

PROGRAMA RESIDÊNCIA MÉDICA SES-DF  
ALERGIA PEDIÁTRICA  
HOSPITAL MATERNO INFANTIL DE BRASÍLIA

MONOGRAFIA

Asma: prevalência, imunologia e tratamento

Gabriela Dourado Maranhão

2014

PROGRAMA RESIDÊNCIA MÉDICA SES-DF  
ALERGIA PEDIÁTRICA  
HOSPITAL MATERNO INFANTIL DE BRASÍLIA

MONOGRAFIA

Asma: prevalência, imunologia e tratamento

Gabriela Dourado Maranhão

*Residente*

Dra. Vanessa Guimarães

*Orientadora*

Brasília

2014

PROGRAMA RESIDÊNCIA MÉDICA SES-DF  
ALERGIA PEDIÁTRICA  
HOSPITAL MATERNO INFANTIL DE BRASÍLIA

Gabriela Dourado Maranhão

*Residente*

Monografia Submetida ao Programa de Residência Médica Alergia Pediátrica  
do Distrito Federal SES-DF

Entregue em: ---- ---- ---

Média: \_\_\_\_\_

BANCA EXAMINADORA

\_\_\_\_\_ NOTA:

\_\_\_\_\_ NOTA:

## SUMÁRIO

<b>1- INTRODUÇÃO</b> .....	1
<b>2- REVISÃO DE LITERATURA</b> .....	4
<b>3- DESENVOLVIMENTO</b> .....	10
<b>3.1- Aspectos Imunológicos</b> .....	10
<b>3.2- Tratamento</b> .....	12
<b>3.3- Tratamento não medicamentoso</b> .....	13
<b>3.4- Tratamento Medicamentoso</b> .....	13
3.4.1- Beta 2 agonista adrenérgicos de curta ação .....	13
3.4.2- Brometo de Ipatrópio.....	14
3.4.3- Xantinas: Teofilina e Aminofilina .....	14
3.4.4- Sulfato de magnésio .....	15
3.4.5- Corticoides Sistêmicos.....	15
<b>3.5- Tratamento de Manutenção</b> .....	17
3.5.1- Coricoesteróide Inalatório .....	18
3.5.2- Beta 2 Agonistas de Longa Duração.....	18
3.5.3- Anti Leucotrienos .....	19
3.5.4- Anti-IgE .....	19
3.5.5- Cromonas .....	20
3.5.6- Imunoterapia Específica.....	20
<b>4- CONCLUSÃO</b> .....	22
<b>5- REFERÊNCIAS</b> .....	23

## **Tabelas e Figuras**

Tabela 1: Prevalência e Intervalo de Confiança Aleitamento Materno Exclusivo em crianças menores de seis meses, Ministério da Saúde 2008

Tabela 2. Mediana e intervalo de confiança do Aleitamento Materno Exclusivo ( em dias ) em crianças menores de seis meses segundo Ministério da Saúde 2008

Tabela 3 Classificação da gravidade asma de acordo com Sociedade Brasileira de Pneumologia e Tisiologia para Manejo da Asma 2012

Tabela 4. Níveis de Controle de Asma de acordo com IV Diretriz Brasileira para o Manejo da Asma de 2006.

Tabela 5. Valores Normais de Medida de Fluxo Expiratório PFE

Figura 1: Interações celulares e neurais presentes na patogenia da asma resultam em manutenção da inflamação e conduzem ao remodelamento brônquico

Figura 2: Propriedades anti-inflamatórias dos corticosteróides no paciente asmático

Figura 3: Classificação da gravidade da asma

## 1- INTRODUÇÃO

Asma é uma doença crônica muito comum na infância, causa de grande morbimortalidade, sendo sua prevalência mundial e o impacto sócio econômico importante.

Em crianças e adolescentes é causa de grande abstenção em sala de aula com impacto na qualidade de vida.

Sua evolução é variável segundo a idade de início dos sintomas, a maioria das crianças cerca de 50% a 65% apresentam os primeiros sintomas de sibilância já no primeiro ano de vida o que é um fator importante para desenvolvimento de asma grave <sup>1</sup>.

Podendo ser classificada quanto à gravidade em Asma Intermitente (AI), Asma Persistente Leve (APL), Asma Persistente Moderada (APM) e Asma Grave (AG) e ainda aquelas crianças com primeiros episódios de sibilância são classificadas como Bebê Chiador ou Lactente Sibilante quando ainda não preenchem critérios para definição de acordo com a classificação atual <sup>2,3</sup>.

Na maioria dos casos a asma é classificada como intermitente ou persistente leve, mas a minoria classificada como asma grave utiliza grande parte dos recursos e está relacionada à maior morbimortalidade.

É muito importante a identificação dos lactentes sibilantes, pois esse grupo representa alto risco para desenvolvimento de asma no futuro sendo que o diagnóstico precoce e o adequado tratamento para esses casos reduz o risco de doenças e internações futuras. Segundo o Ministério da Saúde, em 2006 34,5% das internações hospitalares em menores de um ano de vida, em todo o Brasil, ocorreram por doenças do aparelho respiratório <sup>4</sup>.

O sexo masculino entre crianças está relacionado como fator de risco para essa patologia, estudos mostram que diferenças existentes entre a geometria, o tamanho das vias aéreas e o tônus muscular, conforme o sexo pode justificar a maior prevalência de asma entre crianças do sexo masculino <sup>1,4,8</sup>.

Não se pode deixar de destacar a concomitância da rinite alérgica sendo fator de risco para a asma moderada e grave e sua importância estando relacionada a falta de controle da doença <sup>18</sup>

O aleitamento ainda é causa de grandes estudos, pois é bem conhecido seu fator de proteção em relação a doenças gastrintestinais e respiratórias, mas ainda não existem estudos suficientes que consigam comprovar sua relação direta com a asma, necessitando ainda de estudos abrangentes que comprovem esse benefício.

