

ASMA: DA INFÂNCIA À ADOLESCÊNCIA

ASTHMA: FROM CHILDHOOD TO ADOLESCENCE

Maria Cândida Rizzo
UNIFESP-Escola Paulista Medicina; São Paulo, SP, Brasil

O diagnóstico de asma baseia-se em características clínicas como a obstrução do fluxo aéreo, que é parcial, se não totalmente reversível, e na hiper-responsividade brônquica, que predispõe à broncoconstrição após exposição a desencadeantes, variáveis para cada indivíduo. A inflamação e a hiper-responsividade na asma apresentam características heterogêneas e isto explica, pelo menos em parte, a resposta variável à terapêutica. O novo guia para asma, National Asthma Education Prevention Program (NAEPP), utilizado na faixa pediátrica, enfatiza a importância de monitoração regular de vários parâmetros, incluindo sintomas diurnos e noturnos, interferência com as atividades escolares, com o trabalho e com outras atividades, uso de medicação de resgate, exacerbações, avaliação pessoal do nível de controle e de função pulmonar. Quando possível, a avaliação da função pulmonar, aliada a parâmetros clínicos (história e exame físico) fornecem a primeira indicação da piora da asma e permitem intervenções terapêuticas precoces, que no final podem levar a menos exacerbações e menos necessidade de esteróides sistêmicos e inalados. Finalmente, o manejo ideal da asma envolve atenção nas queixas do paciente (sintomas), que servirão como parâmetro de controle da asma, além da prescrição de medicamentos apropriados, em doses individualizadas, de acordo com a gravidade do caso.

Palavras-chave: Asma, criança, guias de tratamento, controle.

The asthma diagnosis is based on clinical characteristics as the airflow obstruction, that is partially, if not fully reversible and airway hyperresponsiveness, that predisposes to episodic bronchospasm following exposure to a variety of triggers, which differ from patient to patient. The inflammation and the hyperresponsiveness in asthma present heterogeneous characteristics and is part of the explanation for the variable response to therapy. The new guidelines for asthma NAEPP (National Asthma Education and Prevention Program), used in the pediatric patients, emphasize the importance of regular monitoring of several parameters, including daytime and nighttime symptoms, interference with school, work and other activities, rescue medication use, exacerbations, personal assessment of level of control and lung function. When feasible, assessment of the lung function, allied the clinical parameters (history and physical examination) provide the first indication of the worsening asthma and allow treatment interventions earlier, which ultimately may lead to fewer exacerbations and lower systemic and inhaled steroid requirements. Finally, the ideal handling of the asthma involves attention in the complaints of the patient (symptoms), that will serve as parameter of control of the asthma, beyond the appropriate medicine prescription, in personal best doses, depending the asthma severity.

Key words: Asthma, childhood, guidelines, asthma control.

A asma é considerada uma doença inflamatória crônica das vias aéreas de condução com um caráter heterogêneo no que se refere à imunopatologia, a fenótipos clínicos, à resposta terapêutica e à história natural. Pode ser melhor caracterizada como uma síndrome, envolvendo múltiplos fenótipos. A asma é considerada um bom exemplo das interações gene-ambiente, com o envolvimento de múltiplos fatores ambientais e genéticos.

No mundo industrializado, a asma tem aumentado em prevalência e gravidade nas últimas duas décadas. Estima-se que aproximadamente 300 milhões de pessoas sejam afetadas, com uma projeção de valores próximos a 400 milhões em 2025⁽³⁸⁾

A asma tem um diagnóstico clínico baseado em episódios de falta de ar tipicamente associados à sibilância, sensação

de “aperto” no peito e tosse. Suas características principais envolvem a reversibilidade da obstrução das vias aéreas, hiper-responsividade brônquica e inflamação das vias aéreas. Especulou-se, nos últimos anos, que o remodelamento brônquico seja o resultado de um sub-tratamento da inflamação das vias aéreas. Entretanto, várias características do remodelamento das vias aéreas podem não ser resultantes diretamente do processo inflamatório e sim de outros fatores, inclusive os genéticos. As lesões teciduais decorrentes do remodelamento são irreversíveis, na sua grande maioria, e ocupam um papel importante na disfunção das vias aéreas na asma.

As razões para a variabilidade no curso clínico da asma – persistência em alguns indivíduos e progressão em outros, permanece um enigma. O diagnóstico precoce e o controle adequado da asma, especialmente na faixa pediátrica, devem ser os objetivos principais na abordagem do tratamento

Heterogeneidade Clínica da Asma

Os mais importantes desencadeantes dos sintomas de asma incluem alérgenos, exercícios, ar frio, exposição a

Recebido em 24/07/2008

Aceito em 20/10/2008

Endereço para correspondência: Dra. Maria Cândida Rizzo. UNIFESP-Escola Paulista Medicina-São Paulo/SP. End Corresp: Rua Vergueiro 2949 cj 15 CEP 04101-300-SP/SP. E-mail: mcandidarizzo@uol.com.br.

Gazeta Médica da Bahia

2008;78 (Suplemento 2):93-102

© 2008 Gazeta Médica da Bahia. Todos os direitos reservados.

irritantes e a odores fortes. Há distintos fenótipos clínicos de asma e é provável que sejam resultantes de fatores ambientais e de diferentes vias biológicas. O diagnóstico de asma em crianças abaixo de 5 anos é um desafio, já que apenas metade das crianças sibilantes recorrentes, nesta faixa etária, apresentam asma verdadeira. Múltiplos estudos de coorte tem sido realizados e com descrição de diferentes fenótipos de lactentes sibilantes: Sibilantes transitórios (início precoce e com desaparecimento de sintomas aos 3 anos), Sibilantes não-atópicos (início por volta dos 3 anos, relacionado a exposição viral e com desaparecimento aos 5-6 anos) e Sibilantes persistentes (início precoce e permanecem sibilando; são os asmáticos verdadeiros)^(36,12). Castro-Rodriguez et al. desenvolveram um índice preditivo de asma (IPA)⁴ para uma melhor caracterização dos pacientes com mais probabilidade de serem verdadeiros asmáticos, tendo este índice sido modificado após alguns anos por Guilbert et al.⁽¹³⁾ (Figura 1).

