



INSTITUTO SUPERIOR DE CIÊNCIAS DA SAÚDE EGAS MONIZ

MESTRADO INTEGRADO EM CIÊNCIAS FARMACÊUTICAS

ASMA

Trabalho submetido por
Henrique Gabriel de Oliveira Martins
para a obtenção do grau de Mestre em Ciências Farmacêuticas

outubro de 2014



**INSTITUTO SUPERIOR DE CIÊNCIAS DA SAÚDE
EGAS MONIZ**

MESTRADO INTEGRADO EM CIÊNCIAS FARMACÊUTICAS

ASMA

Trabalho submetido por
Henrique Gabriel de Oliveira Martins
para a obtenção do grau de Mestre em Ciências Farmacêuticas

Trabalho orientado por
Professor Doutor José Martins dos Santos

outubro de 2014

*À minha família,
que de longe ou de perto sempre me apoiaram.*

Agradecimentos

Terminado este longo percurso, que vai deixar marcas e saudades para o meu sempre, chega a altura de mostrar o meu agradecimento a todos os que me acompanharam e apoiaram.

*Ao **Professor Doutor José Martins dos Santos**, em primeiro lugar, pela orientação, apoio, disponibilidade e pelos importantíssimos conhecimentos transmitidos que permitiram a realização desta monografia.*

*Ao meu pai **João**, à minha mãe **Paula**, ao meu irmão **João**, aos meus avós **Armando e Irene** e restante família. Um obrigado por acreditarem, por me apoiarem e suportarem incondicionalmente e por me proporcionarem esta oportunidade pela qual estou eternamente grato.*

*Aos meus grandes amigos **Pedro Fonseca, João Dias, Gonçalo Pinto, Pedro Quintas, João Santos, Mário Moreira, Zahra Kará, Sofia Silva, Andreia Colaço, Margarida Esteves, Airton Davis, João Silva** e restantes amigos e colegas com quem tive o privilegio de partilhar estes últimos anos, e sem os quais não estaria onde estou e não seria quem sou. Um obrigado especial à **Inês Miranda** por fazer de mim uma pessoa melhor.*

Muito Obrigado.

*Henrique Martins
Outubro 2014*

Resumo

A asma é um conjunto de condições heterogêneas que resulta na obstrução reversível dos brônquios, e é caracterizada por hiper-reatividade e inflamação das vias aéreas. Existem vários fatores que podem levar ao aparecimento da doença, como predisposições genéticas, interações com o ambiente e fatores socioeconômicos. A compreensão dos mecanismos imunológicos e patogênicos da doença foi bastante aprofundada na última década e sabe-se agora que a inflamação que está na base da doença é o resultado do envolvimento uma grande variedade de células e mediadores inflamatórios. Os corticosteroides inalados formam a primeira linha do controle da asma e têm demonstrado a sua eficácia e segurança. Os casos mais graves de asma continuam, no entanto, a ser um desafio em que, muitas vezes, não se consegue atingir o controle desejado mesmo utilizando as combinações de fármacos recomendadas. Novas terapias biológicas estão a surgir para contrariar esta problemática, como é o caso do anticorpo monoclonal Anti-IgE, Omalizumab, ou os anticorpos monoclonais Anti-IL5, Anti-IL4 e Anti-IL13, ainda em ensaios clínicos.

Palavras-chave: Asma, Novas Terapêuticas, Diagnóstico, Controle

Abstract

Asthma is a heterogeneous group of conditions that result in reversible bronchial obstruction, and it's characterized by bronchial hyperresponsiveness and airway inflammation. There are several factors that may lead to the onset of the disease, like genetic predispositions, environment interactions and socioeconomic factors. The understanding of the immunologic and pathogenic mechanisms of the disease was greatly improved in the last decade, and it is now known that inflammation which underlies the disease is the result of involving a wide variety of cells and inflammatory mediators. Inhaled corticosteroids constitute the front line in asthma control therapies, and have been proving their efficacy and safety. However, more severe cases of asthma remain a challenge in that the desired control cannot be obtained even with the use of the recommended combination therapies. New biologic therapies are emerging to counter this issue, such as the humanized antibodies Anti-IgE, Omalizumab, or the Anti-IL5, Anti-IL4 and Anti-IL13 humanized antibodies, still in clinical trials.

Keywords: Asthma, New Therapeutic, Diagnostic, Control

Índice Geral

Capítulo 1 - Introdução	19
Capítulo 2 – A Asma	21
2.1 - Definição e Descrição	21
2.2 - Fatores determinantes e de risco	21
2.2.1 - Fatores ambientais.....	22
2.2.2 - Fatores socioeconómicos.....	23
2.2.3 - Outros fatores	24
Capítulo 3 - Patogénese	25
3.1 - Linfócitos T	27
3.2 - Linfócitos B e Imunoglobulina E.....	28
3.3 - Células dendríticas	28
3.4 - Eosinófilos	28
3.5 - Mastócitos.....	29
3.6 - Remodelação das vias aéreas	29
Capítulo 4 - Diagnóstico	31
4.1 - História clinica	32
4.2 - Exame físico.....	32
4.3 - Exames complementares de diagnóstico.....	33
4.3.1 - Espirometria.....	33
4.3.2 - Teste de broncoprovocação.....	36
4.3.3 - Teste de alergia	37
4.3.4 - Avaliação laboratorial	37
Capítulo 5 – Controlo	39
5.1 - Classificação	39
5.2 - Tratamento	41
5.2.1 - Medidas Farmacológicas.....	41
5.2.2 - Fase estável	45
5.2.3 - Fase de agudização	47
5.2.4 - Comorbilidades	48
Capítulo 6 - Novas Terapêuticas.....	51
6.1 - Anti-IgE.....	51
6.2 - Anti-IL-5.....	53
6.3 - Anti-IL4 e Anti-IL-13	53
6.4 - Inibidor da Fosfodiesterase 4.....	54

6.5 - Termoplastia brônquica	54
Conclusão	57
Bibliografia	59

Índice de Figuras

Figura 1: Exemplos de fontes alergénicas presentes no meio ambiente.....	22
Figura 2: Esquema de mecanismos para os efeitos da poluição atmosférica na asma. ..	23
Figura 3: Envolvimento de células imunitárias e inflamatórias na imunopatologia da asma	26
Figura 4: Complexidade envolvida nas interações entre linfócitos T_h1 e T_h2 na patogénese da asma	27
Figura 5: Representação dos componentes da remodelação das vias aéreas.....	30
Figura 6: Exemplo de espirómetro	34
Figura 7: Exemplo de um debitómetro	34
Figura 8: Curva fluxo-volume. Parâmetros medidos na espirometria.....	35
Figura 9: Metodologia da prova de provocação. Exemplo de teste positivo e fórmula de reversibilidade	36
Figura 10: Fluxograma para o diagnóstico da asma	38
Figura 11: Classificação de gravidade da asma.....	39
Figura 12: Ciclo de ajuste da terapêutica para doentes asmáticos.....	46
Figura 13: Mecanismo de ação do anticorpo monoclonal Anti-IgE, Omalizumab	52
Figura 14: Cateter de Termoplastia, gerador de radiofrequências, e figura ilustrativa da inserção do sistema no brônquio, através de um broncoscópio flexível	55

Índice de Tabelas:

Tabela 1: Características respiratórias típicas que ajudam no diagnóstico da doença e que, na sua presença, aumentam ou diminuem a probabilidade do doente ter asma.....	31
Tabela 2: Avaliação do Controlo Clínico.....	40
Tabela 3: Classes e princípios ativos de medicamentos disponíveis em Portugal para o controlo e alívio da asma.....	42
Tabela 4: Esquema terapêutico da asma.....	47
Tabela 5: Classificação da gravidade das agudizações.....	48

Lista de abreviaturas:

ACT – Asthma control test

ADN – Ácido desoxirribonucleico

AMPc – Adenosina monofosfato cíclico

CCL11, CCL17, CCL22 – Quimiocina ligando 11, 17 e 22, respetivamente

CCR3, CCR4 – Quimiocina recetor 3 e 4, respetivamente

CD4 – Grupamento de diferenciação 4

CI – Corticosteroide inalado

CO₂ – Dióxido de carbono

CysLTs – leucotrienos cisteínicos

FEF 25-75 – débito expiratório forçado entre 25% e 75% da FVC

FEV1 – Volume expiratório forçado no primeiro segundo

FVC – Capacidade vital forçada

FcεR – Recetor Fc de alta afinidade

GINA - Global Initiative for Asthma

IFNγ – Interferão γ

IgE – Imunoglobulina E

IL-4, IL-5, IL-9, IL-12, IL-13, IL-27, IL-33 – Interleucina-4, 5, 9, 12, 13, 27 e 33, respetivamente

L – Litros

LT – Leucotrienos

MBP – Proteína básica principal

NO – Monóxido de nitrogénio

NO₂ – Dióxido de nitrogénio

O₂ - Oxigénio

O₃ – Ozono

PDE4 – Fosfodiesterase 4

PEF – Débito expiratório Máximo

PM10 – Partículas de diâmetro inferior a 10 µm

SCF – Fatores estaminais

STAT1, STAT4, STAT6 – Transdutor de sinal e ativador de transcrição 1, 4 e 6, respectivamente

T_h1 – Linfócitos T *helper* 1

T_h2 – Linfócitos T *helper* 2

T_{Reg} – Linfócitos T reguladores

TSLP – Linfopoetina estromal tímica

Capítulo 1 - Introdução

A Asma é uma doença inflamatória crónica das vias aéreas associada a hiper-reatividade brônquica. É provocada por um grupo de condições heterogéneas, que pode resultar na obstrução das vias aéreas, reversível quer espontaneamente quer com a utilização de medicação (Infarmed, 2012; “WHO Asthma,” n.d.). Os sintomas variam de tosse, especialmente à noite e pela manhã, pieira e dispneia variando a sua gravidade e ocorrência de individuo para individuo (Manique et al., 2014). Apesar de ser uma doença que pode surgir em qualquer idade, é até à adolescência que, na maioria dos casos, se revelam os primeiros sintomas, existindo uma forte componente genética relacionada com o seu aparecimento (Martinez & Vercelli, 2013).

Em relação à prevalência a nível mundial, estima-se que a asma afete aproximadamente 300 milhões de pessoas em todo o mundo, de todas as idades e etnias, com uma mortalidade prematura estimada de 250.000 pessoas relacionada com a asma, por ano (Bousquet et al., 2010). Em Portugal, os dados são mais otimistas do que na Europa, já que a mortalidade relacionada com a asma é inferior à média da União Europeia assim como a taxa de internamentos por asma em que Portugal apresenta o valor mais baixo. Verifica-se um decréscimo do número de internamentos por asma apesar de haver uma tendência evolutiva dos internamentos por doenças respiratórias. No ano de 2012, o número de pessoas inscritas com diagnóstico de asma em Portugal foi de 174.978, o que resulta numa das mais baixas prevalências ao nível mundial. Este número encontra-se, no entanto, em crescimento face aos apresentados nos anos anteriores (DGS, 2013; GINA, 2014).

Os tratamentos utilizados para controlo da asma têm-se mantido os mesmos, e com bons resultados, reduzindo sintomas e exacerbações assim como aumentando a função pulmonar e melhorando a qualidade de vida, particularmente na asma ligeira a moderada, com os corticosteroides inalados a constituir a primeira linha de terapêutica antiasmática, e com a utilização de agonistas adrenérgicos β_2 seletivos de ação rápida em situações de crise. No entanto estes não curam a asma e a descontinuação do tratamento pode resultar no retorno dos sintomas (H. Kim & Mazza, 2011).

A asma grave continua a ser um problema devido ao seu difícil tratamento e fraca resposta à terapêutica disponível tendo havido avanços substanciais na compreensão da doença,

da sua patogenicidade e da influencia da genética no seu aparecimento, permitindo a investigação de novas terapêuticas mais objetivas e eficazes (Martinez & Vercelli, 2013).

Capítulo 2 – A Asma

2.1 - Definição e Descrição

Apesar de ainda não existir um conhecimento claro da patogénese desta doença, existem sim algumas definições bastante descritivas que podemos utilizar. Do relatório anual da GINA (Global Initiative for Asthma) podemos retirar uma definição baseada nas características que são típicas da asma e que a distinguem de outras condições respiratórias. Temos então a asma definida como *“uma doença heterogénea, habitualmente caracterizada pela inflamação crónica das vias aéreas. É definida pela história de sintomas respiratórios como pieira, dispneia, aperto no peito e tosse que variam em frequência e intensidade, juntamente com uma variação do limite do fluxo aéreo expiratório.”* (GINA, 2014).

A inflamação crónica das vias aéreas está associada à hiper-reatividade dos brônquios e ao conseqüente surgimento dos sintomas respiratórios. A hiper-reatividade brônquica característica da asma é definida como a sensibilidade e reatividade acrescida das vias aéreas a estímulos exteriores como alergénios, resultando numa maior suscetibilidade a inflamações (Murdoch & Lloyd, 2010). Os sintomas não são comuns a todos os doentes, variando de doente para doente, existindo casos em que só se manifestam em certas situações como durante a prática de exercício, quando há exposição de alergénios ou quando existe uma infeção respiratória, existindo outros casos em que as exacerbações e os sintomas são frequentes e diários, podendo, nas exacerbações mais graves, por em risco a vida do paciente (National Heart, Lung and Blood Institute, 2014).

