intervalos de tempo. Observando-se o surgimento de reações adversas e interações medicamentosas e até mesmo o custo destes (STIRBULOV, BERND, SOLÉ; 2006), o que em alguns casos pode representar uma barreira para o tratamento.

A qualidade de vida representa um dos aspectos mais discutidos em relação a asma e abrange inúmeras características a nível físico e fisiológico de um indivíduo. As

limitações causadas pela asma podem limitar gravemente a vida dos portadores da doença e podem piorar com a falta de controle dos sintomas, ocasionando incomodo e insegurança na realização de atividades cotidianas. Deve-se, portanto considerar não somente o prognóstico e a gravidade da doença, mas também características pessoais e os estilos de vida adotados por cada paciente, o que pode contribuir de forma significativa na qualidade de vida dos mesmos (FERNANDES, OLIVEIRA; 1997).

Diante deste cenário observa-se que “a maioria das mortes seria prevenível, denotando uma falência em termos de reconhecimento da gravidade da situação e da possibilidade de seu controle, pelos doentes, pelas famílias, pela sociedade e pelos próprios clínicos” (GASPAR, ALMEIDA, NUNES; 2006). Em razão disto a compreensão de influência sobre a mortalidade e as internações nos oferecem uma visualização da evolução da doença e quais os impactos que esta comumente causa na vida dos indivíduos por ela acometidos (GASPAR, ALMEIDA, NUNES; 2006).

REFERÊNCIAS

ABBAS, Abul K; LICHTMAN, Andrew H; PILLAI, Shiv. **Imunologia celular e molecular**. Tradução: Tatiana Ferreira Robaina *et al.* 7.ed. Rio de Janeiro: Elsevier, 2011.592p.

AMARAL, Elmo Eduardo de Almeida; NETO, Valter Viana de Andrade. Bioquímica eritrocitária. IN: OLIVEIRA, Maria Beatriz Siqueira Campos de; RIBEIRO, Flávia Coelho; VIZZONI, Alexandre Gomes. **Conceitos básicos e aplicados em imuno-hematologia**. Rio de Janeiro: EPSJV,2013.

ARRUDA, Karla L; SARTI, Willy. **Faculdade de Medicina de Ribeirão Preto-USP: Curso de Graduação. CAPÍTULO 40: Asma Brônquica**,2008.

Disponível em :

<http://cg.fmrp.usp.br/novo/images/pdf/conteudo/disciplinas/asmabronquica.pdf>

BOUSHEY, Homer A. Fármacos usados no tratamento da asma. IN: KATZUNG, Bertram G. **Farmacologia Básica e Clínica**. Tradução: Carlos Henrique Cosendey *et al.* 10. ed. Porto Alegre:AMGH, 2010. 1060p.

FERNANDES, Ana Luisa Godoy. Asma, uma doença crônica cujas manifestações vão além do desconforto respiratório, limitação física e redução de qualidade de vida. **Jornal Brasileiro de Pneumologia**. São Paulo: editorial, v.35(4), p.293-294, 2009.

FERNANDES, Ana Luisa Godoy; OLIVEIRA, Maria Alenita de. Avaliação da qualidade de vida na asma. **Jornal de Pneumologia**. V.23(3), maio-junho de1997.

GASPAR, Ângela; ALMEIDA, Mário Moraes de; NUNES, Carlos. Epidemiologia da asma grave. **Revista Portuguesa de Imunoalergologia**. v. 14 (supl 2), p.27-41,2006.

HOLGATE, Stephen T; CHURCH, Martin K. **Alergia**. Tradução: Nelson Gomes de Oliveira. 1. ed. São Paulo: Manole,1996.

JANEWAY Jr, Charles; TRAVERS, Paul; WALPORT, Mark; SHLOMCHIK, Mark J. **Imunobiologia: o sistema imune na saúde e na doença**. 5. ed. Porto Alegre: Artmed, 2002.

KISHIYAMA, Jeffre L. Distúrbios do sistema imune. IN: Mc PHEE, Stephen J; GRANONG, Willian F. **Fisiopatologia da Doença: uma introdução à Medicina Clínica**. 5. ed. São Paulo: Mc Graw –Hill Intramericana do Brasil, 2007.

KUMAR, Vinay; ABBAS, Abul K; FAUSTO. **ROBBINS E COTRAN- Patologia: Bases Patológicas das Doenças**. 7.ed. 5 tiragem. Rio de Janeiro: Elsevier, 2005.