O nível de controle da asma, a gravidade da doença e os recursos médicos utilizados por asmáticos brasileiros são pouco documentados. Em um estudo, mostrou-se que o custo direto da asma (utilização de serviços de saúde e medicações) foi o dobro entre pacientes com asma não controlada que entre aqueles com asma controlada, sendo a falta de controle da asma o maior componente relacionado à utilização dos serviços de saúde. Entretanto, o gasto direto relacionado às medicações foi maior entre os portadores de asma controlada, sendo que 82,2% desses utilizavam regularmente corticoides inalatórios. O custo da asma aumenta proporcionalmente com a gravidade da doença. O custo indireto (número de dias perdidos de escola e trabalho) foi superior naqueles com asma não controlada <sup>4</sup>.

Um bom controle e um bom acompanhamento desses pacientes estão relacionados à redução importante das internações e do custo dessa doença. No Brasil em 2005 as internações por asma corresponderam a 18,7% daquelas por causa respiratória e a 2,6 % de todas as internações no período de acordo com dados do Ministério da Saúde <sup>5</sup>.

Em 10 anos foi visto uma queda importante nas internações por asma no país com redução de cerca de 50 % diminuindo de 397.333 no ano 2000 para 192.601 em 2010, o Ministério da Saúde atribui esse fato a melhor atenção primária aos asmáticos e também ao programa Farmácia Popular que distribui gratuitamente algumas medicações para controle da doença <sup>6</sup>.

Existe hoje no Brasil o Programa Nacional de Controle da Asma que estabelece estratégias para o controle dessa patologia e tem como objetivo a redução da morbimortalidade e a melhoria da qualidade de vida e do bem estar do doente asmático.

Doença de alta prevalência em âmbito mundial com grande impacto familiar, social e econômico sendo bastante estudada nas últimas décadas.

Para o correto entendimento dessa patologia é de suma importância o conhecimento de seus aspectos imunológicos, pois se trata de uma doença com diversos mecanismos fisiopatológicos.

As principais células mediadoras desse processo de inflamação crônica são os Linfócitos T que são os grandes regentes da orquestra com apoio de outras células como mastócitos que são responsáveis pela fase inicial da asma com liberação de seus mediadores e os eosinófilos responsáveis pela perpetuação dessa patologia.

O tratamento da asma vem se modificando em decorrência de novos conhecimentos e novas descobertas em relação à fisiopatologia. Conseqüentemente novas drogas estão sendo estudadas, já existe um grande arsenal terapêutico, mas ainda é uma doença que não se tem cura.

O tratamento medicamentoso da asma é baseado em dois princípios o primeiro é em relação à crise e o segundo é profilático. Existem ainda muitas controvérsias que medeiam essa relação.



## 2- REVISÃO DE LITERATURA

Asma definida pelo III Consenso Brasileiro sobre Asma de 2002 como doença inflamatória crônica caracterizada por hiper-responsividade das vias aéreas inferiores e por limitação variável do fluxo aéreo reversível espontaneamente ou por tratamento, manifestando-se clinicamente por episódios recorrentes de sibilância, dispneia, aperto no peito e tosse particularmente à noite e pela manhã ao despertar. Resulta entre interação genética, exposição ambiental e outros fatores específicos que levam ao desenvolvimento e manutenção dos sintomas <sup>8</sup>.

De acordo com o GINA 2014 a asma é definida como doença heterogênea usualmente caracterizada por inflamação crônica das vias aéreas associado à história de sintomas respiratórios tais como chiado no peito, dispneia, aperto no peito e tosse, associado a variável limitação respiratória. Alguns fenótipos são identificados como a asma alérgica que é mais facilmente reconhecida estando normalmente associada a crianças com história pessoal ou familiar de doenças alérgicas como dermatites, rinites, alergia a medicação e alimentares; asma não alérgica ocorre somente em alguns adultos com perfil de escarro contendo células inflamatórias além de eosinófilos e neutrófilos; asma de início tardio ocorre geralmente em alguns adultos particularmente mulheres que apresentam a primeira crise de asma já quando adultas essas pacientes normalmente tendem a ser não alérgicos; asma com limitação de fluxo de ar fixo, normalmente ocorre em paciente com asma de longa data estabelecendo uma limitação fixa ao fluxo de ar; asma com obesidade ocorre em alguns obesos com sintomas respiratórios proeminentes e inflamação eosinofílica das vias aéreas <sup>19</sup>.

Como vimos não é uma definição simples existindo vários fatores que estão associados.

Alguns fatores de risco são conhecidos para essa patologia como: sexo masculino, pois sua prevalência já foi observada por diversos autores; baixo nível sócio econômico; sibilância em idade inferior a dois anos de vida; infecções de vias aéreas como IVAS principalmente aquelas causadas pelo

vírus sincicial respiratório; antecedentes familiares e pessoais de atopias dentre eles destacamos a rinite alérgica sendo comprovado o risco cinco vezes maior para sibilância persistente e asma; outro fator importante é o tabagismo familiar sendo imprescindível destacar que o tabagismo materno altera o desenvolvimento pulmonar fetal sendo que essas crianças apresentam maior risco de sibilância e diminuição da função pulmonar; prematuridade também é um fator de risco importante pois sabe-se que existe maior prevalência de sintomas respiratórios e redução da função pulmonar <sup>8,11</sup>.

O aleitamento materno nos seis primeiros meses de vida ainda é uma questão ambígua pois alguns autores apontam como fator protetor para o desenvolvimento de asma mas ainda não tem estudos abrangentes que comprovem esse benefício .

O aleitamento exclusivo apresenta vários benefícios comprovados para a criança o que ainda não se conseguiu comprovar é se essa maneira de lactação é protetora em relação à asma, pois ainda há poucos estudos com indícios para essa afirmativa. O que se sabe é que o aleitamento favorece a relação mãe bebê, diminuindo o risco de infecções do trato respiratório e gastrointestinal o que de maneira paralela também diminui os episódios de sibilância <sup>3,7</sup>.