Reconhe-se asma de aparecimento precoce *versus* tardio⁽²⁸⁾ e sabe-se que a maioria dos asmáticos precoces são atópicos, o que ocorre em menor proporção com os quadros de desenvolvimento tardio⁽⁴¹⁾. Alguns asmáticos apresentam asma primariamente noturna⁽²¹⁾, asma induzida por exercício⁽¹⁵⁾, ou tosse como sintoma isolado de asma⁽¹⁰⁾. Alguns indivíduos desenvolvem asma ocupacional relacionada a alérgenos de alto peso molecular com reações alérgicas clássicas mediadas por IgE *versus* antígenos de baixo peso molecular (agentes químicos ou isocianatos), cujos mecanismos precisos não são claros⁽²⁵⁾. Além disso, alguns indivíduos desenvolvem uma síndrome de disfunção reativa de vias aéreas devido a exposição única ou múltiplas a irritantes em altas doses⁽⁸⁾. Finalmente, alguns pacientes apresentam a chamada asma urbana, baseada em altas prevalências, considerada uma manifestação mais grave, encontrada em populações urbanas. Esta forma de asma muito frequentemente reflete uma interação complexa de fatores sócio-econômicos, ambientais e potencialmente, fatores biológicos.

Patofisiologia da Asma

A patogênese da asma é variada e há inúmeras vias biológicas, células inflamatórias e mediadores, com participação diferenciada, dependendo do fenótipo do paciente⁽⁴⁰⁾.

Em indivíduos geneticamente predispostos, a exposição inicial das células apresentadoras de antígeno (APCs) ao alérgeno leva à ativação de células T helper específicas ao alérgeno em questão (Th2) e à síntese de IgE (sensibilização alérgica). Subseqüentes exposições alérgicas levam a um recrutamento de células inflamatórias e ativação e liberação de mediadores. Estes são responsáveis por respostas alérgicas agudas (imediatas) e tardias. Na resposta alérgica imediata, dentro de minutos após o contato com o alérgeno, os mastócitos recobertos por IgEs se degranulam, liberando mediadores pré-formados e rapidamente sintetizados, em indivíduos sensibilizados. Entre os mediadores incluem-se a histamina, os cisteinil-leucotrienos (CysLTs) e citocinas, que

promovem permeabilidade vascular, contração da musculatura lisa e produção de muco. Mediadores como a histamina e os CysLTs aumentam a expressão endotelial de Pe e E-selectina para iniciar o “rolamento” dos leucócitos, seguido pela expressão de molécula de adesão intercelular-1 (ICAM-1) e pela molécula de adesão celular vascular-1 (VCAM-1). Estes interagem com receptores de integrinas para “arrastar” os leucócitos e auxilia-los em sua migração pelo espaço perivascular. As quimocinas, liberadas pelos mastócitos, recrutam outras células inflamatórias que contribuem para a resposta alérgica tardia, que caracteriza-se por um influxo de eosinófilos e de linfócitos Th2. Os eosinófilos liberam uma grande gama de mediadores pró-inflamatórios, incluindo os CysLTs e proteínas básicas (proteína básica principal, proteína catiônica eosinofílica e neurotoxina derivada de eosinófilos). Podem ser uma importante fonte de citocinas pró-inflamatórias como a interleucina-3 (IL-3), IL-5 e IL-13 (Figura 2)⁽¹⁷⁾.

Por outro lado, as respostas do tipo Th1 podem ser responsáveis por alguns dos eventos patogênicos em pacientes alérgicos, incluindo o processo de apoptose epitelial e a ativação de células da musculatura lisa. Quando a doença torna-se mais grave e crônica, os linfócitos Th1 são recrutados e apresentam a capacidade de secretar fator de necrose tumoral- alfa e interferon-gama (TNF- α e INF- γ)⁽³⁹⁾. Wenzel 2005,⁽⁴²⁾ observou que alguns asmáticos apresentam um padrão inflamatório predominantemente neutrofílico ou sem inflamação significativa, mas com hipertrofia extensa de musculatura lisa e hiperplasia glandular mucosa (Figura 3)⁽²⁾.

As células T reguladoras (Treg) compreendem um outro importante subtipo de células T CD4+ com implicações na supressão de respostas Th2, envolvendo a participação das citocinas IL-10 e do fator de crescimento transformador- β (TGF- β)^(1,23).

Outro recém identificado subtipo de linfócitos T CD4+, conhecidos como células Th17, dão origem às IL-17 e são associados a eventos inflamatórios neutrofílicos, que ocorrem nas exacerbações da doença e no remodelamento tecidual⁽³⁷⁾.

O epitélio das vias aéreas, além de ocupar um papel fundamental na barreira física, é importante na patogênese da asma. Observa-se através de biópsias brônquicas, em asma de variadas gravidades, a ocorrência de áreas de metaplasia epitelial, espessamento da lâmina basal sub-epitelial, um aumento no número de miofibroblastos e outras evidências de remodelamento: hipertrofia e hiperplasia e musculatura lisa, hiperplasia de glândulas mucosas, angiogênese e alteração na composição de proteínas da matriz extracelular^(16,4) (Figura 4)⁽³²⁾.

São atualmente descritos genes presentes no cromossomo 1q, entre eles a filagrina e as proteínas S100, envolvidos na manutenção da integridade epitelial da pele e das vias aéreas⁽²⁷⁾.

A associação de polimorfismo genético do gene pro-filagrina no cromossomo 1q13 com dermatite atópica e asma⁽³¹⁾, reforça a possível origem da asma no epitélio e em estruturas próprias das vias aéreas, associada à resposta imune⁽¹⁸⁾, embora filagrinas não sejam detectadas no epitélio respiratório.

Figura 1. Índices preditivos da asma (IPA).