2.2 - Fatores determinantes e de risco

A asma é, acredita-se hoje, o resultado de uma complexa relação de vários fatores determinantes. Estes podem ser intrínsecos a cada indivíduo, como algumas predisposições genéticas e respostas imunitárias específicas, ou ambientais como a interação do sujeito com alergénios específicos ou exposição concomitante com uma infeção (Murdoch & Lloyd, 2010). É cada vez mais relevante o estudo e conhecimento de fatores de risco associados com o surgimento de doenças, particularmente com a asma que se trata de uma doença crónica cujos custos associados, apesar da vasta terapêutica disponível de prevenção e controlo, continuam a aumentar (Bahadori et al., 2009).

2.2.1 - Fatores ambientais

- O contacto com alergénios existentes no ambiente (Figura 1) especialmente nos primeiros anos de vida, seja dentro de casa, na creche, na escola ou na rua, está fortemente implicado no desenvolvimento de asma, estando este contacto, e consequente sensibilização da criança, associado a uma probabilidade acrescida de futuro desenvolvimento de sintomas persistentes de asma e função pulmonar reduzida (Gaffin, Kanchongkittiphon, & Phipatanakul, 2014).

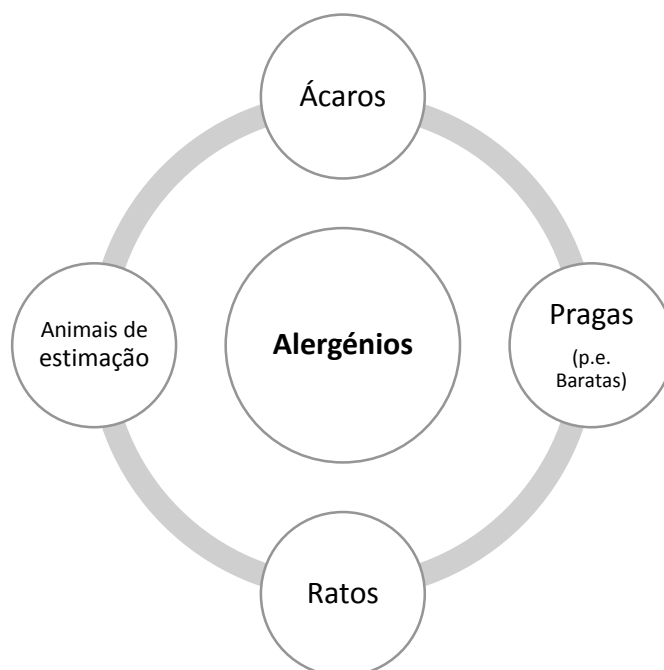


Figura 1: Exemplos de fontes alergénicas presentes no meio ambiente (adaptado de Gaffin et al., 2014).

- A sensibilização aos chamados alergénios ocupacionais, como o grão de cereais, poeira de madeiras ou látex, ou exposição a agentes irritantes, como gás, vapores e fumos, pode provocar respostas inflamatórias nas vias aéreas e desta forma aumentar o risco de asma. Em indivíduos com asma diagnosticada, a exposição continuada a este tipo de substâncias pode resultar numa aceleração e agravamento do declínio da função pulmonar, assim como diminuir drasticamente a eficácia da terapêutica utilizada para controlo da doença (Di Giampaolo et al., 2012).

- A exposição a poluentes como o ozono (O₃), monóxido e dióxido de nitrogénio (NO, NO₂) e partículas de baixo peso molecular (PM10) podem aumentar o risco de exacerbações dos sintomas da asma, assim como, segundo novos estudos, contribuir para o surgimento de asma tanto em crianças como em adultos (Figura 2) (Guarnieri & Balmes, 2014).

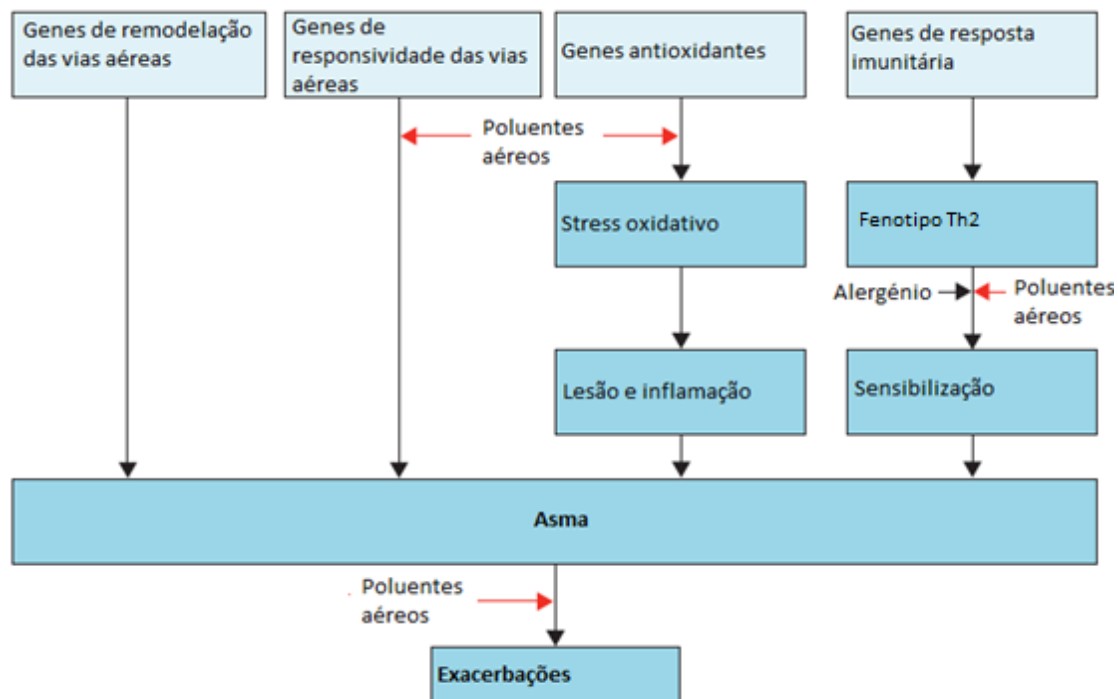


Figura 2: Esquema de mecanismos para os efeitos da poluição atmosférica na asma (adaptado de Guarnieri & Balmes, 2014).

- A exposição de crianças ao fumo do tabaco durante a gravidez ou no período pós-natal está associada ao surgimento de manifestações de asma e a alterações ao desenvolvimento das vias aéreas (Akinbami, Kit, & Simon, 2013).

2.2.2 - Fatores socioeconómicos

- Já foi associado ao desenvolvimento de asma persistente a exposição a ambientes domésticos de baixos recursos económicos. Também se verificou que o risco de surgimento e agravamento dos sintomas diminui com o melhoramento do nível económico das famílias, assim como se verificou existir uma menor predisposição ao surgimento da doença em crianças que vivem em meios rurais (Ding, Ji & Bao, 2014; Kozyrskyj, Kendall, Jacoby, Sly & Zubrick, 2010).

- A dieta foi associada por vários estudos a alterações, positivas e negativas, na prevalência da asma e seus sintomas, assim como a obesidade e o excesso de peso são muitas vezes relacionados com o risco de surgimento de asma (Ding et al., 2014).

2.2.3 - Outros fatores

- Alguns fármacos e alterações hormonais estão envolvidos na dificuldade de controlo da asma, no surgimento de lesões nas vias aéreas e alterações da resposta imunitária (Guo, Tsai, Kelton, Bian & Wigle, 2011; Siroux, Curt, Oryszczyn, Maccario & Kauffmann, 2004).
- Infecções respiratórias são uma causa comum de agudizações de asma podendo promover a persistência de sintomas no futuro (Busse, Lemanske & Gern, 2010).
- Algumas alterações e doenças psicológicas como a depressão modificam a eficácia das intervenções de controlo da asma, comportamentais ou terapêuticas (Guglani, Havstad, Johnson, Ownby & Joseph, 2012).
- Prematuridade, atopia materna, peso ao nascer são fatores que podem influenciar a suscetibilidade das crianças à doença (Manique et al., 2014).

Capítulo 3 - Patogénese

A inflamação é a resposta do sistema imunitário a agressões e, habitualmente e em circunstâncias normais, tem um efeito benéfico para o organismo, no entanto, em certas circunstâncias, podem ocorrer respostas imunitárias exageradas a estímulos não patogénicos. No caso de um doente asmático, verifica-se a ocorrência de uma resposta anormal, resultando na inflamação crónica e persistente das vias aéreas, ocorrendo mesmo na ausência de exposição alérgica (Murdoch & Lloyd, 2010). Para além desta inflamação, ocorrem mudanças estruturais no pulmão como um aumento da massa do músculo liso brônquico, fibrose do tecido epitelial, angiogénese e hiperplasia das glândulas mucosas, resultando na chamada remodelação das vias aéreas (Lloyd & Saglani, 2013).

Até à última década acreditava-se que a inflamação das vias aéreas e toda a patogénese da doença era dependente de um aumento da presença de linfócitos T *helper* 2 (T_h2) e de um aumento de Imunoglobulina E (IgE) em circulação (Martinez & Vercelli, 2013). Têm sido feitos vários avanços na compreensão da imunopatologia da asma nos últimos anos e, entende-se agora que a complexa inflamação das vias aéreas, que está na base da doença, resulta do envolvimento de uma variedade de células inflamatórias como eosinófilos, linfócitos T, neutrófilos, e células dendríticas (Nakagome & Nagata, 2011), de um aumento da expressão de múltiplos mediadores inflamatórios incluindo citoquinas, quimiocinas, moléculas de adesão, enzimas inflamatórias e recetores (Barnes, 2008) (Figura 3). Para além destas células e mediadores também as células epiteliais das vias aéreas, as células do músculo liso brônquico, os fibroblastos e os nervos pulmonares aparentam participar na modulação do processo inflamatório da doença (Meyer, DeKruyff & Umetsu, 2008).

No entanto, nem todos os doentes com a doença apresentam respostas inflamatórias iguais, distinguindo-se, por exemplo, aqueles em que se verifica uma resposta da IgE aos alérgenos ambientais (asma atópica ou alérgica) e aqueles em que não (asma não-atópica) e é nestes últimos que se verifica a forma mais grave da doença, apesar de serem mais raros (Murdoch & Lloyd, 2010). Na maior parte dos casos de asma, a inflamação pode ser observada nas grandes vias aéreas e embora nos casos mais graves também estejam afetadas as pequenas vias aéreas, o parênquima pulmonar (alvéolos) não é afetado (Barnes, 2008).

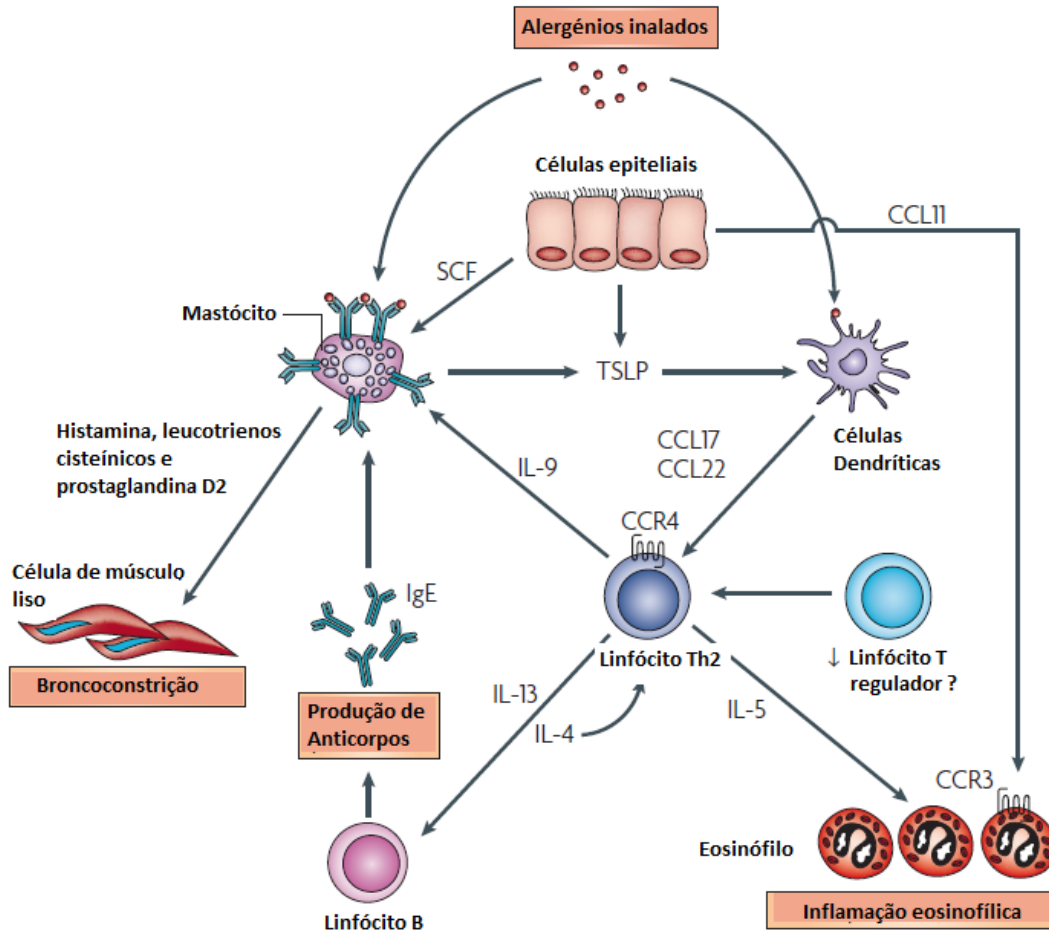


Figura 3: Envolvimento de células imunitárias e inflamatórias na imunopatologia da asma: Os alergênicos inalados ativam os mastócitos previamente sensibilizados ao ligarem-se às moléculas IgE na sua superfície, libertando vários mediadores broncoconstritores incluindo leucotrienos cisteínicos e prostaglandina D2. As células epiteliais libertam fatores estaminais (SCF) que ajudam a manter os mastócitos da mucosa à superfície. Os alergênicos são processados por células dendríticas que são condicionadas pela linfopoetina estromal tímica (TSLP), secretada por células epiteliais, a libertar as quimiocinas CCL17 e CCL22 que, por sua vez, vão atuar nas quimiocinas CCR4 e atrair linfócitos Th2. Os linfócitos Th2 desempenham um papel central na resposta inflamatória ao libertar Interleucinas-4 (IL-4) e IL-13, IL-5 e IL-9 que estimulam a síntese e proliferação de mastócitos e promovem a inflamação eosinofílica. As células epiteliais libertam CCL11 que recrutam eosinófilos ao ligarem-se às CCR3. Em pacientes com asma verifica-se, por vezes, um défice de linfócitos T reguladores (T_{Reg}), o que poderá favorecer a proliferação de Th2 (adaptado de Barnes, 2008).