Dentre os prováveis fatores protetores do aleitamento materno para asma estão os fatores imunológicos como a presença de Linfócitos T e Linfócitos B no leite materno, anticorpos como a IgA Secretora que passam do leite para o aparelho digestivo e citocinas como Fator Transformador de Crescimento beta (TGF-b), citocinas imunomoduladoras e antiinflamatórias <sup>20</sup>.

Aleitamento materno segundo dados do Ministério da Saúde mostra que no Distrito Federal em 2008 50% das crianças foram amamentadas exclusivamente ao seio por no mínimo 6 meses, sendo que dados dessa pesquisa mostra que essa prevalência em âmbito nacional é de cerca de 40 % , mostrando que o Distrito Federal está melhor do que a média nacional em relação ao aleitamento materno exclusivo <sup>21</sup>.

Tabela 1: Prevalência e Intervalo de Confiança Aleitamento Materno Exclusivo em crianças menores de seis meses, Ministério da Saúde 2008.

<b>CENTRO-OESTE</b>	<b>45,0</b>	<b>42,2 - 47,9</b>
Campo Grande	50,1	44,7 - 55,4
Distrito Federal	50,0	45,8 - 54,2
Goiânia	32,7	29,5 - 36,0
Cuiabá	27,1	22,3 - 32,6

A estimativa de duração média de aleitamento exclusivo no Distrito Federal foi de 77 dias nas qual também está acima da média nacional que foi de 54 dias. Ou seja uma criança que nasce hoje no Distrito Federal tem uma estimativa de aleitamento materno exclusivo de somente 77 dias de acordo com o Ministério da Saúde.

Tabela 2. Mediana e intervalo de confiança do Aleitamento Materno Exclusivo ( em dias ) em crianças menores de seis meses segundo Ministério da Saúde 2008.

<b>CENTRO-OESTE</b>	<b>66,60</b>	<b>61,5 - 71,39</b>
Campo Grande	78,05	70,48 - 85,08
Distrito Federal	77,69	71,42 - 83,57
Goiânia	38,59	29,13 - 46,80
Cuiabá	0,742	-38,22 - 25,87

Tosse e sibilos são manifestações comuns de crianças principalmente naquelas com idade inferior a dois anos, está muito relacionada a quadros virais como IVAS, mas também pode ser o primeiro sinal da asma. De acordo com Dirceu Solé crianças menores de dois anos de idade que manifestam pelo menos três episódios de sibilância em espaço menor que 6 meses são denominados lactentes sibilantes. A importância de se estudar e investigar a

sibilância é que os pacientes com esses sintomas tem risco elevado de desenvolverem asma persistente na infância e adolescência <sup>22</sup>.

Uma questão muito importante é a classificação da asma de acordo com a gravidade da doença. Segundo as Diretrizes da Sociedade Brasileira de Pneumologia e Tisiologia para Manejo da Asma de 2012 <sup>23</sup> deve ser feita de acordo com a frequência e da intensidade dos sintomas e pela função pulmonar em Asma Intermitente, Asma Persistente Leve, Asma Persistente Moderada e Asma Persistente Grave de acordo com a Tabela abaixo.

Tabela 3 Classificação da gravidade asma de acordo com Sociedade Brasileira de Pneumologia e Tisiologia para Manejo da Asma 2012.

Quadro 2 - Classificação da gravidade da asma<sup>f</sup>.

Intermitente*	Persistente			
		Leve	Moderada	Grave
Sintomas	Raros	Semanais	Diários	Diários ou contínuos
Despertares noturnos	Raros	Mensais	Semanais	Quase diários
Necessidade de agente beta2-agonista inalado para alívio	Rara	Eventual	Diária	Diária
Limitação de atividades	Nenhuma	Presente nas exacerbações	Presente nas exacerbações	Contínua
Exacerbações	Raras	Afeta atividades e o sono	Afeta atividades e o sono	Frequentes
VEF1 ou PFE	≥ 80% previsto	≥ 80% previsto	60-80% previsto	≤ 60% previsto
Variação VEF1 ou PFE	< 20%	< 20-30%	> 30%	> 30%

De acordo com o GINA a asma é classificada em Asma Intermitente, Asma Persistente Leve, Asma Persistente Moderada e Asma Persistente Grave. A presença de pelo menos uma característica de gravidade é suficiente para enquadrar a criança na categoria de maior gravidade.

A Avaliação da gravidade da asma tem como objetivo o manejo correto com a necessidade de uso de corticoides inalatórios para a prevenção de novas crises, melhora na função pulmonar e redução das internações e conseqüentemente melhora da qualidade de vida dos pacientes com essa patologia. De acordo com a IV Diretriz Brasileira para o Manejo da Asma de 2006 a avaliação do controle clínico atual da asma é realizada pela análise de alguns parâmetros como sintomas diurnos, limitação das atividades diárias, despertar noturno devido a sintomas de asma, necessidade de uso de medicação de alívio e prova de função pulmonar de acordo com a figura abaixo.

Tabela 4. Níveis de Controle de Asma de acordo com IV Diretriz Brasileira para o Manejo da Asma de 2006.