MOTA-FRANCO, Jackeline; GURGEL, Ricardo Q. ; SOLÉ, Dirceu. Epidemiologia da asma. **Revista Brasileira de Alergia e Imunopatologia**. ASBAI; v. 29(4),p.150-155, 2006.

PLÁCIDO, José Luís. A asma a nível nacional e mundial: perspectivas actuais e tendências de evolução. **Revista Portuguesa de Clínica Geral**. DOSSIER-ASMA, v.20, p. 583-587, 2004.

PRENDERGAST, Thomas J; RUOSS, Stephen. Doença Pulmonar. IN: Mc PHEE, Stephen J; GRANONG, Willian F. **Fisiopatologia da Doença: uma introdução à Medicina Clínica**. 5. ed. São Paulo: Mc Graw –Hill Intramericana do Brasil, 2007.

ROITT, Ivan; BROSTOFF, Jonathan; MALE, David. **Imunologia**. Tradução de Ida Cristina Gubert. 6. ed. São Paulo: Manole, 2003.

ROSEN, Fred; GEHA, Raif. **Estudos de casos em imunologia: um guia clínico**. Tradução de Cristina Bonorino *et al*. 3. ed. Porto Alegre: Artmed, 2002.

SOUZA, Daniel Santos; MEDRADO, Leandro; GITIRANA, Lycia de Brito. Histologia. IN: MOLINARO, Etelcia; CAPUTO, Luzia Fátima Gonçalves; AMENDOEIRA, Maria Regina Reis. **Conceitos e métodos para a formação de profissionais em laboratórios de saúde: volume 2**. Rio de Janeiro: EPSJV; IOC, 2010.

STIRBULOV, Roberto; BERND; Luiz Antônio G; SOLÉ, Dirceu. IV Diretrizes brasileiras para manejo da asma. **Jornal Brasileiro de Pneumologia**. v. 32 (supl 7), p. 447-474, 2006.

TEVA, Antonio; FERNANDEZ; José Carlos Couto; SILVA, Valmir Laurentino. Imunologia. IN: MOLINARO, Etelcia; CAPUTO, Luzia Fátima Gonçalves; AMENDOEIRA, Maria Regina Reis. **Conceitos e métodos para a formação de profissionais em laboratórios de saúde**: volume 4. Rio de Janeiro: EPSJV; IOC, 2009.

TODO-BOM, Ana; PINTO, Anabela Mota. Fisiopatologia da asma grave. **Revista Brasileira de Alergia e Imunopatologia**. ASBAI. v.29(3), p. 113-116, 2006.

TORTORA, Gerard J.; GRABOWSKI, Sandra Reynolds. **Fundamentos de anatomia e fisiologia**. Tradução: Maria Regina Borges-Osório. 6. ed. Porto Alegre: Artmed, 2006. 718p.

VASCONCELOS, Ana Cláudia L.F ; ROSA, Gisele M. A. Rosa; MASSA, Palti O. ; PINTO, José Henrique P. Prevalência de fatores associados a doenças alérgicas em crianças e adolescentes com relação à Hipótese da Higiene. **Revista Brasileira de Alergia e Imunopatologia**. ASBAI.v.34(2), p.49-54, 2011.

REFERÊNCIAS DE IMAGENS:

- FIGURA 1: <http://www.uff.br/RVQ/index.php/rvq/article/viewArticle/14/29> (acesso em 16/05/2014 às 14:10)
- FIGURA 2: http://scielo.iec.pa.gov.br/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0103-460X2004000100006&lng=pt (acesso em 14/05/2014 às 14:12)
- FIGURA 3: http://revista.hupe.uerj.br/detalhe_artigo.asp?id=200 (acesso em 14/05/2014 às 14:13)
- FIGURA 4: http://blogdasbi.blogspot.com.br/2013_02_01_archive.html (acesso em 14/05/2014 às 14:15)

- FIGURA5:

http://www.nature.com/nature/journal/v479/n7374_supp/fig_tab/479S2a_F1.htm

1 (acesso em 14/05/2014 às 14:16)

FIGURA 6:<http://www.asma-bronquica.com.br/medical/introducao.html>

BIBLIOGRAFIA

NUNES, André Carlos Ladeira Ferreira. **Asma: etiologia, imunopatologia e tratamento**. Porto: Universidade Fernando Pessoa-Faculdade de Ciências da Saúde, 2011.