3.1 - Linfócitos T

Em doentes asmáticos observa-se um aumento do número de linfócitos T CD4+ nas vias aéreas, sendo a maioria do tipo T_h2 enquanto que num indivíduo não asmático são as células do tipo T_h1 que possuem a maior presença (Meyer et al., 2008). Devido a esta predominância acreditava-se, no passado, que a patogénese da asma estava dependente da atividade destes linfócitos e, apesar de nos últimos anos se ter descentralizado o papel das células T_h2 (Martinez & Vercelli, 2013), sabe-se agora que estas possuem atividades fundamentais no processo inflamatório da asma através da secreção de diversas citocinas como a IL-4 e IL-13 promotoras da produção de IgE pelos linfócitos B, a IL-5 responsável pela diferenciação dos eosinófilos na medula óssea, e a IL-9 que atrai e promove a diferenciação de mastócitos (Barnes, 2008).

Também recentemente foi identificada a presença de linfócitos Treg com a capacidade de controlar ou suprimir a resposta aos alérgenos dos T_h2. No entanto, a sua quantidade e função aparentam estar deficientes em doentes com doenças alérgicas como a asma (Larché, 2007).

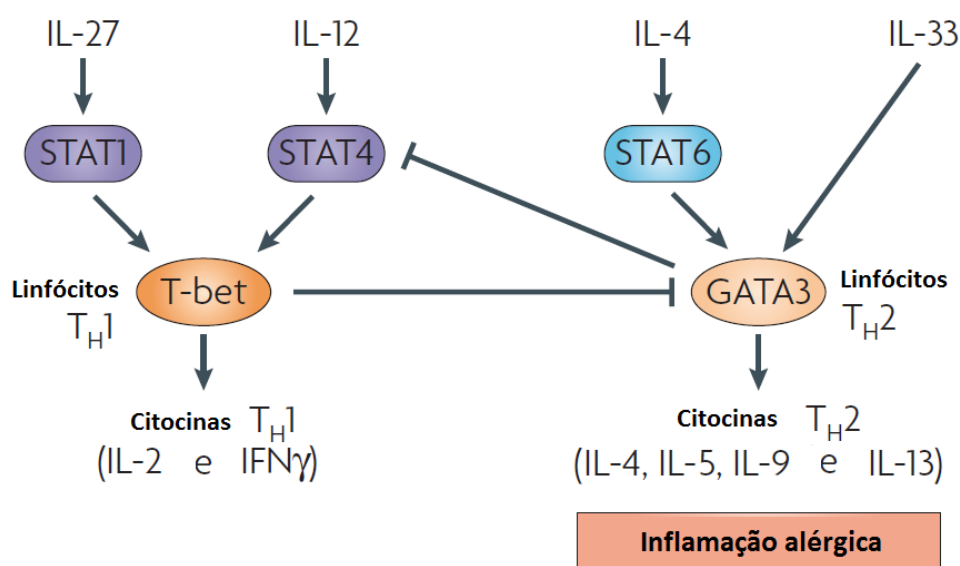


Figura 4: Esta figura demonstra a complexidade envolvida nas interações entre linfócitos T_h1 e T_h2 na patogénese da asma. O fator de transcrição GATA3 é regulado pela IL-4 através da STAT6 (transdutor de sinal e ativador de transcrição 6), regula a expressão de IL-4, IL-5, IL-9 e IL-13 dos T_h2, e inibe a expressão de T-bet através da inibição da STAT4. A IL-33 melhora a ação da GATA3. O T-bet regula a secreção de IL-2 e de IFN γ (interferão γ) por parte dos T_h1 e tem também uma atividade inibitória na GATA3. O T-bet é regulado pela IL-12 através da STAT4, e pela IL-27 através da STAT1 (Adaptado de Barnes, 2008).

3.2 - Linfócitos B e Imunoglobulina E

Estas células apresentam um papel muito importante na patogénese de doenças alérgicas e, neste caso, da asma através da libertação de IgE específico a alergénios. Esta imunoglobulina liga-se a recetores Fc de alta afinidade na superfície de mastócitos e basófilos (Fc ϵ RI) e recetores Fc de baixa afinidade expressos por outras células como linfócitos B, macrófagos e eosinófilos (Fc ϵ RII) (Dullaers et al., 2012).

A importância destas células é reforçada pelo facto de se verificar uma redução da resposta a alergénios, inflamação das vias aéreas e exacerbações com a utilização de medicação bloqueadora da IgE, como é o caso do Omalizumab (Avila, 2007).

3.3 - Células dendríticas

As células dendríticas são conhecidas por desempenhar um papel central na deteção de alergénios e agentes infecciosos e iniciar uma resposta imunitária através do processamento de alergénios em péptidos e distribuição destes aos linfócitos T_h2, situados nos gânglios linfáticos (Athari & Athari, 2014). Para além disto estão também envolvidos na resposta inflamatória crónica dos pulmões e portanto podem constituir uma ligação entre a exposição alérgica e a inflamação alérgica da asma (Hammad & Lambrecht, 2006).

3.4 - Eosinófilos

Desempenham uma função muito importante na fisiopatologia da asma através da libertação de mediadores inflamatórios incluindo a proteína básica principal (MBP), leucotrienos cisteínicos (CysLTs), radicais de oxigénio e citocinas, que podem induzir a contração do músculo liso das vias aéreas assim como induzir e impedir a regulação da broncoconstrição, contribuindo para a hiperresponsividade brônquica (Athari & Athari, 2014).

Os granulócitos eosinófilos acumulam-se nos locais de inflamação alérgica e no caso da asma, nas vias aéreas. É possível associar o número de eosinófilos à gravidade da asma, pois verificam-se altos níveis destas células em circulação em doentes asmáticos, assim como na análise da expetoração e do lavado broncoalveolar. Esta associação é reforçada

pelo facto de se verificar uma descida considerável no número de eosinófilos presentes em doentes sob controlo com a utilização de corticosteroides (Athari & Athari, 2014).

3.5 - Mastócitos

Biópsias realizadas aos brônquios de doentes com asma, alérgica ou não, revelam números elevados de mastócitos em comparação com doentes saudáveis, ou mesmo doentes atópicos sem asma. Estas células libertam potentes mediadores inflamatórios como a histamina, leucotrienos C₄, D₄, e E₄ e prostaglandina D₂, que são sintetizados em seguimento da sua ativação pelas moléculas de IgE à sua superfície durante uma reação alérgica ou através de outros estímulos como o aumento da osmolaridade do plasma resultado do aumento de ventilação durante o exercício. Estes mediadores vão atuar nas células do músculo liso brônquico promovendo a broncoconstrição (Amin, 2012).

3.6 - Remodelação das vias aéreas

A remodelação das vias aéreas em sujeitos asmáticos representa um processo multicelular e complexo que leva à reestruturação e reorganização das células e moléculas constituintes da parede bronquial. Estas mudanças incluem danos das células epiteliais, fibrose das células subepiteliais, hiperplasia das células do músculo liso das vias aéreas, hipertrofia e hiperplasia das células caliciformes e angiogénese, mas não comuns para todos os doentes (Figura 5) (Durrani, Viswanathan & Busse, 2011).

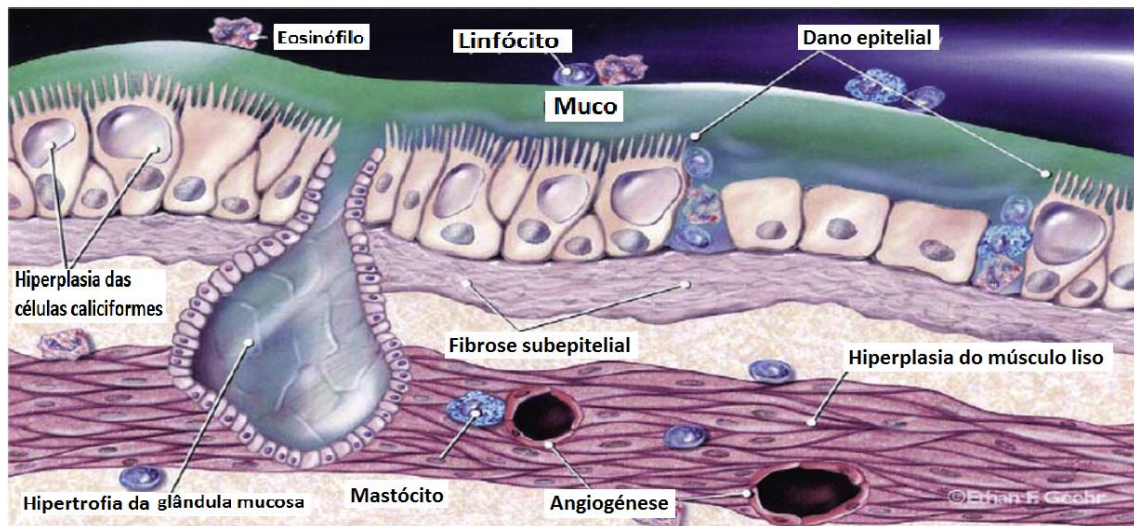


Figura 5: Representação dos componentes da remodelação das vias aéreas. Em doentes asmáticos verifica-se a ocorrência de inflamação das vias aéreas, alterações epiteliais e das células caliciformes, fibrose subepitelial, excesso de secreção de muco, hipertrofia e hiperplasia do músculo liso e angiogénese (adaptado de Durrani et al., 2011).

Esta remodelação tem demonstrado ser um fator acelerador da perda progressiva de função pulmonar, apesar de não se poder medir clinicamente (Durrani et al., 2011).

As causas desta remodelação continuam desconhecidas. Originalmente acreditava-se que a remodelação das vias aéreas surgia mais tarde na doença, resultado do ciclo de dano-reparação dos tecidos resultantes da inflamação crónica, mas mais recentemente, e utilizando dados de doentes asmáticos pediátricos, verificou-se que a inflamação e remodelação podem ocorrer em paralelo, não existindo uma relação causa-efeito (Mauad, Bel, & Sterk, 2007).

Capítulo 4 - Diagnóstico

O diagnóstico inicial da asma é realizado, tal como exemplificado na figura 10, quando existem sinais ou sintomas respiratórios, baseados essencialmente na história clínica do indivíduo, sendo suportado pela determinação de obstrução expiratória generalizada, mas variável do fluxo aéreo. Os sintomas incluem episódios recorrentes de dispneia, pieira, tosse ou opressão torácica, mas sendo estes não específicos da asma é necessário, para realizar o diagnóstico, confirmar um ou mais componentes da asma, como a obstrução das vias aéreas, a hiper-reatividade brônquica ou inflamação das vias aéreas (Manique et al., 2014). Existem algumas características típicas da asma a que se deve prestar especial atenção pois ajudam a confirmar o diagnóstico, como se pode verificar na tabela 1.

Tabela 1: Características respiratórias típicas que ajudam no diagnóstico da doença e que, na sua presença, aumentam ou diminuem a probabilidade do doente ter asma (GINA, 2014).

Aumentam a probabilidade do doente ter asma	Mais do que um sintoma, especialmente em adultos
	Sintomas agravam à noite ou de manhã ao acordar
	Sintomas variam em frequência e intensidade
	Sintomas agravam com a exposição a desencadadores típicos (alergénios, exercício, frio, infeções virais, agentes ocupacionais, irritantes, emoções, fármacos, poluição e fumo de tabaco)
Diminuem a probabilidade do doente ter asma	Tosse isolada na ausência de outros sintomas respiratórios
	Produção crónica de expectoração
	Dispneia associada a tonturas ou parestesia nas extremidades (formigueiro)
	Dor torácica
	Dispneia com inspiração ruidosa associada a exercício físico

No caso das crianças com menos de 6 anos de idade, apesar do diagnóstico ser realizado com base na presença dos mesmos sintomas ou sinais que no adulto, deve-se ter atenção a outros fatores. Frequentemente as crianças em idade pré-escolar demonstram sinais de sibilância, e cerca de 30% destas acabam por desenvolver asma durante os anos seguintes (Savenije, Kerkhof, Koppelman & Postma, 2012). No entanto, a maioria dos fenótipos de sibilância não persistem para além desta idade, e portanto, o diagnóstico deve ser

realizado a partir da combinação do histórico clínico, incluindo a história familiar, fatores de risco, e exame físico (Sampaio, Constant, Fernandes, Bandeira & Trindade, 2010). O exame físico possui menor valor discriminativo para o diagnóstico da asma devido à dificuldade técnica para a sua realização em crianças. Apesar de não ser possível prever com certeza o desenvolvimento de asma, a história de asma em familiares de primeiro grau, história pessoal de dermatite atópica, alergia alimentar ou rinite alérgica constituem fatores de risco e tornam o diagnóstico mais provável (Manique et al., 2014).