**Quadro 2 - Níveis de controle da asma.<sup>1</sup>**

<b>Avaliação do controle clínico atual</b> (preferencialmente nas últimas quatro semanas)			
Parâmetros	Asma controlada	Asma parcialmente controlada	Asma não controlada
	Todos os parâmetros abaixo	Um ou dois dos parâmetros abaixo	Três ou mais dos parâmetros da asma parcialmente controlada
Sintomas diurnos	Nenhum ou ≤ 2 por semana	Três ou mais por semana	
Limitação de atividades	Nenhuma	Qualquer	
Sintomas/despertares noturnos	Nenhum	Qualquer	
Necessidade de medicação de alívio	Nenhuma ou ≤ 2 por semana	Três ou mais por semana	
Função pulmonar (PFE ou VEF <sub>1</sub> ) <sup>b,c</sup>	Normal	< 80% predito ou do melhor prévio (se conhecido)	
<b>Avaliação dos riscos futuros</b> (exacerbações, instabilidade, declínio acelerado da função pulmonar e efeitos adversos)			
Características que estão associadas com aumento dos riscos de eventos adversos no futuro: mau controle clínico, exacerbações frequentes no último ano, <sup>d</sup> admissão prévia em UTI, baixo VEF <sub>1</sub> , exposição à fumaça do tabaco e necessidade de usar medicação em altas dosagens			

<sup>1</sup>Por definição, uma exacerbação em qualquer semana é indicativa de asma não controlada. Qualquer exacerbação é indicativa da necessidade de revisão do tratamento de manutenção. <sup>2</sup>Valores pré-broncodilatador sob o uso da medicação controladora atual. <sup>3</sup>Não aplicável na avaliação do controle da asma em crianças menores de cinco anos. Adaptado de Global Initiative for Asthma e Pedersen et al.<sup>(1,2)</sup>

O Pico de Fluxo Expiratório é uma medida simples quantitativa e reprodutível da existência de obstrução ao fluxo aéreo, requerendo a realização da inspiração máxima e expiração máxima podendo ser utilizado um sistema

manual portátil. Atualmente essa medida é bastante usada ambulatoriamente, pois permite ao médico avaliar e monitorar a evolução da doença do paciente permitindo a avaliação precoce da exacerbação e o grau de controle da doença. Não existem valores padrões para a medida de pico de fluxo, em pediatria é utilizada tabela com estatura, idade e sexo para estabelecer a faixa dos valores previstos.

Tabela 5. Valores Normais de Medida de Fluxo Expiratório PFE

<i>Crianças (Masculino e Feminino)</i>	
<i>Altura (cm)</i>	<i>PFE (L/minuto)</i>
105	156
110	174
115	193
120	221
125	229
130	247
135	265
140	283
145	301
150	319
155	337
160	355

Assim como no diagnóstico, os índices espirométricos e o PFE são essenciais no seguimento da asma. Além de servirem como parâmetros de gravidade, essas medidas prestam também para o estabelecimento do nível de controle, considerando-se "asma controlada" aquela que apresenta VEF1 ou PFE com valor normal ou próximo do normal. Do ponto de vista funcional, a asma é grave quando o VEF1 ou o PFE é < 60%.

### 3- DESENVOLVIMENTO

#### 3.1- Aspectos Imunológicos

Os principais fatores relacionados ao desenvolvimento da asma são individuais genéticos e ambientais. Os fatores genéticos tem sido alvo de estudos acreditando que diferentes genes e seus polimorfismos influenciam o desenvolvimento da doença. Os fatores ambientais são principalmente relacionados aos aeroalérgenos como poeira, ácaros, animais domésticos, fungos do ar e baratas sendo a mucosa brônquica hiperreativa a esses estímulos<sup>3</sup>.

Nas últimas décadas estão sendo focados dois aspectos da fisiopatologia da asma a inflamação e o remodelamento.

A inflamação da árvore brônquica é o principal mecanismo fisiopatológico da asma sendo resultado de interações entre células inflamatórias, células estruturais e mediadores inflamatórios.

Inicialmente ocorre a entrada de antígenos externos na árvore brônquica, na qual são reconhecidos pelas células apresentadoras de antígenos e processados dentro dos endossomos e seus fragmentos peptídicos antigênicos são ligados ao complexo CPH de Classe II (Complexo Principal de Histocompatibilidade).

As células apresentadoras de antígenos começam a expressar o CPH de classe II antígenos específicos em sua superfície onde os linfócitos T CD4 (virgens) os reconhecem e são ativados.

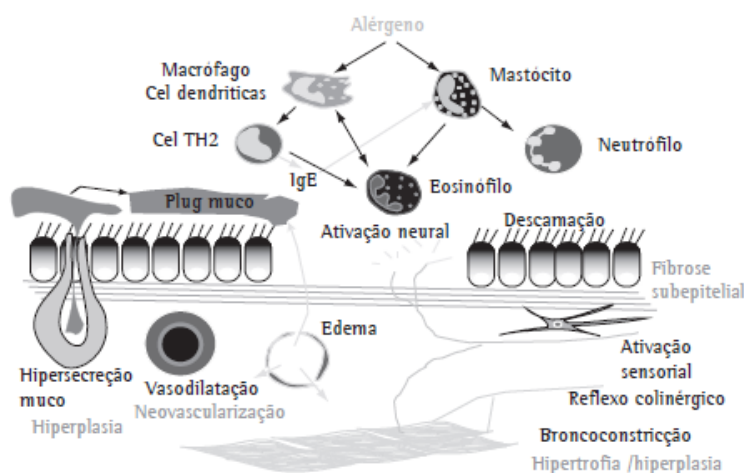
Após ativação inicial os linfócitos T CD4 estimulam sua própria proliferação e se diferenciam em Th2. Esse processo requer também um segundo sinal induzido pelo CD 28 nas células T e moléculas co-estimulatórias B7 nas células apresentadoras de antígenos. Após ativação celular os linfócitos Th2 produzem citocinas principalmente IL-4, IL-5, IL-9, IL-13. A IL-4 e IL-13 induzem e ativam também os linfócitos B que se diferenciam em plasmócitos específicos e produtores de anticorpos da classe IgE. A IgE produzida sensibiliza os mastócitos, revestindo sua superfície ligando-se aos receptores de alta afinidade ( FcεRI). A IL-5 é importante para o recrutamento e

desenvolvimento dos eosinófilos, estimulando a liberação de seu conteúdo que provocam grandes danos às mucosas <sup>4</sup> .

Os mastócitos são células que estão presentes em todo aparelho respiratório e principalmente no epitélio mucoso e submucoso dos brônquios.