A criança deve ter uma história de pelo menos 4 episódios de sibilância, tendo sido diagnosticado por médico em pelo menos 1 dos eventos

Critérios modificados ⁽¹³⁾

Principais

- História parental de asma
- DA diagnosticado por médico
- Sensibilidade alérgica a pelo menos 1 aeroalérgeno

Secundários

- Sensibilidade alérgica a leite, ovos e a amendoim
- Sibilos sem resfriado
- Eosinofilia > 4%

Critérios originais ⁽⁹⁾

Principais

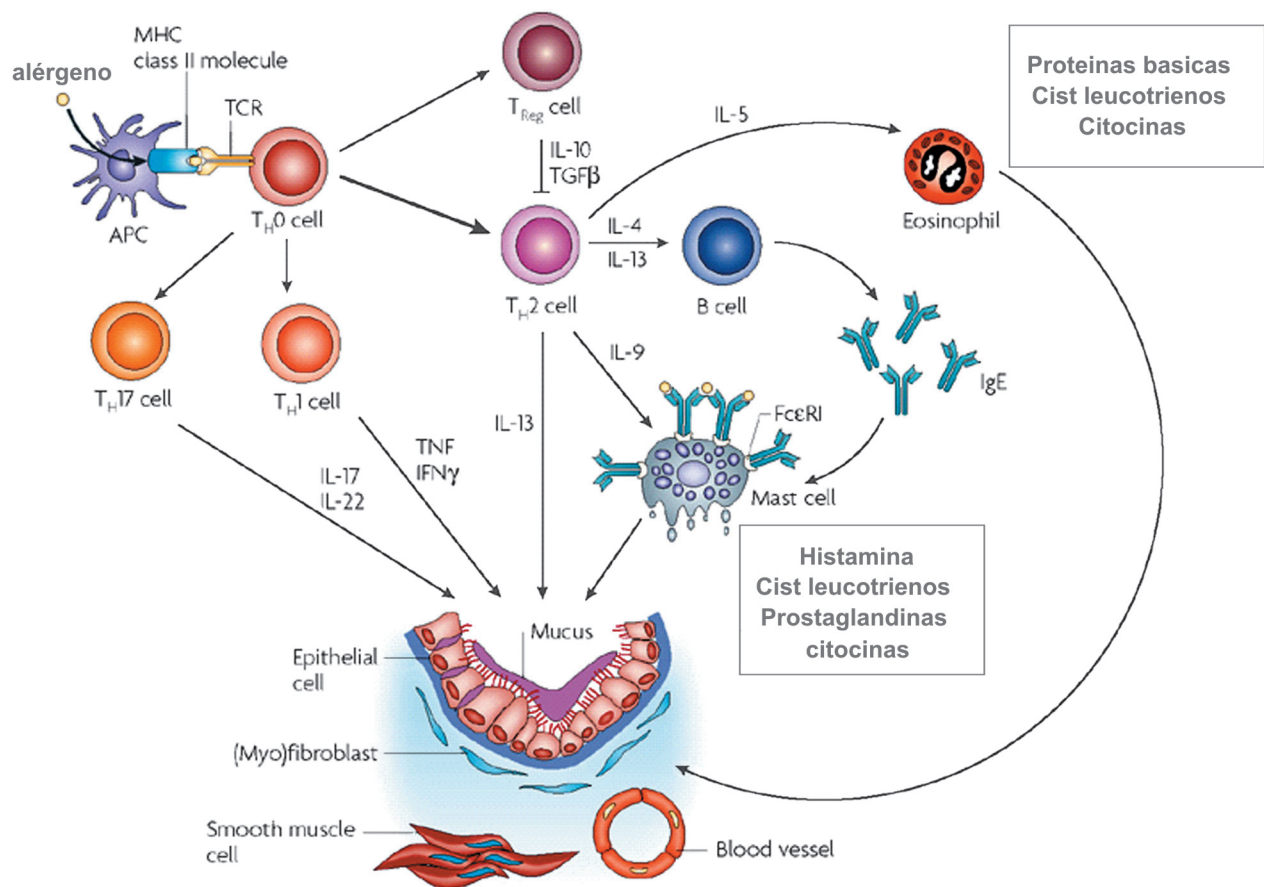
- História parental de asma
- DA diagnosticado por médico

Secundários

- Rinite alérgica diagnosticada por médico
- Sibilos sem resfriado
- Eosinofilia > 4%

IPA positivo: 1critério > ou 2 <s

Figura 2. Cascata inflamatória da asma. Adaptado de ⁽¹⁷⁾.



Nature Reviews | Immunology

FcεRI= receptor de alta afinidade para IgE; IFNγ=interferon-γ; TCR=recep cel T; TNF=fator de necrose tumoral.

Figura 3. Elementos que marcam a gravidade da asma. Adapt de ⁽²⁾.