4.1 - História clínica

A história clínica deve ser recolhida com detalhe, tendo atenção que os sintomas variam em frequência e intensidade com o tempo. Início de sintomas na infância, história de rinite alérgica ou eczema, história familiar de asma ou alergias, sintomas que agravam com desencadeantes típicos e sintomas relacionados com período de exposição profissional em ambiente de risco são fatores a ter em conta na colheita da história clínica do doente (GINA, 2014).

Na criança em idade pré-escolar, em que exista uma suspeita de asma, deve-se rastrear com a frequência de pelo menos uma vez por ano, a associação de sintomas aos fatores de risco, fatores individuais de suscetibilidade (prematuridade, baixo peso, eczema, alergia alimentar), fatores ambientais (exposição ao tabaco, inclusive durante a gravidez), sazonalidade e fatores desencadeantes (GINA, 2009). Sintomas com origem em infeções virais, tosse isolada sem sibilância ou dispneia, predominância de tosse produtiva, exame objetivo e de função respiratória normais e resposta fraca ou ausente a broncodilatadores, são sinais que reduzem a probabilidade do diagnóstico de asma na criança em idade pré-escolar (Manique et al., 2014).

4.2 - Exame físico

O exame físico é habitualmente normal, sendo a presença à auscultação de sibilos expiratórios o sinal mais frequentemente observado. Esta sibilância pode estar ausente durante exacerbações graves de asma ou apenas escutada durante expirações forçadas, devido ao obstruído fluxo aéreo. No entanto, nestas alturas podem-se observar outros

sinais físicos de dificuldade respiratória. De notar que a presença de sibilância é sugestiva, mas não patognomónica de asma (GINA, 2014).

4.3 - Exames complementares de diagnóstico

Como já foi referido antes, apesar de se realizar um diagnóstico inicial de asma com base na história clínica e exame físico, é necessário complementar estes com testes de função pulmonar adequados de forma a confirmar ou excluir o diagnóstico. A asma é caracterizada por uma variação do fluxo aéreo mais acentuada do que num indivíduo saudável, podendo variar entre valores completamente normais e altamente obstruídos no mesmo doente. Um doente com asma não controlada terá uma variação maior do fluxo aéreo do que um doente controlado (GINA, 2014).

4.3.1 - Espirometria

A espirometria é o método recomendado pelo projeto mundial para a asma, elaborado pela GINA, para avaliação da gravidade da obstrução, utilizado para medir o volume expiratório forçado após inspiração máxima no primeiro segundo (FEV_1) através de um espirómetro (Figura 6). Este valor é mais seguro do que o débito expiratório máximo Instantâneo (PEF), que representa a velocidade máxima de expiração atingida (em Litros/minuto ou Litros/segundo) durante um teste de expiração forçada. É recolhido com um debitómetro (Figura 7) e só deve ser utilizado quando a espirometria não estiver disponível e para monitorização entre consultas. Também pode ser utilizado na suspeita de asma ocupacional ou em doentes com má perceção da gravidade dos sintomas, de forma a auxiliar no diagnóstico, ajustar a terapêutica e melhorar o controlo da doença (Levy et al., 2009; Manique et al., 2014). A figura 8 demonstra os parâmetros avaliados na espirometria.



Figura 6: Exemplo de espirômetro (MedicalExpo, 2010)



Figura 7: Exemplo de um debitômetro (Kaneshiro, 2013).

Um valor reduzido de FEV_1 é observado em muitas outras doenças pulmonares, ou resultante de mau manuseamento do aparelho de medição, mas uma baixa relação entre o FEV_1 e a capacidade vital forçada (FVC) é indicador de obstrução do fluxo aéreo. A FVC é o volume de ar total que pode ser forçosamente expirado após uma inspiração completa, medida em litros. A relação FEV_1/FVC na população saudável é geralmente maior do que 75% ou 80%, e habitualmente 90% em crianças (GINA, 2014). Considera-

se, portanto, que há obstrução do fluxo expiratório quando o valor da equação é menor que 75% (Manique et al., 2014).

Quando se confirma a existência de uma obstrução, procede-se à avaliação da variação do fluxo aéreo, utilizando as variações dos valores de FEV₁ ou de PEF. Num paciente com sintomas respiratórios típicos de asma, a obtenção de provas de variação excessiva da função pulmonar é um fator essencial para o diagnóstico da asma. A variação reflete a melhoria ou deterioração dos sintomas e função pulmonar. O excesso de variação pode ser identificado com medidas ao longo de um dia, ou ao longo de vários dias. Também se mede a reversibilidade, com o objetivo de confirmar ou excluir uma resposta à terapêutica, com medições no espaço de curtos minutos utilizando broncodilatadores de ação rápida como o salbutamol ou no espaço de dias ou semanas após o início do tratamento com corticoides inalados (GINA, 2014). Geralmente, em adultos, uma variação (aumento ou decréscimo) percentual do FEV₁ basal (Figura 9) superior a 12% e 200 ml do valor base ou, caso a espirometria não esteja disponível, uma variabilidade diária do PEF de pelo menos 20% (10% em mais de duas medições), é consistente com o diagnóstico de asma (Manique et al., 2014).

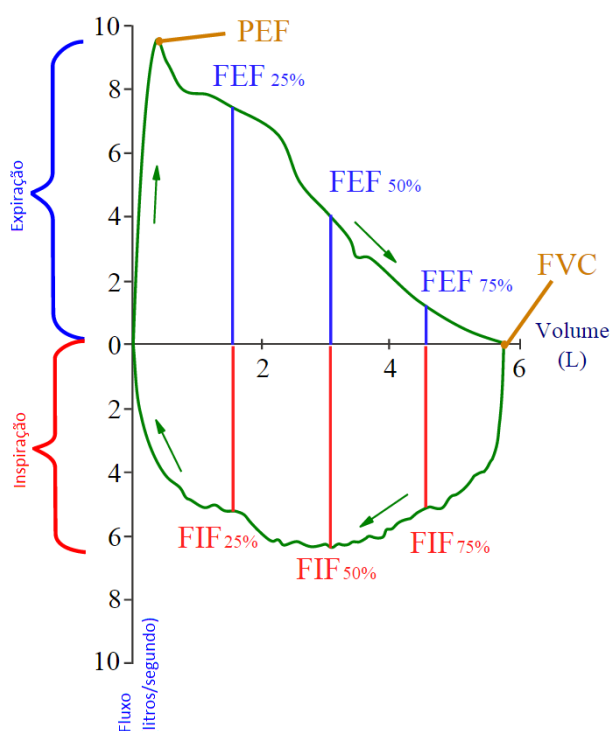
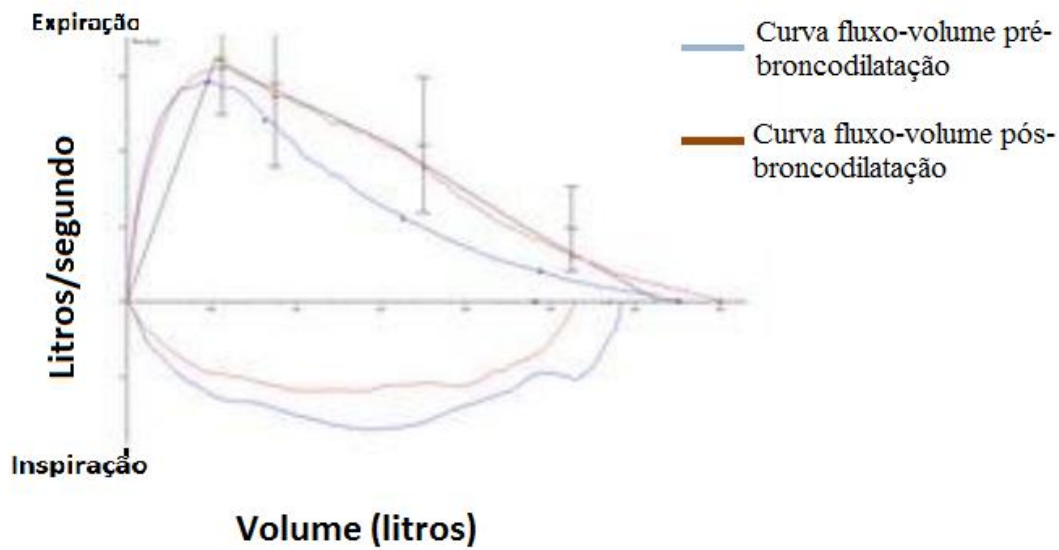


Figura 8: Curva fluxo-volume. Parâmetros medidos na espirometria. FEF 25-75: débito expiratório forçado (L/seg) medido entre os 25% e 75% da FVC; FVC: capacidade vital forçada; PEF: débito expiratório máximo instantâneo. (Adaptado de Manique et al., 2014).



Varição percentual FEV₁ basal

$$\text{Varição (\%)} = \frac{\text{FEV}_1 \text{ post} - \text{FEV}_1 \text{ pre}}{\text{FEV}_1 \text{ pre}} \times 100$$

Figura 9: Metodologia da prova de provocação. Exemplo de teste positivo e fórmula de reversibilidade. (adaptado de Manique et al., 2014).

4.3.2 - Teste de broncoprovocação

Quando a espirometria resulta em valores normais na altura da avaliação, pode-se proceder à realização de testes de broncoprovocação inespecíficos. Estes testes permitem testar o doente para confirmar a existência de hiper-reatividade brônquica, utilizando principalmente metacolina inalada, mas exercício e outros irritantes também podem ser utilizados. Estes testes não são, quando positivos, completamente específicos de asma, mas ajudam a excluir o diagnóstico em pacientes não controlados com corticosteroides inalados (GINA, 2014; Manique et al., 2014).

4.3.3 - Teste de alergia

Tendo em conta que a presença de atopia aumenta a probabilidade de um paciente com sintomas respiratórios ter asma, pode-se realizar um teste de sensibilidade cutâneo com a utilização de alergénios ambientais comuns. Um resultado positivo não confirma que estes alergénios possam ser os responsáveis pelos sintomas, mas pode suportar a história clínica do doente (GINA, 2014).

4.3.4 - Avaliação laboratorial

Tal como se verificou antes, em indivíduos asmáticos existe, com frequência, uma elevada presença de eosinófilos no sangue e como tal, deve-se considerar a presença de eosinofilia como sugestiva de asma alérgica. A determinação de gases (O_2 e CO_2) no sangue arterial durante agudizações mais graves também é um exame que deve estar disponível nos Serviços de Urgência (Manique et al., 2014).

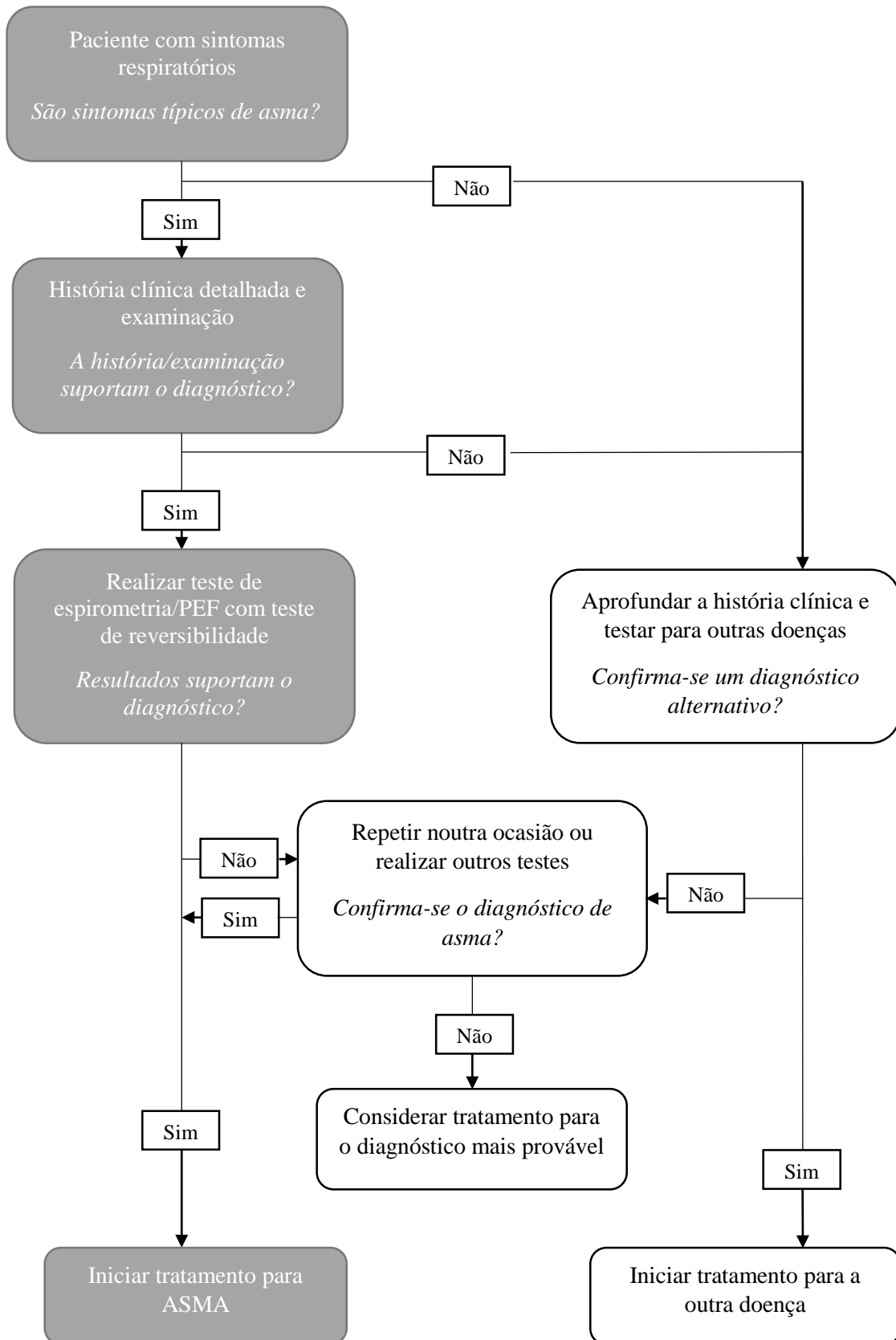


Figura 10: Fluxograma para o diagnóstico da asma (Adaptado de GINA, 2014).