Em um contato posterior com o mesmo antígeno, os mastócitos já estão sensibilizados com a IgE específica em sua superfície. A ligação do antígeno a IgE específica nos mastócitos levam a ativação e desgranulação dessas células que liberam mediadores pré-formados( já estocados em seus grânulos ) como a histamina e o PAF (Fator Ativador de Plaquetas ) e neoformados produzidos a partir do ácido aracdônico como prostaglandinas e leucotrienos, responsáveis pela rápida broncoconstrição. Os principais efeitos desses mediadores são vasodilatação e extravasamento vascular em consequência edema da parede brônquica, hipersecreção de muco. Provocando uma broncoconstrição exagerada, reduzindo o calibre dos brônquios e levando a hiper-reatividade <sup>5</sup>.

**Figura 1:** Interações celulares e neurais presentes na patogenia da asma resultam em manutenção da inflamação e conduzem ao remodelamento brônquico



J Bras Pneumol. 2006;32(Supl 7):S 447-S 474

Os leucotrienos são potentes broncoconstritores tendo seus receptores na musculatura lisa das vias aéreas, atuam nas vênulas e capilares permitindo o extravasamento de macromoléculas gerando edema. Estimulam também a fosfolipase A2 ativando prostaglandinas e tromboxano. Outro importante papel



dos leucotrienos é a quimiotaxia de polimorfonucleares, monócitos e eosinófilos para o sítio de inflamação <sup>5</sup>.

Embora os mastócitos sejam responsáveis pelo pontapé inicial da reação inflamatória, são os linfócitos T responsáveis pela cronicidade e persistência da inflamação brônquica.

Em uma segunda etapa da resposta imunológica na asma conhecida como resposta tardia ocorre a fase de inflamação crônica da mucosa das vias aéreas. Nessa fase os mastócitos também participam através da produção de citocinas, a IL-4 promove o aumento da produção de IgE, a IL-5 atua no recrutamento e aumento de sobrevivência dos eosinófilos, a IL-6 atua na ativação dos linfócitos T e secreção de imunoglobulinas pelos linfócitos B ativados, o TNF- $\alpha$  atua no recrutamento de neutrófilos, todos esses mecanismos exercem papéis importantes na manutenção da inflamação das vias aéreas.

Os eosinófilos são células numericamente importantes na imunologia da asma tanto na fase inicial quanto na fase tardia, pois através de suas citocinas provocam uma perpetuação da infiltração inflamatória. Dentro do citoplasma dessas células existem vários grânulos que liberam para o exterior as proteínas eosinofílicas catiônicas, peroxidase eosinofílica entre outras que são substâncias citotóxicas e importantes no mecanismo de dano tecidual <sup>6</sup>.

Os eventos inflamatórios na asma são dinâmicos podendo ser exacerbados por infecções virais, por exemplo, ou alérgicos perpetuando o processo e contribuindo para o remodelamento brônquico, na qual há uma interposição entre inflamação e reparo tecidual.

### **3.2- Tratamento**

De acordo com as IV Diretrizes para o Manejo da Asma, os objetivos principais do tratamento da asma são controlar os sintomas, prevenir a limitação crônica do fluxo aéreo, secundária ao remodelamento brônquico, permitir atividades normais (trabalho, escola e lazer) manter a função pulmonar normal ou a melhor possível, evitar crises, idas a emergência e hospitalizações, reduzir a necessidade de uso de broncodilatador para alívio, minimizar efeitos adversos de medicações <sup>7</sup>.

### 3.3- Tratamento não medicamentoso

As medidas de controle ambiental são fundamentais para o bom manejo da asma, deve-se evitar a exposição à aeroalérgenos, no entanto requerem um alto nível de educação do paciente e familiar <sup>8,11</sup>.

Os principais alérgenos relacionados com a asma e o desencadeamento de crise são os alérgenos inalantes como ácaros domiciliares *Dermatofagóides pteronyssimus*, *D. farinae* e *Blomia tropicalis*, alérgenos eliminados de animais como cães, gatos, pássaros e baratas por isso a identificação desses fatores é o primeiro passo para um correto manejo da asma

### 3.4- Tratamento Medicamentoso

#### 3.4.1- Beta 2 agonista adrenérgicos de curta ação

Drogas inalatórias sendo considerada a primeira opção para o alívio de crises, pois tem sua ação em menos de 5 minutos e duração de cerca de 30 a 60 minutos <sup>9</sup>.

Seu mecanismo de ação são broncodilatadores que estimulam os receptores beta 2 da musculatura lisa das vias aéreas, induzindo seu relaxamento. Possuem também ação antiinflamatória atuando na inibição da ativação dos leucotrienos e histamina pelos mastócitos.

Exemplos dessa classe de medicação são o salbutamol, fenoterol e terbutalina, A via inalatória é preferencial, pois as vias subcutânea e endovenosa estão relacionadas a maiores efeitos colaterais.

Controvérsias: A terapia intravenosa de broncodilatadores beta adrenérgicos é controversa, o uso de salbutamol venoso ainda é preconizado para crises de asma grave.

Outra controvérsia relevante em relação ao tratamento com beta 2 adrenérgicos é em relação à nebulização com fenoterol e o uso de salbutamol spray oral com espaçador. São drogas que os principais efeitos colaterais são

decorrentes da estimulação simpática incluindo, tremores finos, taquicardia, agitação. Apesar de serem da mesma classe o salbutamol é melhor preconizado devido a apresentar menos efeitos colaterais.

#### **3.4.2- Brometo de Ipatrópio**

É uma droga controversa em relação ao tratamento de crise de asma não apresentando benefício em relação ao tempo de internação, evolução clínica ou necessidade de terapêutica adicional<sup>9</sup>.

Em relação ao mecanismo de ação são fármacos que produzem broncodilatação por redução do tônus vagal intrínseco as vias aéreas bloqueando assim a broncoconstrição, possui efeitos menores em relação ao beta agonistas.

#### **3.4.3- Xantinas: Teofilina e Aminofilina**

São drogas controversas na atualidade, seu uso tem sido desnecessário após o início do beta agernérgico que são mais eficazes e seguros.