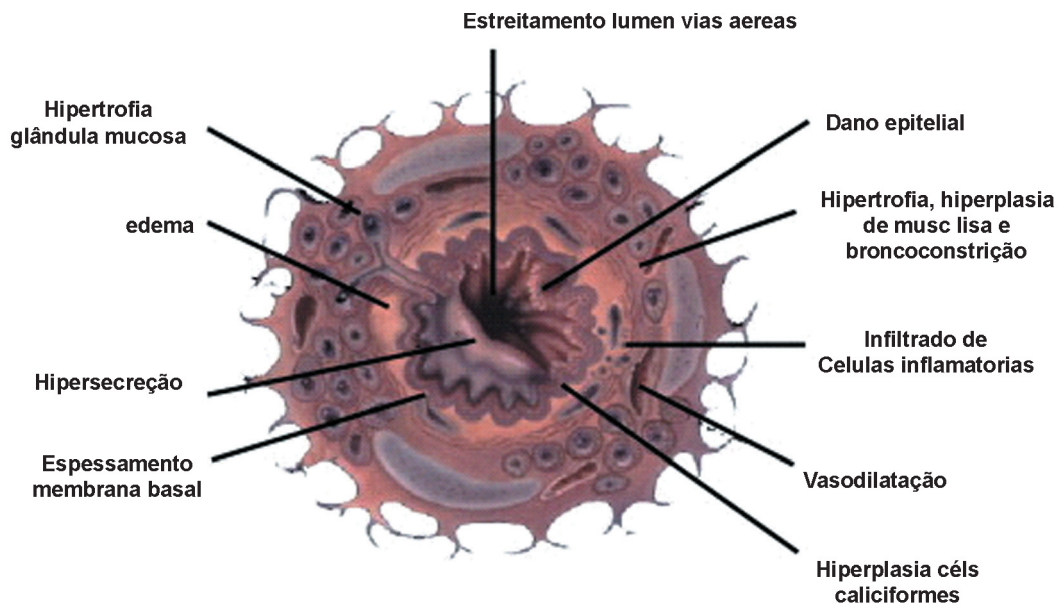
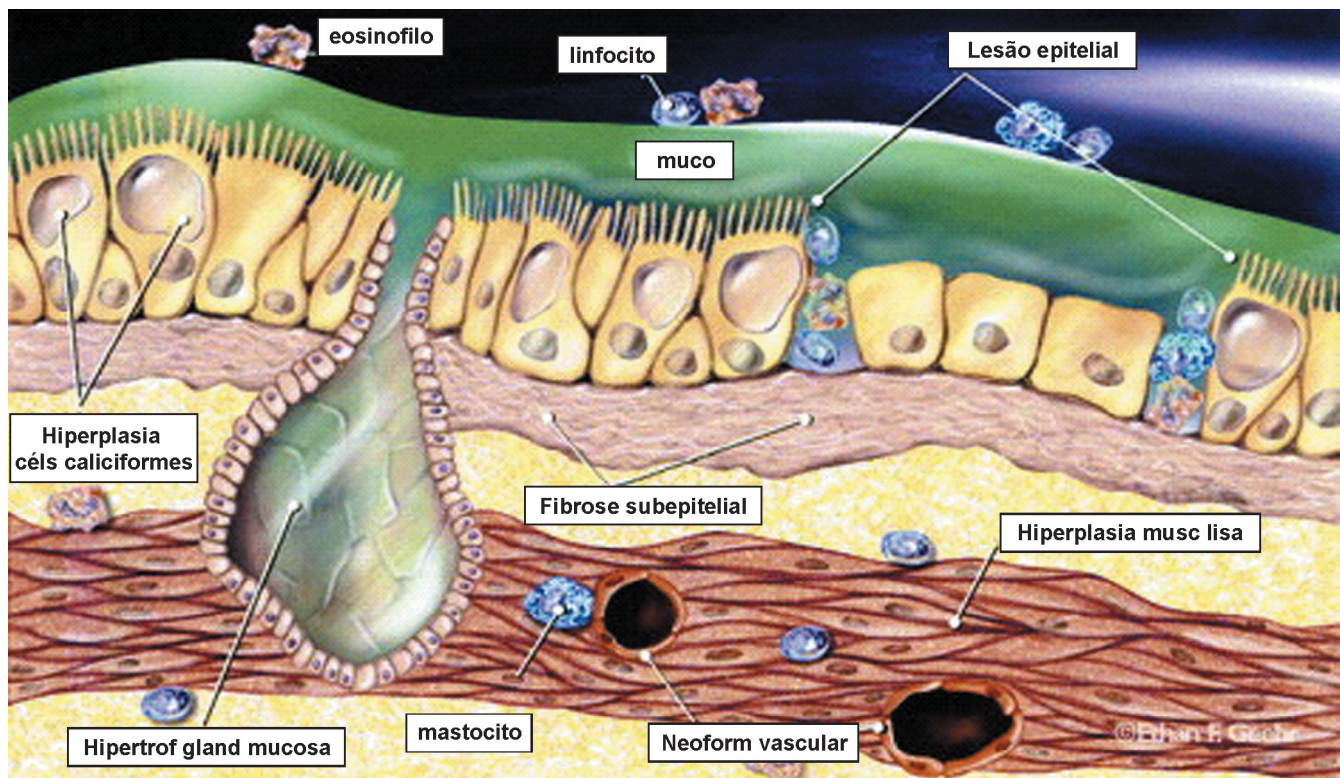


Figura 4. Remodelamento das vias aéreas. Adaptado de ⁽³²⁾.



A obstrução irreversível na asma, notada em alguns pacientes, é atribuível a alterações estruturais das vias aéreas, resultando no remodelamento das mesmas (Figura 4)^(24,33). A extensão do remodelamento varia entre os indivíduos e pode explicar o curso variável da asma. Estudos realizados em pacientes asmáticos graves mostram a presença precoce de alterações estruturais no tecido brônquico. Este fato levanta

a hipótese de que a inflamação e o remodelamento ocorrem de modo paralelo, já no início da doença^(34,4).

O processo inflamatório na asma é predominante de vias de condução, mas quando o processo se torna mais grave e crônico, o infiltrado inflamatório ocupa as porções proximais e distais, incluindo as pequenas vias aéreas, e em alguns casos, os alvéolos⁽²⁰⁾, o que pode dificultar o uso de medicações inaladas.

Relação entre Asma e Rinite

A natureza sistêmica da asma é ilustrada pela forte associação em nível epidemiológico e patogênico, com rinite,⁽⁶⁾ levando ao conceito de via aérea unida.

A presença de rinite alérgica concomitante leva a uma piora da asma e dobra o risco de visitas a serviços de emergência, em asmáticos⁽⁷⁾. O tratamento da asma envolve portanto o controle da rinite, quando presente.