Capítulo 5 – Controlo

O termo *controlo* é definido como a manutenção efetiva das características clínicas da doença, incluindo sintomas, distúrbios do sono, utilização de medicação para alívio, limitação de atividades e função pulmonar (Jia et al., 2013). Como não existe cura para a asma, a base do manejo da doença assenta na obtenção e manutenção de um bom controlo.

O controlo da asma pode ser determinado de acordo com o número de manifestações da doença que se podem observar no paciente, ou pela redução ou eliminação destas com o tratamento, sendo determinado por vários fatores como os fatores de risco, processos da doença, tratamento, ambiente e fatores psicossociais (GINA, 2014).

Um mau controlo da asma pode aumentar a probabilidade de riscos relacionados com a doença como o desenvolvimento de agudizações, uma aceleração da perda de função respiratória e os efeitos secundários da medicação (Jia et al., 2013).

5.1 - Classificação

É importante fazer a distinção entre gravidade da asma e controlo, já que a gravidade deve ser classificada em quatro degraus (Figura 11), tendo como base a intensidade e frequência dos sintomas, grau de obstrução das vias aéreas e a variabilidade da função respiratória, antes de ser iniciado o tratamento preventivo (Manique et al., 2014). Um doente pode ter asma grave e controlada ou asma ligeira, mas não controlada, sendo os casos como o último os mais comuns, devido a uma série de fatores como baixa adesão à terapêutica, fraca técnica com os inaladores ou exposição contínua a agentes irritantes ou alérgicos (GINA, 2014; Melani et al., 2011).

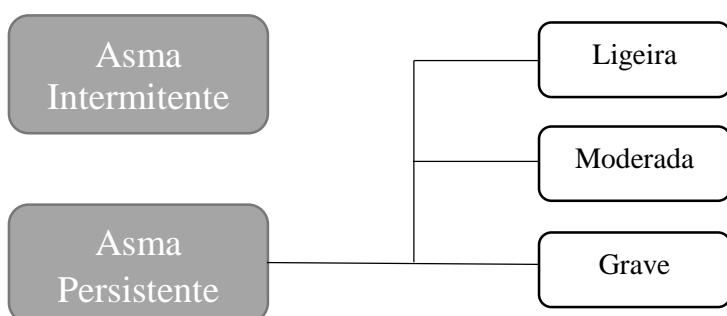


Figura 11: Classificação de gravidade da asma (Manique et al., 2014).

O tratamento deve ser iniciado conforme a avaliação clínica inicial e a classificação da doença é, atualmente, baseada no controlo da doença por ter em conta não só a gravidade das manifestações mas também a medicação utilizada, a resposta à terapêutica e a prevenção de complicações. Devem, posteriormente, ser realizadas avaliações periódicas do controlo clínico, com intervalos de 1 a 6 meses, de forma a determinar se os objetivos terapêuticos estão a ser atingidos e se são necessários ajustes terapêuticos, utilizando questionários de avaliação de controlo (como o ACT-Asthma Control Test) e medidores da função respiratória (FEV₁ ou PEF). São pesquisados os sintomas diurnos e noturnos, a limitação de atividades, a necessidade de uso de medicação de alívio rápido e a função respiratória, assim como realizar uma pequena análise de risco, incluindo registos da exposição a fumo do tabaco, frequência das agudizações no último ano, número de internamentos por asma no último ano, FEV₁ baixo ou em declínio rápido, sendo estabelecidos três níveis de controlo da asma, como se pode observar na Tabela 2 (GINA, 2014; Manique et al., 2014).

Características	Controlada	Parcialmente controlada	Não Controlada
Sintomas diurnos	Nenhum (≤ 2 vezes/semana)	> 2 vezes/semana	≥ 3 Características da asma parcialmente controlada, presentes em qualquer semana
Limitação de atividades	Nenhuma	Qualquer	
Sintomas noturnos/despertar	Nenhum	Qualquer	
Necessidade de medicação de alívio	Nenhuma (≤ 2 vezes/semana)	> 2 vezes/semana	
Função respiratória (FEV ₁)	Normal	$< 80\%$ do melhor valor pessoal (se conhecido)	
Questionário ACT	≥ 20	16-19	

Tabela 2: Avaliação do Controlo Clínico (Adaptado de Jia et al., 2013; Manique et al., 2014).

5.2 - Tratamento

O tratamento da asma tem como objetivos atingir um bom controlo dos sintomas, manter níveis normais de atividade, minimizar o risco futuro de manifestações, melhorar e manter a função pulmonar e reduzir os efeitos secundários da medicação (GINA, 2014).

Para atingir estes objetivos é necessário uma cooperação entre o profissional de saúde e o doente para que este obtenha o conhecimento, confiança e técnica necessários para poder assumir um papel no controlo da sua doença, melhorando então a adesão à terapêutica e resultados clínicos (Wilson et al., 2010). Uma boa capacidade de comunicação por parte dos profissionais de saúde é essencial para atingir estes bons resultados (Clark et al., 2008).

É importante reduzir a exposição e tratar os fatores de risco e desencadeantes, quando aplicável, pois estes podem provocar exacerbações independentemente das doses de medicação a serem administradas pelo doente. Cessação tabágica, encorajar a atividade física, evitar a exposição a alérgenos ou irritantes ocupacionais e caseiros, evitar medicação com efeito prejudicial, encorajar uma dieta saudável e perda de peso (no caso dos doentes obesos), são algumas das medidas não farmacológicas que podem ser tomadas para reduzir os fatores de risco e, por consequência, reduzir as exacerbações nos doentes. A vacinação anual para a gripe também é aconselhada nos doentes asmáticos (GINA, 2014).

5.2.1 - Medidas Farmacológicas

Ao contrário do que acontece com muitas outras doenças crónicas, a maioria das medidas farmacológicas utilizadas no tratamento da asma demonstram muito bons resultados terapêuticos, e podem ser divididas em dois grupos (Tabela 3):

- Medicação de controlo para administração regular, com o objetivo de reduzir a inflamação das vias aéreas, controlar os sintomas e reduzir o risco futuro de exacerbações e perda de função pulmonar.
- Medicação de alívio para administração em situações de exacerbação dos sintomas, mas também para prevenir a broncoconstrição provocada pelo exercício.

Tabela 3: Classes e princípios ativos de medicamentos disponíveis em Portugal para o controlo e alívio da asma (Infarmed, 2012).

	Classe	Princípio Ativo
Controlo	Corticosteroides inalados	Beclometasona Budesonida Fluticasona Mometasona
	Corticosteroides sistémicos	Prednisolona Metilprednisonola Hidrocortisona Deflazacort
	Antagonistas dos recetores dos leucotrienos	Montelucaste Zafirlucaste
	β_2 -agonistas de longa duração de ação	Formoterol Salmeterol
	Xantinas	Aminofilina Diprofilina Teofilina
	Anti-IgE	Omalizumab
Alívio	β_2 -agonistas de curta duração de ação	Salbutamol Terbutalina Procaterol
	Anticolinérgicos de curta duração de ação	Brometo de ipratrópio Brometo de tiotrópio
	Corticosteroides sistémicos	Prednisolona Metilprednisonola Hidrocortisona Deflazacort

Corticosteroides inalados: são fármacos muito eficazes formando a primeira linha no tratamento da asma devido à sua ação anti-inflamatória ao nível da mucosa brônquica por inibição da formação, libertação e atividade dos mediadores da inflamação, por contribuírem para a redução do edema e secreção de muco nas vias aéreas e por terem alguma ação broncodilatadora (Infarmed, 2012). Reduzem os sintomas, estabilizam a função respiratória, melhoram a qualidade de vida, diminuem as exacerbações e a mortalidade (Frois, Wu, Ray & Colice, 2009). Os corticosteroides inalados são medicamentos bastante seguros, mas que podem em alguns casos provocar faringite, disfonia, candidíase oral e osteoporose, em doses elevadas (Infarmed, 2012).

Antagonistas dos recetores dos leucotrienos: inibem a migração de células inflamatórias para as vias aéreas, assim como a síntese de eosinófilos após a inalação de alérgenos, mas não apresentam atividade broncodilatadora. São uma alternativa para os corticosteroides inalados, apesar de não serem tão eficazes no controlo sintomático, no melhoramento da função pulmonar e na redução das exacerbações, sendo indicados em situações de asma ligeira a moderada em doentes refratários aos corticosteroides inalados e aos β_2 -agonistas de curta duração de ação (O'Byrne, Gauvreau, & Murphy, 2009; Szefer, Baker, Uryniak, Goldman & Silkoff, 2007). Podem provocar, entre outros, febre, mialgias, perturbações gastrointestinais, cefaleias, insónias, tonturas, irritabilidade e em alguns casos, reações de hipersensibilidade (Infarmed, 2012).

β_2 -agonistas de longa duração de ação: inibem a contração do músculo liso brônquico ao ativar os recetores adrenérgicos β_2 , mas não têm atividade anti-inflamatória nem atuam sobre a hiper-reatividade brônquica. Devem ser associados a corticosteroides no tratamento profilático de doentes com asma ligeira a moderada, e nunca em monoterapia (Infarmed, 2012). A adição deste medicamento à terapêutica de doentes cujos sintomas permanecem com monoterapia de corticosteroides inalados demonstrou trazer bastantes benefícios quando comparado com a adição de antagonistas dos recetores dos leucotrienos ou aumento da dose de corticosteroides (Lemanske et al., 2010). Existe o risco de provocar tremores, agitação, taquicardia, arritmias e reações de hipersensibilidade. Estão contraindicados em situações de doenças cardiovasculares, hipertiroidismo, hipocaliemia, diabetes e gravidez (Infarmed, 2012).

β_2 -agonistas de curta duração de ação: Utilizados em situações de emergência, permitem aliviar rapidamente as exacerbações de asma ligeira a moderada. Não devem ser usados como medicação regular devido ao perigo de taquifilaxia (Infarmed, 2012).

Xantinas: broncodilatadores e imunomoduladores com um efeito terapêutico modesto e não representam uma primeira escolha no controlo da doença embora possam ser uma opção válida quando associados a corticosteroides (Manique et al., 2014). As Xantinas podem ter efeitos adversos a nível cardiovascular, gastrointestinal e do sistema nervoso central, estando contraindicados em situações de doenças cardíacas, hipocaliemia, úlcera péptica, epilepsia, indivíduos idosos e grávidas (Infarmed, 2012).

Anticolinérgicos de curta duração de ação: Por inibição do tónus vagal, provocam dilatação das vias aéreas centrais, resultando na sua ação broncodilatadora (Infarmed, 2012). Para doentes com asma moderada a grave, a associação de brometo de ipratrópio com um β_2 -agonista de longa duração de ação demonstrou reduzir o risco de exacerbações e resultou em melhorias da função pulmonar (Wechsler, 2014). Quando usados por via inalatória apresentam uma fraca absorção sistémica, não apresentando reações adversas de interesse (Infarmed, 2012).

Anti-IgE: um anticorpo monoclonal que previne a ligação da IgE aos seus recetores de alta afinidade que se demonstrou eficaz em reduzir exacerbações e a necessidade de administrar corticosteroides (Holgate, 2014). É administrado através de uma injeção subcutânea e está indicado para doentes com asma grave não controlada acima dos 5 anos (Manique et al., 2014). Os efeitos adversos mais comuns são reações no local da administração e dores de cabeça (Infarmed, 2009).

Corticosteroides sistémicos: Estão indicados para doentes com asma de difícil controlo e em casos de exacerbação, quando a terapêutica com broncodilatadores e corticosteroides inalados é insuficiente para o controlo da asma. Permitem controlar o agravamento da inflamação, diminuir recaídas, reduzir o internamento e dias de hospitalização (Infarmed, 2012; Manique et al., 2014). Os corticosteroides orais apresentam uma vasta lista de efeitos adversos, como alterações digestivas, cardíacas, musculares, ou a nível do sistema nervoso central (Infarmed, 2012).

Combinações: Existem várias combinações de fármacos de diferentes classes no mercado, como os corticosteroides e β_2 -agonistas de longa duração de ação (Fluticasona + Salmeterol, Budesonida + Formoterol), e os Anticolinérgicos de curta duração de ação e β_2 -agonistas de curta duração de ação (Brometo ipratrópio + Fenoterol, Brometo ipratrópio + salbutamol) (Infarmed, 2012). Estas combinações permitem aos doentes diminuir o número de administrações por dia quando existe mais do que um medicamento

na sua terapêutica, o que resulta em melhores resultados no que diz respeito à adesão à terapêutica e impedir que os β_2 -agonistas de longa duração de ação sejam administrados sem um corticosteroide inalado (Martinez & Vercelli, 2013).