A aminofolina é uma droga com margem de segurança restrita devendo ser usada com cautela e apresenta também diversos efeitos colaterias. Assim como o brometo de ipatrópio não foi constatado diminuição do tempo de internação e da necessidade de medicação inalatória. Não sendo mais recomendada para o tratamento inicial da asma, é usada somente para casos graves.

A teofilina ainda é pouco usada principalmente como tratamento de manutenção na asma crônica em pacientes de difícil controle.

Efeitos colaterais são comuns como cefaleia, náuseas e vômitos <sup>8,9</sup>.

#### **3.4.4- Sulfato de magnésio**

Seu mecanismo de ação não é bem reconhecido, sabe-se de seu efeito broncodilatador. Tem sido preconizado um relaxamento da musculatura lisa dos brônquios, através da inibição dos canais de cálcio associado a um papel regulador da degranulação dos mastócitos.

É uma droga controversa ainda não foi conseguido fundamentar seu emprego na crise de asma não sendo superior aos corticoides e betas adrenérgicos, no entanto a droga mostrou-se segura para ser utilizadas em crises agudas graves <sup>9</sup>

#### **3.4.5- Corticoides Sistêmicos**

É uma classe importante de drogas para o tratamento da asma. Pode ser usado de forma para combater a crise de maneira endovenosa, intramuscular e oral, quanto para reduzir a inflamação crônica da asma sendo usados de forma inalatória.

Atuam através da ligação a receptores glicocorticoides ativando-os, estes que estão presentes em quase todas as células inclusive em altos níveis nos pulmões no epitélio das vias aéreas e endotélio dos vasos brônquicos. Constituem a terapêutica mais eficaz para o controle à longo prazo na asma, reduzindo a inflamação da via aérea possuem também atividades imunomoduladoras além de antinfalatórias <sup>4</sup>.

Além disso, aumentam a produção de proteína inibidora de fosfolipase A2 na qual controla a produção de prostaglandinas e leucotrienos. Outro mecanismo de ação importante dos corticoides é a redução do número de mastócitos na mucosa das vias aéreas, inibi também a proliferação de linfócitos T e reduz a produção e ativação de citocinas como IL-3 e IL-5.

Importante também para restaurar a integridade epitelial reduzindo o número de eosinófilos, linfócitos, macrófagos, e mastócitos ativados do epitélio brônquico <sup>7</sup>.

A via oral deve ser sempre preferida uma vez que não há diferenças em termos de eficácia, ou rapidez de ação, quando comparada a via parenteral.

Os principais representantes dessa classe são hidrocortisona, prednisona, prednisolona e metilprednisolona. Seu uso deve ser feito de modo precoce nas crises com intuito de prevenir a progressão da crise, evitar a ida a emergências reduzindo a morbidade da doença. Devem ser usados de maneira controlada, com períodos máximos de uso por 7 a 10 dias evitando assim efeitos colaterais sistêmicos.

Seus efeitos colaterais podem ser sistêmicos ou locais. Quanto aos efeitos sistêmicos os mais conhecidos são interferência no eixo hipotálamo-hipófise-adrenal, intolerância a glicose, osteoporose, catarata e em crianças o retardo do desenvolvimento.

Figura 2 : Propriedades anti-inflamatórias dos corticosteróides no paciente asmático

---

Inibição da formação de citocinas (interleucina 1, interleucina 3-8,  $\alpha$  fator de necrose tumoral)

Inibição na formação de certos receptores de citocinas (interleucina 2)

Atuam diretamente em outros fatores de transcrição que contrabalançam o efeito celular das citocinas

Aumentam a síntese de lipocortina 1, a qual tem efeito inibitório sobre a fosfolipase A2, portanto inibindo a produção de mediadores lipídicos (leucotrienos, prostaglandinas e fator de ativação plaquetária)

Modificam o metabolismo de mediadores, tais como bradicininas, por induzir a atividade de enzimas de degradação

Efeito inibitório direto na expressão de moléculas de adesão nas células endoteliais, as quais recrutam outros mediadores inflamatórios

Diminuem a permeabilidade microvascular

Diminuem a secreção de muco na via aérea

---

### 3.5- Tratamento de Manutenção

É dirigido para controlar os sintomas e reduzir as exacerbações. Sua introdução precoce com corticoesteróides inalatórios resulta em melhor controle dos sintomas, podendo preservar a função pulmonar a longo prazo.

Deve ser avaliado e monitorado através de parâmetros clínicos como intensidade dos sintomas, a capacidade da criança em exercer suas atividades cotidianas e a necessidade do uso de medicações de crise.

Também deve ser monitorado a medida da função pulmonar, utilizando pico de fluxo expiratório (PFE) e volume expiratório forçado no primeiro minuto (VEF1).

Deve ser levado em consideração os efeitos adversos do tratamento.

A avaliação da gravidade da doença precede qualquer decisão terapêutica e deve ser reavaliada a cada consulta e deve ser feita por meio da avaliação dos sintomas, história médica, tratamento atual, exame clínico e, quando possível, pela função pulmonar <sup>12</sup>.

Figura 3 Classificação da gravidade da asma

	Nível 1 Intermitente	Nível 2 Persistente leve	Nível 3 Persistente moderada	Nível 4 Persistente grave
Sintomas	menos que uma vez por semana	mais que uma vez por semana e menos que uma vez por dia	diários	diários
Exacerbações	de curta duração e leves	podem afetar atividade e sono	podem afetar atividade e sono	freqüentes
Sintomas noturnos	menos que duas vezes ao mês	mais que duas vezes ao mês	mais que uma vez por semana	freqüentes
VEF <sub>1</sub> ou PFE*	≥ 80%	≥ 80%	60 – 80 %	< 60%
Variabilidade do PFE	< 20%	20 – 30%	> 30%	> 30%

\*VEF<sub>1</sub>: volume expiratório forçado no primeiro segundo; PFE: pico do fluxo expiratório

### 3.5.1- Coricoesteróide Inalatório

É o principal medicamento profilático para o tratamento de manutenção. Reduz a frequência e a gravidade das crises, o número hospitalizações e melhora da função pulmonar.