Diagnóstico Diferencial de Asma

As condições mais comuns que necessitam ser estabelecidas em asmáticos são a presença de rinite alérgica e não alérgica, com drenagem pós-nasal, doença do refluxo gastroesofágico e, em fumantes, a doença pulmonar obstrutiva crônica. Pacientes com rinite alérgica podem apresentar uma significativa drenagem de secreção retrofaríngea, que desencadeia tosse e dificuldade respiratória que se assemelha à asma. Pacientes com a doença do refluxo gastroesofágico podem apresentar broncoconstrição como resultado da ação do ácido refluído para o esôfago, estimulando broncoconstrição através de um arco reflexo neural. Podem também apresentar broncoconstrição como resultado de refluxo sendo aspirado aos pulmões. O movimento paradoxal de cordas vocais, também conhecido como disfunção de cordas vocais, pode mimetizar ou complicar a asma. O fechamento paradoxal das cordas vocais classicamente durante a inspiração, mas também observada na expiração (menos freqüente) é associado com tosse e sibilos e falta de ar e frequentemente coexiste com drenagem pós-nasal e refluxo gastroesofágico⁽³⁾.

Espirometria

Muitos médicos clínicos consideram a prova de função pulmonar como a melhor e mais objetiva maneira de se estabelecer a gravidade da asma. Entretanto, há evidências de que a espirometria simples apresenta uma correlação pobre com os sintomas de asma⁽²²⁾. Muitos fatores contribuem para a discordância entre espirometria, sintomas e a gravidade da asma e estes fatores variam de importância de um paciente para outro. Alguns pacientes apresentam sintomas significantes com a função pulmonar relativamente preservada, enquanto que outros apresentam mínimos sintomas mas significativa redução na função pulmonar⁽²⁶⁾. Para alguns pacientes, a asma pode afetar predominantemente as vias aéreas de pequeno calibre e a gravidade pode ser subestimada devido à pobre correlação entre os valores do volume expiratório forçado no primeiro segundo (VEF1) e o envolvimento das pequenas vias aéreas. Portanto, para a estimativa da gravidade da asma, não basta a espirometria. O nível de gravidade é determinado pela avaliação de cada parâmetro (sintomas diurnos, sintomas noturnos, uso de broncodilatadores de curta duração, uso de corticosteróides, espirometria e medidas de pico de fluxo) e a identificação do mais elevado nível de gravidade encontrado em alguma destas categorias. Por exemplo, um paciente com função pulmonar

normal mas com sintomas diários e uso de beta-2 agonistas frequentemente, deve ser caracterizado na categoria de grave, apesar da função pulmonar ser normal.

Avaliação do Controle da Asma

O objetivo principal da terapêutica da asma é o controle da asma e a definição dos parâmetros ideais para cada indivíduo. É fundamental a redução dos fatores desencadeantes e do risco. A redução dos fatores desencadeantes se traduz por melhora ou grande diminuição dos sintomas crônicos e das crises agudas, além da manutenção favorável da função pulmonar e dos níveis de atividade do paciente. A redução do risco envolve a prevenção de exacerbações, a diminuição de visitas a serviços de emergência ou hospitalização, e prevenção de perda de função pulmonar. O Asthma Control Test (ACT) é um questionário padronizado, simples, de fácil aplicação, recentemente validado em nosso meio e que se mostra efetivo na avaliação do controle da asma, em diferentes populações de pacientes⁽²⁹⁾ (Quadro 1).

Para o estabelecimento do nível de gravidade e de controle da asma, é importante saber se o paciente está sob uso de medicação de controle. Se não estiver, o critério acima pode ser utilizado e se estiver usando medicação contínua (controle), além do critério acima é necessário saber qual o nível de medicação mantém o paciente controlado.

Controle da Inflamação das Vias Aéreas na Asma

A inflamação crônica das vias aéreas ocasiona alterações estruturais irreversíveis⁽³⁷⁾, entretanto como estas alterações ocorrem não apenas nas vias aéreas centrais mas também nas pequenas vias aéreas, é importante tratar os pacientes com drogas que atuem na inflamação e que possam alcançar as pequenas vias aéreas.

Os corticosteróides inalados (ICS) atuam na inflamação e melhoram a função pulmonar, ocasionando reduções nos sintomas e nas exacerbações com um aceitável perfil de segurança em doses padronizadas⁽³⁸⁾.

Por outro lado, os ICS não atuam na inflamação das pequenas vias aéreas⁽⁵⁾, pela dificuldade de penetração distal. De modo geral, os tratamentos sistêmicos devem não apenas melhorar a asma, como também oferecer melhores condições de qualidade de vida. Os corticosteróides administrados por via sistêmica poderiam ser úteis, uma vez que alcançam as porções terminais dos bronquíolos, mas seu uso prolongado leva a efeitos adversos de grande monta.

Uma outra classe de drogas antiinflamatórias com efeito sistêmico incluem os antagonistas de receptores de leucotrienos (LTRAs). Eles bloqueiam o receptor dos cisteinil-leucotrienos (Cys-LT1) nas células da musculatura lisa das vias aéreas, inibindo a broncoconstrição e há evidências de que sua utilização controlam os sintomas de asma e rinoconjuntivite, além de prevenir o remodelamento das vias aéreas, em modelos animais de asma⁽¹⁴⁾.

Quadro 1. Asthma Control Test (ACT).

Asthma Control Test (ACT)-pacientes > 12 anos	Score:
1. Nas últimas 4 semanas, com que frequência sua asma o impediu de fazer coisas no trabalho, na escola ou em casa?	
1 o tempo todo	_____
2 a maior parte do tempo	_____
3 algumas vezes	_____
4 de vez em quando	_____
5 nunca	_____
2. Durante as últimas 4 semanas, com que frequência você teve falta de ar?	
1 mais de uma vez ao dia	_____
2 uma vez ao dia	_____
3 tres a seis vezes por semana	_____
4 uma a duas vezes por semana	_____
5 nunca	_____
3. Durante as últimas 4 semanas, com que frequência seus sintomas de asma (chiado no peito, tosse, falta de ar, aperto no peito ou dor) acordaram você durante a noite ou de manhã mais cedo do que de costume?	
1 quatro ou mais noites por semana	_____
2 Duas ou mais noites por semana	_____
3 Uma vez por semana	_____
4 Uma ou duas vezes	_____
5 nunca	_____
4. Durante as últimas 4 semanas, com que frequência você usou sua medicação de alívio, como o inalador ou seu nebulizador (como por exemplo: salbutamol ou fenoterol)?	
1 Três ou mais vezes por dia	_____
2 Uma ou duas vezes por dia	_____
3 Duas ou três vezes na semana	_____
4 Uma vez por semana ou menos	_____
5 Nunca	_____
5. Como você avaliaria o controle da sua asma durante as últimas quatro semanas?	
1 Não controlada	_____
2 Mal controlada	_____
3 Um pouco controlada	_____
4 Bem controlada	_____
5 Completamente controlada	_____
Total de pontos: ≥20, asma controlada; 16–19, não bem controlada; ≤15, fora de controle	