5.2.2 - Fase estável

O tratamento deve ser iniciado assim que o diagnóstico da asma for confirmado de forma a ser possível obter os melhores resultados, em termos de função pulmonar e redução de sintomas (Busse et al., 2008).

O tratamento inicial deve ser escolhido com base numa análise do estado da doença utilizando fatores como a frequência e intensidade dos sintomas e exacerbações no último ano, função respiratória e número de internamentos hospitalares devido à asma. Para doentes com menos de duas manifestações de sintomas por mês, sem exacerbações no último ano, distúrbios do sono no último mês e nenhum fator de risco associado, não existe necessidade de iniciar medicação de controle. O doente deve ser instruído na utilização de inaladores e deve ser marcada uma consulta de seguimento para uma avaliação do paciente, num espaço de 2-3 meses (GINA, 2014).

Uma vez que se tenha iniciado o tratamento deve ser realizado um ciclo de avaliação, ajuste da terapêutica e revisão da resposta (Figura 12):



Figura 12: Ciclo de ajuste da terapêutica para doentes asmáticos (Adaptado de GINA, 2014).

Segundo o relatório anual da GINA, (2014), deve ser tomada uma abordagem utilizando degraus para ajuste da medicação (Tabela 4). Esta deve ser ajustada para cima ou para baixo (na escala) conforme a situação do doente. Se no espaço de 2-3 meses se verificar um bom controlo da doença, pode-se considerar um ajuste da medicação para um degrau abaixo de forma a encontrar o tratamento mínimo eficaz e necessário do paciente. No entanto, caso o doente tenha sintomas persistentes e exacerbações durante os últimos 2-3 meses de tratamento, devem ser verificados fatores como a adesão à terapêutica, técnica de manuseamento dos inaladores, exposição a irritantes ou alérgenos em casa ou no trabalho ou reações adversas à medicação, antes de considerar o tratamento no nível acima.

Tabela 4: Esquema terapêutico da asma. CI – Corticosteroide inalado; LT – leucotrienos; *opções de controlo mais eficazes. (adaptado de GINA, 2014)

Degrau 1	Degrau 2	Degrau 3	Degrau 4	Degrau 5
Educação do doente asmático + controlo ambiental				
β_2 -agonista de curta duração de ação (SOS)				
Sem terapêutica de controlo	Escolha uma opção	Escolha uma opção	Adicione uma ou mais opções ao degrau anterior (3)	Adicione uma ou mais opções ao degrau 4
	Dose baixa de CI*	Dose baixa de CI + β_2 -agonista de longa ação*	Dose média ou alta de CI + β_2 -agonista de longa ação*	Corticosteroide oral (dose mais baixa)
	Antagonista dos recetores dos LT	Dose média ou alta de CI	Antagonista dos recetores dos LT	Tratamento com Anti-IgE
		Dose baixa de CI + antagonista dos recetores dos LT		
		Dose baixa de CI + xantina de libertação lenta		

5.2.3 - Fase de agudização

As exacerbações de asma definem-se como a perda do controlo da doença ou agravamento intenso e repentino dos sintomas, caracterizando-se por episódios de progressivo aumento de dispneia, tosse, sibilância, sensação de opressão torácica ou uma combinação de todos. Estas requerem tratamento urgente e, portanto, o esquema terapêutico na fase de agudização objetiva a correção da hipoxemia, a reversão da obstrução das vias aéreas e a redução da probabilidade de recaída (Manique et al., 2014).

Também as crises asmáticas podem ser classificadas conforme a sua gravidade (Tabela 5):

Tabela 5: Classificação da gravidade das agudizações (adaptado de GINA, 2014).

Crise	Ligeira	Moderada	Grave
Estado de consciência	Normal/agitado	Agitado	Confusão/sonolência
Discurso	Frases completas	Frases curtas	Palavras
Dispneia	Ausente/leve	Moderada	Grave
Tiragem costal	Ausente/leve	Acentuada	Acentuada/exaustão
Sibilos auscultatórios	Moderados	Intensos	Muito intensos ou ausentes
Frequência respiratória	Aumentada	Aumentada	Muito aumentada
Frequência cardíaca	<100	100-120	>120 ou bradicardia

Habitualmente os doentes com exacerbações ligeiras podem ser tratados apenas com a administração de um broncodilatador de curta ação, sendo a primeira linha nestas situações constituída pelos β_2 -agonistas de curta duração de ação. No entanto, no caso das agudizações moderadas e graves, os cuidados de saúde primários podem não ser suficientes e habitualmente levam a emergências médicas e à necessidade de administração de outros fármacos como os corticosteroides sistémicos orais e inalados (Manique et al., 2014).

5.2.4 - Comorbilidades

Existem muitas comorbilidades frequentemente presentes nos doentes com asma, particularmente nos casos de asma grave ou de difícil controlo. Estas variam de patologias a situações clínicas particulares e podem provocar um aumento da gravidade da asma, dificultar o controlo da doença, diminuir a qualidade de vida e levar a interações medicamentosas (GINA, 2014). É, portanto, muito importante identificar e estudar estes casos com especial atenção.

As principais comorbilidades da asma são (Manique et al., 2014):

- Rinite, rinosinusite crónica e polipose nasosinusal
- Doença do refluxo gastroesofágico
- Obesidade
- Tromboembolismo pulmonar
- Infeções respiratórias
- Insuficiência cardíaca
- Gravidez

Capítulo 6 - Novas Terapêuticas

O tratamento de pacientes com asma persistente grave não controlada continua a ser um desafio, já que estes demonstram frequentes exacerbações e constante presença de sintomas, mesmo com a administração de altas doses de corticosteroides inalados e β_2 -agonistas de longa duração de ação ou corticosteroides orais, e colocam assim um grande peso na despesa dos sistemas de saúde devido às frequentes hospitalizações, e despesa acrescida em medicação (Ivanova et al., 2012).

A dificuldade em melhorar a qualidade de vida dos doentes mais graves e os altos custos que estes representam para os sistemas de saúde são razões que levam à procura de novas terapêuticas que possam mudar este panorama, e os avanços que têm sido feitos a nível da patogénese da doença nos últimos anos permitiram a descoberta de novos alvos terapêuticos.

6.1 - Anti-IgE

O medicamento Omalizumab é um exemplo de sucesso neste campo e já está incluído nas *guidelines* internacionais da GINA para tratamento de doentes com asma persistente grave não controlada, tendo mostrado bastantes benefícios como a diminuição de exacerbações em crianças e adultos (Busse et al., 2011).

Muitos dos pacientes com asma grave, especialmente as crianças, são altamente sensíveis a alergénios ambientais, com uma quantidade de IgE circulante muito superior à normal, sendo a IgE um fator central na patogénese da asma (Ahmad Al Obaidi, Mohamed Al Samarai, Yahya Al Samarai & Al Janabi, 2008). O medicamento Omalizumab é um anticorpo monoclonal humanizado derivado de ADN recombinante que se liga seletivamente à IgE humana livre, interrompendo a cadeia alérgica ao impedir que a IgE se ligue aos recetores de alta afinidade (Fc ϵ RI) nos mastócitos, basófilos e noutras células inflamatórias (Figura 13) (Infarmed, 2009).

Não só a quantidade de IgE livre é reduzida com este tratamento, mas também, consequência disto, verifica-se uma diminuição dos recetores Fc ϵ RI nas células inflamatórias (*down-regulation*), fenómeno este que contribui também para a eficácia deste tratamento (Holgate, 2014).

Embora se verifique que o Omalizumab tenha um efeito muito forte na redução de exacerbações de asma e sintomas, resultando numa melhor qualidade de vida, este parece não ter efeito na função pulmonar do doente. No entanto, apesar de todos os doentes que são submetidos a este tratamento estarem já a receber doses máximas de corticosteroides e β_2 -agonistas de longa duração de ação, os resultados positivos do Omalizumab permitem a redução, e em alguns casos, cessação completa da toma destes medicamentos, tanto em adultos como em crianças (Lafeuille et al., 2012).

O Omalizumab aparenta ter efeitos a longo prazo na remodelação das vias aéreas, reduzindo a espessura das vias aéreas e também demonstra ter um efeito benéfico ativo noutras comorbilidades da asma como rinite alérgica, urticária e dermatite atópica (Durack & Matin, 2014; D. H. Kim, Park, Kim, Kim & Mun 2013; Riccio et al., 2012; Vashisht & Casale, 2013).

Apesar de tudo, a sua utilização em pacientes com concentrações muito elevadas de IgE circulante é muito difícil devido à necessidade de administrar elevadíssimas quantidades do anticorpo, o que teria custos inoportáveis e poderia trazer riscos para o doente (Martinez & Vercelli, 2013).

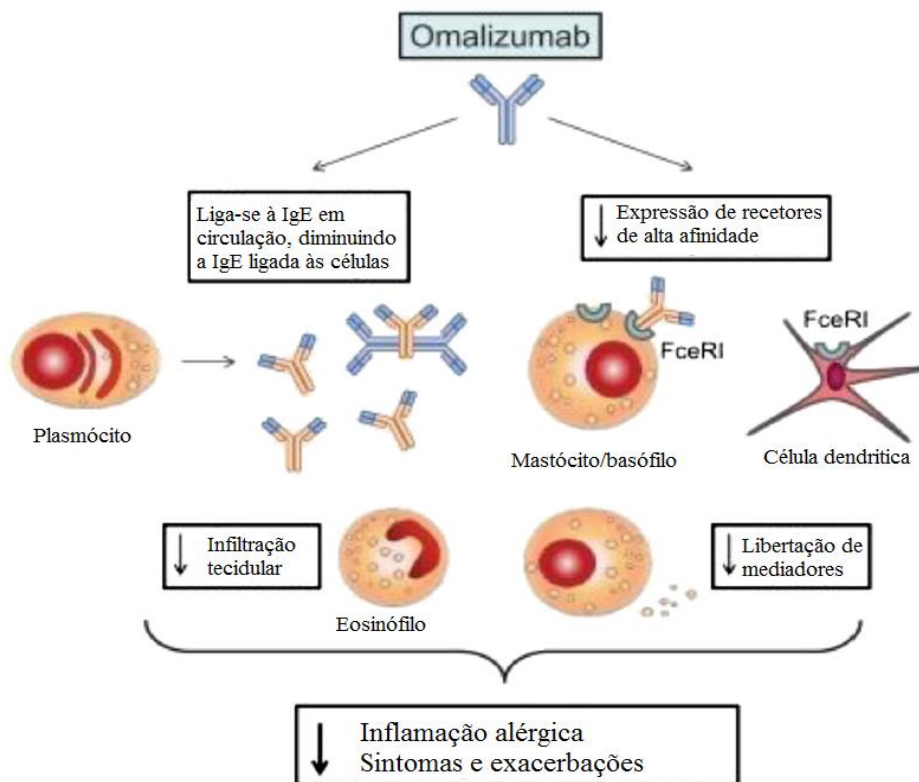


Figura 13: Mecanismo de ação do anticorpo monoclonal Anti-IgE, Omalizumab (adaptado de Holgate, 2014).

6.2 - Anti-IL-5

Em alguns doentes com asma grave e exacerbações frequentes verificou-se a existência de eosinofilia na expetoração. Isto trouxe a hipótese de que os dois fenómenos poderiam estar relacionados e que a inibição da inflamação eosinofílica poderia reduzir a frequência das exacerbações (Martinez & Vercelli, 2013).

O Mepolizumab é um anticorpo monoclonal humanizado que reconhece e inibe a Interleucina-5 (IL-5) livre. A IL-5 é uma citocina produzida por várias células como os linfócitos Th2, basófilos ou mastócitos, e é a principal moduladora dos eosinófilos, aumentando a sua quimiotaxia, ativação e desgranulação ao mesmo tempo que reduzem a sua apoptose e prolongam a vida destas células. Ao ligar-se à IL-5 livre, o anticorpo Mepolizumab impede a ligação desta citocina aos recetores na superfície dos eosinófilos, efetivamente resultando numa redução da concentração de eosinófilos na expetoração e no sangue (Quirce, Bobolea, Domínguez-Ortega & Barranco, 2014).

Esta terapêutica demonstrou trazer bons resultados: pacientes com 12 ou mais anos de idade com asma grave e inflamação eosinofílica, mostraram uma redução na frequência de exacerbações (Pavord et al., 2012).

Outros medicamentos estão a ser desenvolvidos com mecanismos de ação semelhantes, como o Reslizumab e o Benralizumab, anticorpos monoclonais humanizados Anti-IL-5 e Anti IL-5R α , respetivamente. Embora ainda estejam em fases muito iniciais dos ensaios clínicos, já demonstraram alguns resultados positivos relativamente aos grupos placebo (Quirce et al., 2014).

6.3 - Anti-IL4 e Anti-IL-13

O papel central desempenhado pela IL-4 e IL-13 em alguns casos de asma também suscitou o interesse de testar anticorpos monoclonais humanizados que bloqueassem estas citocinas na expectativa de travar o processo inflamatório e produzir bons resultados. No entanto, os resultados obtidos não foram muito animadores.

Apesar da sua segurança e eficácia em animais, o anticorpo anti-IL-4 Pascolizumab não demonstrou nenhum benefício clínico após um ensaio de 6 meses em pacientes com asma não controlada (Hart et al., 2002).