Seu mecanismo de ação antiinflamatória é semelhante aos corticoesteróides sistêmicos, no entanto possuem menos efeitos colaterais. Induzem melhora clínica rápida nos sintomas e na prova de função pulmonar. Reduz de maneira importante a necessidade de corticoides sistêmicos para conter os sintomas <sup>8,9</sup>.

Efeitos colaterais mais relatados são localizados como candidíase oral e disfonia.

Principais representantes da classe são beclometasona, budesonida, fluticasona e mometasona.

Controvérsia em relação aos corticoides inalatórios é que essas medicações não são usadas para o resgate na crise de asma

### 3.5.2- Beta 2 Agonistas de Longa Duração

Possuem ação broncodilatadora com duração de até 12 horas, são indicados para pacientes com forma moderada e grave da doença e que necessitam de tratamento com corticoides inalatórios diários, normalmente são usados de forma adicional aos corticoides inalatórios.

Atuam sobre os receptores beta 2 presentes na musculatura lisa das vias aéreas, células endoteliais, células epiteliais e mastócitos, induzindo a redução da permeabilidade vascular e da inflamação.

Representantes da classe são o salmeterol e formoterol, podendo ser utilizados em crianças maiores de 4 anos de idade. Seu uso é importante principalmente para tentar evitar doses altas de corticoide inalatório <sup>8</sup>.

A combinação entre corticoides inalatórios e beta 2 agonistas de ação prolongada são hoje o tratamento mais indicado para a prevenção da asma persistente moderada e grave. Existe hoje dispositivos de medicamentos com essa combinação, por exemplo o salmeterol e fluticasona, formoterol e

budesonida, que podem ser usados para crianças a partir de seis anos de idade <sup>9</sup>.

### 3.5.3- Anti Leucotrienos

São drogas que bloqueiam as ações pró-inflamatórias dos leucotrienos existindo dois representantes os inibidores da 5 lipoxigenase e os antagonistas de leucotrienos nos quais bloqueiam os receptores de leucotrienos. A ação dos antileucotrieno tem sido documentada como importante tendo em vista que melhoram a obstrução das vias aeras, diminuem a migração dos eosinófilos, interferindo na melhora do remodelamento das vias aéreas. Um aspecto importante é que possuem variabilidade importante individual de resposta, assim como tantos outros medicamentos para a asma <sup>5</sup>.

Seu uso concomitante aos corticoides inalatórios melhora significativamente os sintomas da asma.

Em relação ao uso de antileucotrienos durante a crise de asma ainda é controverso, necessitando de mais estudos para comprovar os benefícios. Seus efeitos adversos são nem tolerados. O principal representante da classe e o único disponível no Brasil é o montelucaste.

### 3.5.4- Anti-IgE

Anticorpo monoclonal recombinante humanizado específico seu mecanismo de ação é impedir a ligação do IgE aos receptores de alta afinidade nos mastócitos na qual leva a uma diminuição da liberação de mediadores.

É considerado um co-adjuvane para o tratamrnto da asma grave, aprovado para aqueles pacientes que possuam sensibilidades comprovadas a aeroalérgenos e valores elevados de IgE, é um tratamento exclusivo de ambiente hospitalar, pois sua via de administração é subcutânea e pode ocasionar efeitos colaterais como reações anafiláticas. Seu uso ainda é controverso ainda necessitando de maiores estudos; não podendo ainda ser usados em crianças menores de 12 anos de idade <sup>16,17</sup>.

O principal representante é o Omalizumabe.



### 3.5.5- Cromonas

Droga limitada e uso controverso, sua eficácia é principalmente em asma leve e broncoespasmo induzido por exercício, seus efeitos anti-inflamatórios são fracos e menores que os corticoides inalatórios. Seu mecanismo de ação é inibição ou redução da degranulação dos mastócitos. Principais representantes são cromoglicato dissódico e nedocromil. Efeitos adversos são raros <sup>12</sup>.

### 3.5.6- Imunoterapia Específica

A Imunoterapia Específica atua no sistema imunitário levando a um estado de tolerância a determinados alérgenos reduzindo a necessidade de drogas de controle da doença. Existe uma expectativa de que a imunoterapia desvie o padrão das reações imunológicas para o Th-1 na qual em contrapartida reduz a resposta Th2 favorecedora da reação inflamatória alérgica. Além disso leva a um aumento de IgG principalmente IgG4 atuando como bloqueador que impede a ativação de células como basófilos e mastócitos e a ligação do complexo alérgeno-IgE ao receptor de baixa afinidade que se encontra na superfície da célula B diminuindo sua capacidade de apresentadores de antígenos às células T, limitando assim a liberação de mediadores inflamatórios.

Outro mecanismo de ação é que a imunoterapia torna as células T produtoras de IL-4 susceptíveis a apoptose após a exposição ao alérgeno. Atua também na redução de basófilos, mastócitos e eosinófilos nos locais de inflamação.

A imunoterapia específica também leva a elevação de células T reguladoras, tendo um grande papel na tolerância do sistema imunitário.

A via de administração consiste em sublingual e subcutânea ambas apresentam bons resultados. No entanto a via subcutânea deve ser realizada em ambiente hospitalar, pois está relacionada a maiores efeitos colaterais.

Estudo de metanálise confirmou efeito benéfico da imunoterapia específica em pacientes com asma, revelado por redução de sintomas e da hiperresponsividade brônquica <sup>24</sup>.

É considerada a única terapia capaz de mudar a história natural da doença alérgica, modificando a resposta imunológica, É um tratamento prolongado, pois consiste na administração de doses progressivas dos alérgenos<sup>13</sup>.

Importante lembrar que a asma é um distúrbio dinâmico com variações que podem ser espontâneas ou induzidas pelo tratamento e que uma vez que o controle da doença foi alcançado por pelo menos 3 meses deve ser tentado uma redução gradual da terapia de manutenção.