Os beta-agonistas de ação longa (LABAs), representados pelo salmeterol e formoterol incluem-se entre as terapias de controle da asma e são geralmente associados a corticosteróides inalados, em um único dispositivo ou em dispositivos separados, atuando como “poupadores” de corticosteróides⁽³⁸⁾. Não devem ser usados em crianças menores de 4 anos de idade.

Anti-IgE (Omalizumab) é aprovado no tratamento de quadros moderados e graves de asma, em maiores de 12 anos, com controle sub-ótimo com ICS e sensibilização alérgica⁽¹⁾. É

um tratamento caro e injetável, obedecendo determinados níveis de IgE total para sua efetividade.

O tratamento com anticitocinas até o momento não mostrou efeitos clínicos significantes na asma⁽¹¹⁾, não estando disponíveis comercialmente.

Asmáticos de Risco

Além da determinação da gravidade da asma, é importante estabelecer o risco individual do asmático vir a ter agravos sérios. Para tanto, os pacientes devem ser questionados sobre

a frequência e gravidade das exacerbações. Estas questões devem incluir as medicações utilizadas, idas a serviços de emergência e a unidades de tratamento intensivo. É importante perguntar sobre o uso de corticosteróides orais e incluir função pulmonar na avaliação. Estudos recentes sugerem que medidas de marcadores inflamatórios, como contagem de eosinófilos no escarro e a medida de óxido nítrico exalado, poderiam auxiliar no estabelecimento da gravidade do quadro e do risco de efeitos adversos graves⁽³⁵⁾.

Guias de Tratamento

Os guias clínicos de tratamento são sistematicamente desenvolvidos para auxiliar médicos generalistas e pacientes a tomarem decisões apropriadas em determinadas situações, no manejo dos sintomas. De acordo com a última edição do GINA (The Global Initiative for Asthma)⁽³⁸⁾, o objetivo principal do tratamento da asma é alcançar e manter o controle dos sintomas por longos períodos. O médico deve inicialmente garantir o controle e em seguida manejar as doses para a manutenção do controle com as mínimas doses necessárias. Um estudo preliminar da última versão do guia de asma **NAEPP (National Asthma Education Prevention Program)**⁽³⁰⁾ traz recomendações baseadas em evidências, no manejo da asma, da criança ao adulto (Quadro 2 abaixo).

Quadro 2. Recomendações baseadas em evidências.

Nível A de evidência: estudos controlados, randomizados e com dados relevantes
Nível B de evidência: estudos controlados, randomizados e com menos dados
Nível C de evidência: estudos não randomizados e observacionais
Nível D de evidência: estudos baseados em consensos de julgamento

NAEPP- Manejo de asma dos 0-11 anos

Para crianças de 0 a 4 anos (Figura 5), observa-se o nível de evidência A para uso de ICS, em pacientes com asma persistente. Devido ao pequeno número de drogas estudadas nesta faixa etária, o nível de evidência para o uso de beta-agonistas, anti-leucotrienos e corticosteróides orais, em etapas graves de asma, não é mais elevado que o nível D (Quadro 3).

Para crianças entre 5-11 anos (Figura 6), os estudos têm demonstrado o benefício da utilização de ICS em todas as etapas de terapia, em asma persistente (nível A de evidência). Recomenda-se o aumento das doses de ICS em combinação com beta-2 agonistas de longa duração, como tratamento preferencial nas etapas de 2 a 5 (nível B de evidência) (Quadro 4).

NAEPP- Manejo da Asma em > 12 anos (Figura 7)

Os ICS são a categoria principal de drogas para todos as etapas de asma com um aumento de doses nas etapas de 2 a 6 (Nível A de evidência). Para pacientes com asma leve e

moderada (etapa 3) os beta-2 agonistas de longa duração podem ser adicionados aos ICS em baixas doses (Nível A). Quando os pacientes apresentam maior gravidade da asma, beta-2 agonistas de longa duração são considerados na associação a corticosteróides em altas doses (Nível B de evidência) (Quadro 5).

É importante a avaliação da gravidade da asma do paciente para a decisão das intervenções terapêuticas iniciais. Entretanto, na decisão se a terapêutica vai se acentuar (*step up*) ou se amenizar (*step down*) é importante o estabelecimento do padrão ideal para aquele paciente em questão e segui-lo no controle do processo.

Conclusões

A inflamação é o denominador comum da diversidade fenotípica da asma. Em muitos pacientes, observa-se também a ocorrência de inflamação no nariz, nos seios da face, nos olhos e em vias aéreas periféricas. Particularmente, há uma frequente associação entre asma e rinite, com a participação comum de células inflamatórias, de mediadores e de citocinas. O tratamento tradicional de alívio da asma, centrado na broncoconstrição de vias aéreas, não atua na inflamação. Por outro lado, o tratamento da inflamação das vias aéreas, com corticosteróides inalados (ICS), reduz a inflamação local e melhora a função pulmonar, sem interferir na evolução da história natural da doença. Se a asma é reconhecida como uma doença sistêmica, requer uma nova estratégia de tratamento, ou seja, o adequado manejo das comorbidades associadas e muitas vezes com medicações com atuação sistêmica (ex. anti receptor cisteinil leucotrieno). O grande desafio no manejo atual da asma, especialmente nos primeiros anos de vida, é a identificação de qual paciente deve ser alvo principal de tratamento. Em outras palavras, quais pacientes se tornarão asmáticos futuros. Para tanto, baseia-se atualmente em estudos de coorte e em Índices Preditivos de Asma, medidas clínicas de fácil aplicação. Outras medidas de fácil aplicação são os ACT (testes de Controle de Asma), utilizados na prática clínica para ajuste de doses e reescalonamento dos asmáticos nas diferentes etapas de tratamento (Guias- NAEPP e GINA). Independente do Guia de tratamento utilizado, é importante o reconhecimento da individualização do paciente, estabelecendo ajustes clínico-sociais, gerando maior aderência e sucesso em seu manejo.