Vários anticorpos monoclonais específicos para a IL-13 foram testados, como o Anrukizumab, que não demonstrou eficácia em pacientes com asma persistente não controlada (Quirce et al., 2014). O Lebrikizumab, com semelhante mecanismo de ação do anterior, teve melhores resultados, como um aumento ligeiro da função pulmonar em alguns doentes (Corren et al., 2011).

6.4 - Inibidor da Fosfodiesterase 4

A Fosfodiesterase 4 (PDE4) é a enzima responsável pela degradação do AMPc (adenosina monofosfato cíclico), molécula esta que promove o relaxamento das células do músculo liso e inibe a inflamação. Para além disto, a atividade da PDE4 encontra-se aumentada em doentes com asma ou doenças alérgicas em comparação com indivíduos saudáveis. Estes fatores tornam a PDE4 num possível alvo para novas terapêuticas (Hatzelmann et al., 2010).

O Roflumilast é um inibidor seletivo da PDE4 e demonstrou ser eficaz a diminuir a inflamação induzida pela resposta alérgica, em doentes com asma atópica moderada. No entanto, este medicamento pode causar náuseas, vômitos e diarreia, limitando assim a sua utilidade clínica (Gauvreau et al., 2011).

6.5 - Termoplastia brônquica

O músculo liso existente na parede brônquica contrai-se em resposta a vários irritantes, alérgenos ou mediadores do sistema imunitário de forma a tentar diminuir a quantidade destas substâncias, potencialmente nocivas, que se acumulam nos alvéolos. Este mecanismo de defesa pode levar à hipertrofia e hiper-reatividade do músculo, características da asma, que é muitas vezes responsável pelos sintomas e exacerbações (Martinez & Vercelli, 2013).

Este procedimento inovador consiste na emissão de calor gerado por radiofrequência, através de um cateter inserido na árvore brônquica com um broncoscópio flexível (Figura 14). Este calor tem como objetivo o relaxamento do músculo liso, redução da quantidade de músculo liso e a consequente redução da espessura da parede brônquica, o que, em teoria, resultaria num alívio dos sintomas e melhoria da função pulmonar (Fernández, 2010).

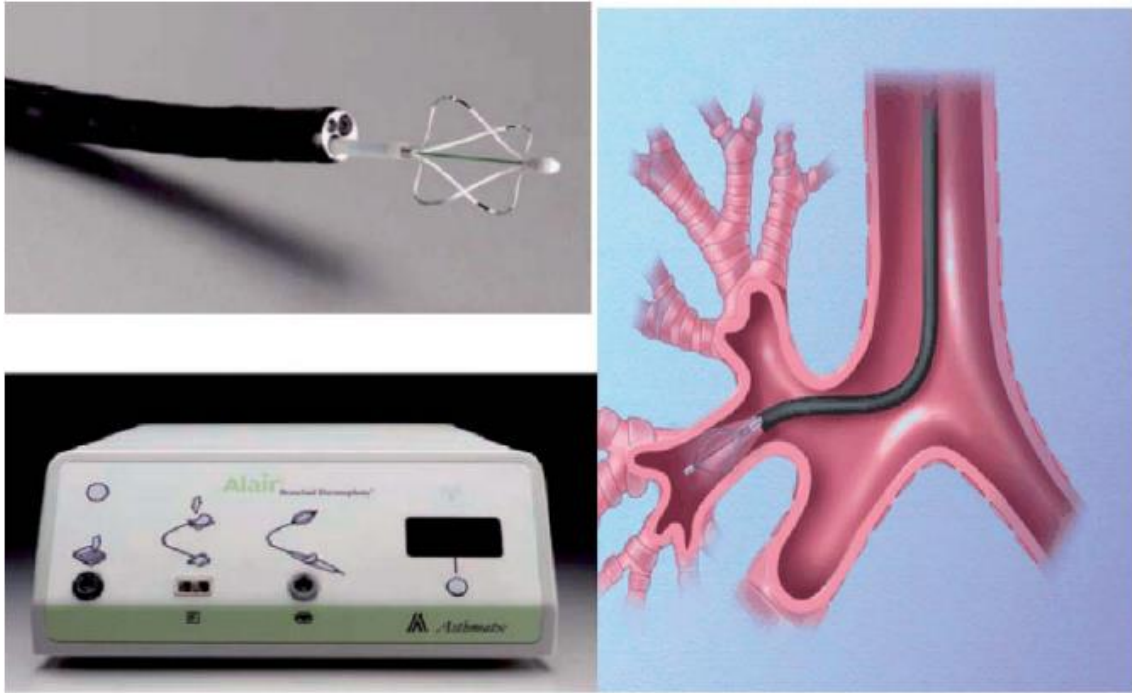


Figura 14: Cateter de Termoplastia, gerador de radiofrequências, e figura ilustrativa da inserção do sistema no brônquio, através de um broncoscópio flexível (Adaptado de Fernández, 2010).

Este tratamento provou ser eficaz em pacientes com asma grave não controlada, trazendo benefícios a nível dos sintomas e da frequência das exacerbações, ao mesmo tempo que provou ser bastante seguro, com resultados que se mantiveram por pelo menos 5 anos (Wechsler et al., 2013).

Conclusão

A asma é uma doença que representa um sério problema de saúde a nível mundial, com uma prevalência crescente em muitos países, especialmente em crianças. Apesar de se verificar que o número de hospitalizações e mortes relacionadas com a asma está a diminuir, continua a ter um peso muito grande nos sistemas de saúde e na qualidade de vida dos doentes, diretamente ou indiretamente, especialmente quando a maior parte destas podem ser evitadas com a utilização correta das terapias de controlo (GINA, 2014).

As *guidelines* para o diagnóstico e controlo, quer nacionais quer internacionais, estão muito bem descritas, completas e são constantemente atualizadas o que permite aos profissionais de saúde a prestação dos melhores cuidados. O processo do diagnóstico está muito bem delineado, apesar de existirem alguns casos em que certas características poderão dificultar a realização de um diagnóstico correto. Na grande parte dos pacientes, o controlo da asma pode ser alcançado com aplicação de medidas preventivas e uma intervenção farmacológica apropriada.

A terapêutica recomendada para a asma, representada principalmente pelos corticosteroides inalados, continua a provar a sua eficácia e segurança especialmente nos casos de asma persistente ligeira a moderada. É nos casos mais graves que surge maior dificuldade em atingir o controlo, mesmo complementando as doses máximas de corticosteroides inalados e broncodilatadores com corticosteroides orais. É muito importante o acompanhamento regular dos doentes asmáticos para garantir que o tratamento está sempre adequado ao seu caso, e ajudar a manter a adesão à terapêutica que influencia muito os resultados obtidos.

Nos últimos anos têm sido feitos grandes avanços na investigação e compreensão relacionada com o diagnóstico, prevenção e patogénese, particularmente a nível da genética, imunopatologia, fatores de risco e história clínica. Existe agora um conhecimento muito mais aprofundado sobre os mais variados fatores que podem levar ao aparecimento ou agravamento da doença, assim como dos mecanismos celulares envolvidos na asma. Apesar de ainda existirem muitas dúvidas sobre alguns processos, como é o caso da remodelação das vias aéreas em que não existe uma hipótese completamente aceite em relação à sua origem e desenvolvimento, estes avanços obtidos permitiram abrir as portas ao surgimento de novos alvos terapêuticos para um combate

ainda mais eficaz da asma, especialmente dos casos mais graves em que não se consegue obter um controlo com as terapêuticas habituais.

Os bons resultados obtidos com o anticorpo monoclonal Anti-IgE, Omalizumab, são um perfeito exemplo do que os novos avanços na compreensão da doença podem trazer para o controlo da asma. Existem muitos mediadores envolvidos na resposta imunológica da doença que ao serem bloqueados ou neutralizados poderão resultar em melhorias à qualidade de vida dos doentes, sendo que alguns fármacos com este propósito encontram-se já em ensaios clínicos, com resultados animadores.

Bibliografia

- Ahmad Al Obaidi, A. H., Mohamed Al Samarai, A. G., Yahya Al Samarai, A. K., & Al Janabi, J. M. (2008). The predictive value of IgE as biomarker in asthma. *The Journal of Asthma : Official Journal of the Association for the Care of Asthma*, 45, 654–663. doi:10.1080/02770900802126958
- Akinbami, L. J., Kit, B. K., & Simon, A. E. (2013). Impact of environmental tobacco smoke on children with asthma, United States, 2003-2010. *Academic Pediatrics*, 13(6), 508–16. doi:10.1016/j.acap.2013.07.003
- Amin, K. (2012). The role of mast cells in allergic inflammation. *Respiratory Medicine*, 106(1), 9–14. doi:10.1016/j.rmed.2011.09.007
- Athari, S. S., & Athari, S. M. (2014). The importance of eosinophil, platelet and dendritic cell in asthma. *Asian Pacific Journal of Tropical Disease*, 4(Suppl 1), S41–S47. doi:10.1016/S2222-1808(14)60413-8
- Avila, P. C. (2007). Does anti-IgE therapy help in asthma? Efficacy and controversies. *Annual Review of Medicine*, 58, 185–203. doi:10.1146/annurev.med.58.061705.145252
- Bahadori, K., Doyle-Waters, M. M., Marra, C., Lynd, L., Alasaly, K., Swiston, J., & FitzGerald, J. M. (2009). Economic burden of asthma: a systematic review. *BMC Pulmonary Medicine*, 9, 24. doi:10.1186/1471-2466-9-24
- Barnes, P. J. (2008). Immunology of asthma and chronic obstructive pulmonary disease. *Nature Reviews. Immunology*, 8(3), 183–92. doi:10.1038/nri2254
- Bousquet, J., Mantzouranis, E., Cruz, A. a, Ait-Khaled, N., Baena-Cagnani, C. E., Bleecker, E. R., ... Zuberbier, T. (2010). Uniform definition of asthma severity, control, and exacerbations: document presented for the World Health Organization Consultation on Severe Asthma. *The Journal of Allergy and Clinical Immunology*, 126(5), 926–38. doi:10.1016/j.jaci.2010.07.019

- Busse, W. W., Lemanske, R. F., & Gern, J. E. (2010). Role of viral respiratory infections in asthma and asthma exacerbations. *Lancet*, *376*(9743), 826–34. doi:10.1016/S0140-6736(10)61380-3
- Busse, W. W., Morgan, W. J., Gergen, P. J., Mitchell, H. E., Gern, J. E., Liu, A. H., ... Sorkness, C. A. (2011). Randomized trial of omalizumab (anti-IgE) for asthma in inner-city children. *The New England Journal of Medicine*, *364*, 1005–1015. doi:10.1542/peds.2011-2107PPP
- Busse, W. W., Pedersen, S., Pauwels, R. a, Tan, W. C., Chen, Y.-Z., Lamm, C. J., & O’Byrne, P. M. (2008). The Inhaled Steroid Treatment As Regular Therapy in Early Asthma (START) study 5-year follow-up: effectiveness of early intervention with budesonide in mild persistent asthma. *The Journal of Allergy and Clinical Immunology*, *121*(5), 1167–74. doi:10.1016/j.jaci.2008.02.029
- Clark, N. M., Cabana, M. D., Nan, B., Gong, Z. M., Slish, K. K., Birk, N. a, & Kaciroti, N. (2008). The clinician-patient partnership paradigm: outcomes associated with physician communication behavior. *Clinical Pediatrics*, *47*(1), 49–57. doi:10.1177/0009922807305650
- Corren, J., Lemanske, R. F., Hanania, N. A., Korenblat, P. E., Parsey, M. V, Arron, J. R., ... Matthews, J. G. (2011). Lebrikizumab treatment in adults with asthma. *The New England Journal of Medicine*, *365*, 1088–98. doi:10.1056/NEJMoa1106469
- DGS. (2013). *PORTUGAL, Doenças Respiratórias em Números - 2013* (p. 116). Disponível em: www.dgs.pt
- Di Giampaolo, L., Cavallucci, E., Braga, M., Renzetti, a, Schiavone, C., Quecchia, C., ... Di Gioacchino, M. (2012). The persistence of allergen exposure favors pulmonary function decline in workers with allergic occupational asthma. *International Archives of Occupational and Environmental Health*, *85*(2), 181–8. doi:10.1007/s00420-011-0653-4
- Ding, G., Ji, R., & Bao, Y. (2014). Risk and Protective Factors for the Development of Childhood Asthma. *Paediatric Respiratory Reviews*. doi:10.1016/j.prrv.2014.07.004