## 4- CONCLUSÃO

A asma como doença altamente prevalente em nosso meio possui diversas características imunológicas. Além de fatores ambientais já conhecidos para o desencadeamento da doença os fatores individuais e genéticos também são estabelecidos para o desenvolvimento da doença.

A imunologia é de grande importância para o entendimento dessa patologia e para o conhecimento de seus mecanismos efetores que são variados. Já existe muito conhecimento, mas ainda existem pontos obscuros nessa doença. O que contribui imensamente para a doença ainda não ter cura.

Os corticoides inalatórios atualmente são a base para o tratamento de manutenção da doença com grande eficácia no remodelamento bronquico e a imunoterapia específica vem sendo considerada o melhor tratamento atual, mas ainda não é eficaz para todos.

Em relação ao controle de crise existe várias controvérsias, pois drogas que eram eficazes no passado hoje estão perdendo seus lugares para os broncodilatadores como beta 2 agonistas de curta ação como o salbutamol spray oral que é bastante segura e prática.

Novas drogas estão à caminho mas ainda necessitam de estudos, essa nova fase vem com os anticorpos monoclonais na qual à grande expectativa em relação a essas medicações sendo ainda controversos visto que ainda não existem grandes estudos que comprovem tal eficácia.

O tratamento da asma é regado de fatos e controvérsias e com expectativas importantes em relação a novas descobertas

## 5- REFERÊNCIAS

- 1- Worldwide variations in the prevalence of asthma symptoms The International Study of Asthma and Allergies in Childhood (ISAAC). Eur Respir J. 1998;12:315-35
- 2- Sales.I.R.F Association of polymorphisms in IL-4, IL-5, IL-13 or IL-10 genes and childhood asthma: a systematic review - Rev. bras. alerg. Imunopatol- 0103-2259/12/35-03/89
- 3- Silva.E.C.F- Asma brônquica Revista do Hospital Universitário Pedro Ernesto Ano 7, Julho/Dezembro 2008.
- 4- Campos. H.S Asthma: its origins, inflammatory mechanisms and the role of the corticosteroid-Rev Bras Pneumol Sanit 2007; 15(1):47-60
- 5- Ribeiro JD et al. Antileucotrienos na asma e rinite-Jornal de Pediatria - Vol. 82, Nº5(Supl), 2006
- 6- Possa.S.S et al.- Eosinophilic inflammation in allergic asthma- April 2013 Volume 4 Article 46 www.frontiersin.org
- 7- IV Diretrizes Brasileiras para o Manejo da Asma-Rev. bras. alerg. imunopatol. – Vol. 29, Nº 5, 2006
- 8- Solé D et alii -A asma na criança: classificação e tratamento- Jornal de Pediatria - Vol. 74, Supl. 1, 1998
- 9- Sociedade Brasileira de Pediatria, Associação Brasileira de Alergia e Imunopatologia, Sociedade Brasileira de Pneumologia e Tisiologia, Sociedade Brasileira de Medicina de Família e Comunidade -Asma na Infância: Tratamento Medicamentoso- Diretrizes Clínicas na Saúde Suplementar- 31 Jan 2011.
- 10- Filho N.A.R Broncodilatadores na asma: contornando controvérsias- J pediatr (Rio J) 1996;72(5):281-286.
- 11-Camelo-Nunes I, et alii- Pneumologia na adolescência- Jornal de Pediatria - Vol. 77, Supl.2 , 2001
- 12- Moura JAR et alii- Tratamento profilático da asma- Jornal de Pediatria - Vol. 78, Supl.2, 2002
- 13-Santos.A.S- Specific immunotherapy and asthma control- Rev Port Imunoalergologia 2012 ; 20 ( 2 ) : 109 - 120

- 14-Sociedade Brasileira de Alergia e Imunopatologia- Alergias Imunoterapia específica- 10 Jul 2002
- 15-Agondi.R.C et all- Monoclonal antibodies in asthma treatment- Rev. bras. alerg. imunopatol. 0103-2259/12/35-05/177
- 16-Sarinho.E ET all- Anticorpo monoclonal anti-IgE no tratamento da asma e de outras manifestações relacionadas a doença alérgica- J. Pediatr. (Rio J.) vol.82 n5 suppl.0 Porto Alegre Nov. 2006
- 17-Santos. R et all- Monoclonal antibodies therapeutic applications-Rev. bras. alerg. imunopatol. 2006; 29(2):77-85
- 18- Heli V. Brandão<sup>1</sup>, Armênio Guimarães<sup>2</sup>, Álvaro A. Cruz<sup>3</sup>, Constança S. Cruz<sup>4</sup> -Fatores associados à gravidade da asma entre adultos de um centro de referência para asma- Rev. bras. alerg. imunopatol. 0103-2259/12/35-03/98
- 19-GINA - Global Strategy for Asthma Management and Prevention 2014
- 20-Aspectos epidemiológicos del asma en la edad pediátrica V. HERNANDO SASTRE\*, L. GARCÍA-MARCOS BOL PEDIATR 2007; 47(SUPL. 2): 55-61
- 21-II Pesquisa de Prevalência de Aleitamento Materno nas Capitais Brasileiras e Distrito Federal Ministério da Saúde Brasília 2009
- 22-Editorial Dirceu Sole J Bras Pneumol. 2008;34(6):337-339
- 23-Diretrizes da Sociedade Brasileira de Pneumologia e Tisiologia para o Manejo da Asma – 2012 Bras Pneumol. v.38, Suplemento 1, p. S1-S46 Abril 2012
- 24- Abramson MJ, Puy RM, Weiner JM. Is allergen immunotherapy effective in asthma? A meta-analysis of randomized controlled trials Am J Respir Crit Care Med 1995; 151:
- 25-J Pediatr (Rio J) 2002; 78 (Supl.2): S141-S150: asthma, inhalation therapy, respiratory diseases.