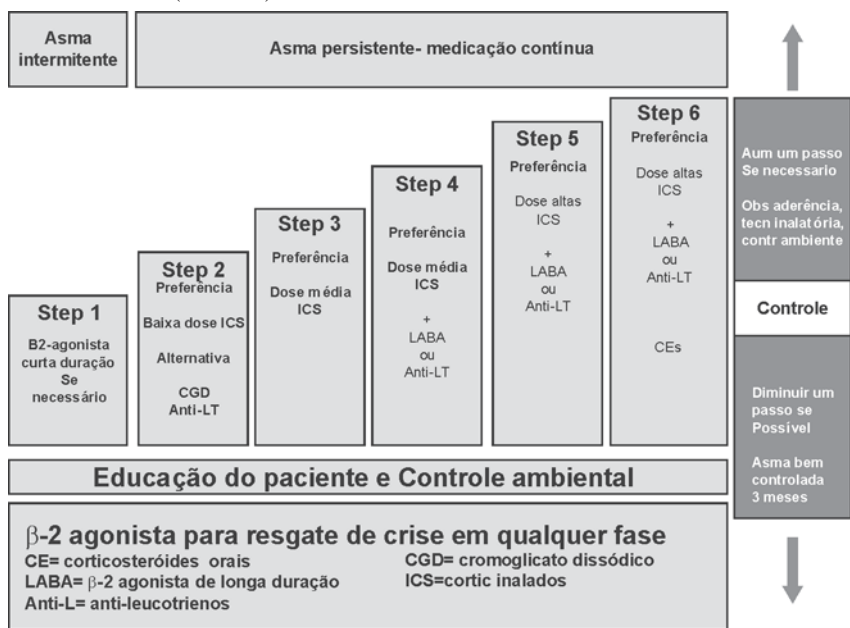
Referências

1. Bacchetta R, Gambineri E, Roncarolo MG. Role of regulatory T cells and FOXP3 in human diseases. *J. Allergy Clin. Immunol.* 120: 227-235, 2007.
2. Balkissoon R. Asthma Overview. *Primary Care: Clinics in Office Practice* – 35(1):41-60, 2008.
3. Balkissoon R. Vocal cord dysfunction, gastroesophageal reflux disease, and nonallergic rhinitis. *Clin Allergy Immunol* 19: 411-426, 2007.
4. Barbato A, Turato G, Baraldo S, et al. Epithelial damage and angiogenesis in the airways of children with asthma. *Am J Respir Crit Care Med* 174: 975-81, 2006.

Quadro 3. NAEPP- guia de manejo para crianças de 0 a 4 anos.

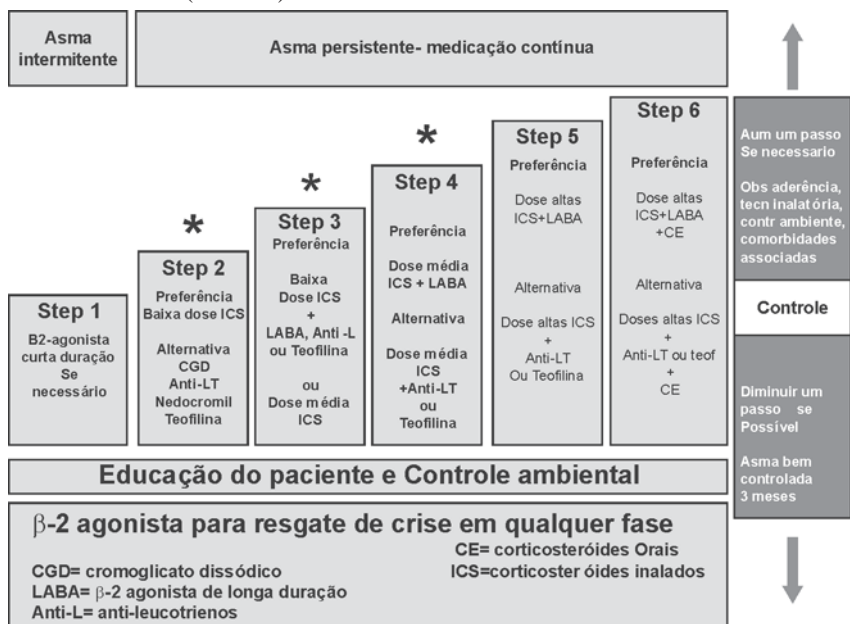
Etapa 1 (asma intermitente): beta-2 agonista de ação curta, se necessário
Etapa 2 (asma persistente leve)
Preferência: ICS baixas doses (nível A evidência)
Alternativas: antileucotrieno (nível A evidência) ou cromoglicato (nível B evidência)
Etapa 3 (asma persistente moderada/grave): doses médias ICS (nível D evidência)
Etapa 4 (asma persistente moderada/grave): doses médias ICS e antileucotrieno ou beta-2 de longa duração (nível D evidência)
Etapa 5 (asma persistente moderada/grave): altas doses ICS e antileucotrieno ou beta-2 longa duração (nível D evidência)
Etapa 6 (asma persistente moderada/grave): altas doses ICS e antileucotrieno ou beta-2 longa duração e/ou corticosteróide oral (nível D evidência)

Figura 5. Manejo da asma de 0-4 anos (NAEPP).



Adaptado de J Allergy Clin Immunol 2007;120:S94-138.

Figura 6. Manejo da asma de 5-11 anos (NAEPP).