- Dullaers, M., De Bruyne, R., Ramadani, F., Gould, H. J., Gevaert, P., & Lambrecht, B. N. (2012). The who, where, and when of IgE in allergic airway disease. *The Journal of Allergy and Clinical Immunology*, *129*(3), 635–45.
doi:10.1016/j.jaci.2011.10.029
- Durack, A., & Matin, R. N. (2014). Omalizumab for the treatment of chronic idiopathic or spontaneous urticaria: A critical appraisal. *British Journal of Dermatology*.
doi:10.1111/bjd.13073
- Durrani, S. R., Viswanathan, R. K., & Busse, W. W. (2011). What effect does asthma treatment have on airway remodeling? Current perspectives. *The Journal of Allergy and Clinical Immunology*, *128*(3), 439–48; quiz 449–50.
doi:10.1016/j.jaci.2011.06.002
- Fernández, A. T. (2010). Bronchial Thermoplasty in the Treatment of Asthma. *Archivos de Bronconeumología*, *46*(2), 85–91. doi:10.1016/S1579-2129(10)70020-3
- Frois, C., Wu, E. Q., Ray, S., & Colice, G. L. (2009). Inhaled corticosteroids or long-acting beta-agonists alone or in fixed-dose combinations in asthma treatment: a systematic review of fluticasone/budesonide and formoterol/salmeterol. *Clinical Therapeutics*, *31*(12), 2779–803. doi:10.1016/j.clinthera.2009.12.021
- Gaffin, J. M., Kanchongkittiphon, W., & Phipatanakul, W. (2014). Perinatal and early childhood environmental factors influencing allergic asthma immunopathogenesis. *International Immunopharmacology*, *22*(1), 21–30.
doi:10.1016/j.intimp.2014.06.005
- Gauvreau, G. M., Boulet, L.-P., Schmid-Wirlitsch, C., Côté, J., Duong, M., Killian, K. J., ... O'Byrne, P. M. (2011). Roflumilast attenuates allergen-induced inflammation in mild asthmatic subjects. *Respiratory Research*, *12*(1), 140.
doi:10.1186/1465-9921-12-140
- GINA. (2009). *Global strategy for the diagnosis and management of asthma in children 5 years and younger. Management* (p. 28). Dispnivel em: www.ginasthma.org

- GINA. (2014). *Global strategy for asthma management and prevention. Management* (p. 148). Disponivel em: www.ginasthma.org
- Guarnieri, M., & Balmes, J. R. (2014). Outdoor air pollution and asthma. *Lancet*, 383(9928), 1581–92. doi:10.1016/S0140-6736(14)60617-6
- Guglani, L., Havstad, S. L., Johnson, C. C., Ownby, D. R., & Joseph, C. L. M. (2012). Effect of depressive symptoms on asthma intervention in urban teens. *Annals of Allergy, Asthma and Immunology*, 109, 237–242. doi:10.1016/j.anai.2012.07.010
- Guo, J. J., Tsai, K., Kelton, C. M. L., Bian, B., & Wigle, P. R. (2011). Risk of serious asthma exacerbations associated with long-acting beta agonists among patients with asthma: A retrospective cohort study. *Annals of Allergy, Asthma and Immunology*, 106. doi:10.1016/j.anai.2010.12.008
- Hammad, H., & Lambrecht, B. N. (2006). Recent progress in the biology of airway dendritic cells and implications for understanding the regulation of asthmatic inflammation. *The Journal of Allergy and Clinical Immunology*, 118(2), 331–6. doi:10.1016/j.jaci.2006.03.041
- Hart, T. K., Blackburn, M. N., Brigham-Burke, M., Dede, K., Al-Mahdi, N., Zia-Amirhosseini, P., & Cook, R. M. (2002). Preclinical efficacy and safety of pascalizumab (SB 240683): a humanized anti-interleukin-4 antibody with therapeutic potential in asthma. *Clinical and Experimental Immunology*, 130(1), 93–100. doi:10.1046/j.1365-2249.2002.01973.x
- Hatzelmann, A., Morcillo, E. J., Lungarella, G., Adnot, S., Sanjar, S., Beume, R., ... Tenor, H. (2010). The preclinical pharmacology of roflumilast--a selective, oral phosphodiesterase 4 inhibitor in development for chronic obstructive pulmonary disease. *Pulmonary Pharmacology & Therapeutics*, 23, 235–256. doi:10.1016/j.pupt.2010.03.011
- Holgate, S. T. (2014). New strategies with anti-IgE in allergic diseases. *The World Allergy Organization Journal*, 7(1), 17. doi:10.1186/1939-4551-7-17

- Infarmed. (2009). Resumo das Características do Medicamento - Omalizumab. Consultado a 25 de outubro de 2014; Disponível em: http://www.ema.europa.eu/docs/pt_PT/document_library/EPAR_-_Product_Information/human/000606/WC500057298.pdf
- Infarmed. (2012). *Prontuário Terapêutico- 11*. (A. N. do M. e P. de Saúde, Ed.) (11^a ed.). Lisboa: Infarmed.
- Ivanova, J. I., Bergman, R., Birnbaum, H. G., Colice, G. L., Silverman, R. a, & McLaurin, K. (2012). Effect of asthma exacerbations on health care costs among asthmatic patients with moderate and severe persistent asthma. *The Journal of Allergy and Clinical Immunology*, 129(5), 1229–35. doi:10.1016/j.jaci.2012.01.039
- Jia, C. E., Zhang, H. P., Lv, Y., Liang, R., Jiang, Y. Q., Powell, H., ... Wang, G. (2013). The Asthma Control Test and Asthma Control Questionnaire for assessing asthma control: Systematic review and meta-analysis. *The Journal of Allergy and Clinical Immunology*, 131(3), 695–703. doi:10.1016/j.jaci.2012.08.023
- Kaneshiro, N. (2013). Peak Flow Meter. Consultado a 20 de outubro de 2014; Disponível em: <http://www.nlm.nih.gov/medlineplus/ency/imagepages/19367.htm>
- Kim, D. H., Park, K. Y., Kim, B. J., Kim, M. N., & Mun, S. K. (2013). Anti-immunoglobulin e in the treatment of refractory atopic dermatitis. *Clinical and Experimental Dermatology*, 38, 496–500. doi:10.1111/j.1365-2230.2012.04438.x
- Kim, H., & Mazza, J. (2011). Asthma. *Allergy, Asthma, and Clinical Immunology : Official Journal of the Canadian Society of Allergy and Clinical Immunology*, 7 Suppl 1(Suppl 1), S2. doi:10.1186/1710-1492-7-S1-S2
- Kozyrskyj, A. L., Kendall, G. E., Jacoby, P., Sly, P. D., & Zubrick, S. R. (2010). Association between socioeconomic status and the development of asthma: analyses of income trajectories. *American Journal of Public Health*, 100(3), 540–6. doi:10.2105/AJPH.2008.150771
- Lafeuille, M. H., Dean, J., Zhang, J., Duh, M. S., Gorsh, B., & Lefebvre, P. (2012). Impact of omalizumab on emergency-department visits, hospitalizations, and

- corticosteroid use among patients with uncontrolled asthma. *Annals of Allergy, Asthma and Immunology*, 109, 59–64. doi:10.1016/j.anai.2012.04.015
- Larché, M. (2007). Regulatory T cells in allergy and asthma. *Chest*, 132(3), 1007–14. doi:10.1378/chest.06-2434
- Lemanske, R. F., Mauger, D. T., Sorkness, C. A., Jackson, D. J., Boehmer, S. J., Martinez, F. D., ... Taussig, L. M. (2010). Step-up therapy for children with uncontrolled asthma receiving inhaled corticosteroids. *The New England Journal of Medicine*, 362, 975–985. doi:10.1183/18106838.0604.365
- Levy, M. L., Quanjer, P. H., Booker, R., Cooper, B. G., Holmes, S., & Small, I. (2009). Diagnostic spirometry in primary care: Proposed standards for general practice compliant with American Thoracic Society and European Respiratory Society recommendations: a General Practice Airways Group (GPIAG)1 document, in association with the Associati. *Primary Care Respiratory Journal : Journal of the General Practice Airways Group*, 18(3), 130–47. doi:10.4104/pcrj.2009.00054
- Lloyd, C. M., & Saglani, S. (2013). T cells in asthma: influences of genetics, environment, and T-cell plasticity. *The Journal of Allergy and Clinical Immunology*, 131(5), 1267–74; quiz 1275. doi:10.1016/j.jaci.2013.02.016
- Manique, A., Arrobas, A. M., Todo-Bom, A., Bugalho, A., Carvalho, A., Barreto, C., ... Bandeira, T. (2014). Boas práticas e orientações estratégicas para o controlo da asma no adulto e na criança. *Programa Nacional Para as Doenças Respiratórias - DGS*, 81.
- Martinez, F. D., & Vercelli, D. (2013). Asthma. *Lancet*, 382(9901), 1360–72. doi:10.1016/S0140-6736(13)61536-6
- Mauad, T., Bel, E. H., & Sterk, P. J. (2007). Asthma therapy and airway remodeling. *The Journal of Allergy and Clinical Immunology*, 120(5), 997–1009; quiz 1010–1. doi:10.1016/j.jaci.2007.06.031

- MedicalExpo. (2010). Medical Expo. Consultado a 20 de outubro de 2014; Disponível em: <http://www.medicalexpo.com/prod/mir-medical-international-research/table-spirometers-pulse-oximeter-69437-441400.html>
- Melani, A. S., Bonavia, M., Cilenti, V., Cinti, C., Lodi, M., Martucci, P., ... Neri, M. (2011). Inhaler mishandling remains common in real life and is associated with reduced disease control. *Respiratory Medicine*, *105*(6), 930–8. doi:10.1016/j.rmed.2011.01.005
- Meyer, E. H., DeKruyff, R. H., & Umetsu, D. T. (2008). T cells and NKT cells in the pathogenesis of asthma. *Annual Review of Medicine*, *59*, 281–92. doi:10.1146/annurev.med.59.061506.154139
- Murdoch, J. R., & Lloyd, C. M. (2010). Chronic inflammation and asthma. *Mutation Research*, *690*(1-2), 24–39. doi:10.1016/j.mrfmmm.2009.09.005
- Nakagome, K., & Nagata, M. (2011). Pathogenesis of airway inflammation in bronchial asthma. *Auris, Nasus, Larynx*, *38*(5), 555–63. doi:10.1016/j.anl.2011.01.011
- National Heart, Lung and Blood Institute, N. I. of H. (2014). What Are the Signs and Symptoms of Asthma? Consultado a 15 de setembro de 2014; Disponível em: <http://www.nhlbi.nih.gov/health/health-topics/topics/asthma/signs.html>
- O'Byrne, P. M., Gauvreau, G. M., & Murphy, D. M. (2009). Efficacy of leukotriene receptor antagonists and synthesis inhibitors in asthma. *The Journal of Allergy and Clinical Immunology*, *124*(3), 397–403. doi:10.1016/j.jaci.2009.05.029
- Pavord, I. D., Korn, S., Howarth, P., Bleecker, E. R., Buhl, R., Keene, O. N., ... Chanez, P. (2012). Mepolizumab for severe eosinophilic asthma (DREAM): a multicentre, double-blind, placebo-controlled trial. *Lancet*, *380*(9842), 651–9. doi:10.1016/S0140-6736(12)60988-X
- Quirce, S., Bobolea, I., Domínguez-Ortega, J., & Barranco, P. (2014). Future Biologic Therapies in Asthma. *Archivos de Bronconeumología (English Edition)*, *50*(8), 355–361. doi:10.1016/j.arbr.2014.06.005

- Riccio, A. M., Dal Negro, R. W., Micheletto, C., De Ferrari, L., Folli, C., Chiappori, A., & Canonica, G. W. (2012). Omalizumab modulates bronchial reticular basement membrane thickness and eosinophil infiltration in severe persistent allergic asthma patients. *International Journal of Immunopathology and Pharmacology*, *25*, 475–484.
- Sampaio, I., Constant, C., Fernandes, R. M., Bandeira, T., & Trindade, J. C. (2010). Fenotipos de sibilância em idade pré-escolar. Factores de risco para persistência, orientações para o diagnóstico e utilidade clínica. *Acta Pediátrica Portuguesa*.
- Savenije, O. E. M., Kerkhof, M., Koppelman, G. H., & Postma, D. S. (2012). Predicting who will have asthma at school age among preschool children. *The Journal of Allergy and Clinical Immunology*, *130*(2), 325–31. doi:10.1016/j.jaci.2012.05.007
- Siroux, V., Curt, F., Oryszczyn, M.-P., Maccario, J., & Kauffmann, F. (2004). Role of gender and hormone-related events on IgE, atopy, and eosinophils in the Epidemiological Study on the Genetics and Environment of Asthma, bronchial hyperresponsiveness and atopy. *The Journal of Allergy and Clinical Immunology*, *114*(3), 491–8. doi:10.1016/j.jaci.2004.05.027
- Szeffler, S. J., Baker, J. W., Uryniak, T., Goldman, M., & Silkoff, P. E. (2007). Comparative study of budesonide inhalation suspension and montelukast in young children with mild persistent asthma. *The Journal of Allergy and Clinical Immunology*, *120*(5), 1043–50. doi:10.1016/j.jaci.2007.08.063
- Vashisht, P., & Casale, T. (2013). Omalizumab for treatment of allergic rhinitis. *Expert Opinion on Biological Therapy*, *13*, 933–45. doi:10.1517/14712598.2013.795943
- Wechsler, M. E. (2014). Getting Control of Uncontrolled Asthma. *The American Journal of Medicine*. doi:10.1016/j.amjmed.2014.05.006
- Wechsler, M. E., Laviolette, M., Rubin, A. S., Fiterman, J., Lapa e Silva, J. R., Shah, P. L., ... Castro, M. (2013). Bronchial thermoplasty: Long-term safety and effectiveness in patients with severe persistent asthma. *The Journal of Allergy and Clinical Immunology*, *132*(6), 1295–1302. doi:10.1016/j.jaci.2013.08.009

WHO Asthma. (n.d.). Retrieved September 10, 2014, from
<http://www.who.int/respiratory/asthma/en/>

Wilson, S. R., Strub, P., Buist, a S., Knowles, S. B., Lavori, P. W., Lapidus, J., & Vollmer, W. M. (2010). Shared treatment decision making improves adherence and outcomes in poorly controlled asthma. *American Journal of Respiratory and Critical Care Medicine*, *181*(6), 566–77. doi:10.1164/rccm.200906-0907OC