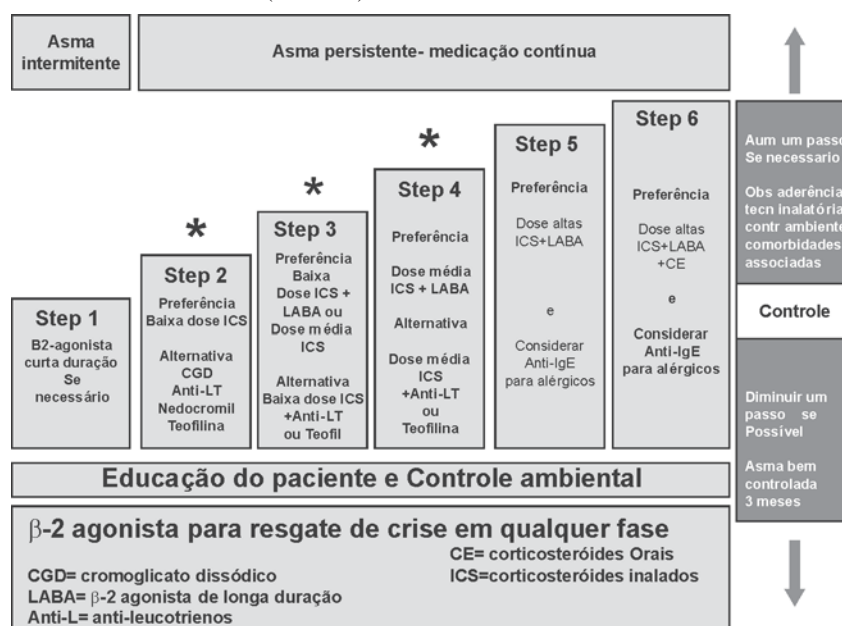
*Considerar imunoterapia para pacientes alérgicos. Adaptado de J Allergy Clin Immunol 2007;120:S94-138.

Quadro 4. NAEPP - guia de manejo para crianças de 5 a 11 anos.

Etapa 1 (asma intermitente): beta-2 agonista de ação curta, se necessário
 Etapa 2 (asma persistente leve)
 Preferência: ICS baixas doses (nível A evidência)
 Alternativas: antileucotrieno ou cromoglicato ou teofilina (nível B evidência)
 Etapa 3 (asma persistente moderada/grave): doses médias de ICS isolado ou baixa dose de ICS + beta-2 de longa duração, antagonista de receptor de leucotrieno ou teofilina (nível B evidência)
 Etapa 4 (asma persistente grave)
 Preferência: doses médias de ICS e beta-2 de longa duração (nível B evidência)
 Alternativas: doses médias de ICS, antagonista de receptor de leucotrieno ou teofilina (nível B evidência)
 Etapa 5 (asma persistente grave)
 Preferência: altas doses de ICS e beta-2 longa (nível B evidência)
 Alternativas: altas dose de ICS e ou antagonista de receptor de leucotrieno ou teofilina (nível B evidência). Considerar omalizumab para pacientes alérgicos.
 Etapa 6 (asma persistente grave)
 Preferência: altas doses ICS, beta-2 agonistas de longa duração e corticosteróide oral (nível D evidência)
 Alternativas: altas doses ICS e antagonista de receptor leucotrieno ou teofilina e corticosteróide oral (nível D evidência). Considerar omalizumab para pacientes alérgicos.

Quadro 5. NAEPP - guia de manejo para crianças com 12 anos ou mais.

Etapa 1 (asma intermitente): beta-2 agonista de ação curta, se necessário
 Etapa 2 (asma persistente leve)
 Preferência: ICS baixas doses (nível A evidência)
 Alternativas: antileucotrieno ou cromoglicato ou teofilina (nível B evidência)
 Etapa 3 (asma persistente moderada)
 Preferência: doses médias de ICS isolado ou baixa dose de ICS + beta-2 de longa duração, (nível A evidência)
 Alternativas: doses baixas de ICS + antagonista de receptor de leucotrieno (nível A), teofilina (nível B evidência) ou antileucotrienos
 Etapa 4 (asma persistente grave) :doses médias de ICS e beta-2 de longa duração (nível B evidência)
 Etapa 5 (asma persistente grave) :altas doses de ICS e beta-2 longa (nível B evidência)
 Considerar omalizumab para pacientes alérgicos(nível B).
 Etapa 6 (asma persistente grave) : altas doses ICS, beta-2 agonistas de longa duração e corticosteróide oral .Considerar omalizumab para pacientes alérgicos

Figura 7. Manejo da asma de acima de 12 anos (NAEPP).

*Considerar imunoterapia para pacientes alérgicos. Adaptado de J Allergy Clin Immunol 2007;120:S94-138.

5. Bjermer L. History and future perspectives of treating asthma as a systemic and small airways disease. *Respir Med* 95:703–719, 2001.
6. Braunstahl GJ. The unified immune system: respiratory tract-nasobronchial interaction mechanisms in allergic airway disease. *J Allergy Clin Immunol* 115: 142–148, 2005.
7. Bousquet J, Annesi-Maesano I, Carat F, et al., Characteristics of intermittent and persistent allergic rhinitis: DREAMS study group. *Clin Exp Allergy* 35: 728–732, 2005.
8. Brooks SM, Hammad Y, Richards I, et al: The spectrum of irritant-induced asthma: Sudden and not-so-sudden onset and the role of allergy. *Chest* 113(1): 42-49,1998.
9. Castro-Rodriguez JA, Holberg CJ, Wright AL, et al. A clinical index to define risk of asthma in young children with recurrent wheezing. *Am J Respir Crit Care Med* 162:1403–6, 2000.
10. Doan T, Patterson R, Greenberger PA. Cough variant asthma: usefulness of a diagnostic-therapeutic trial with prednisone. *Ann Allergy* 69(6): 505-509,1992.
11. Doherty T, Broide D. Cytokines and growth factors in airway remodeling in asthma. *Curr Opin Immunol*;19:676-80,2007.
12. Guilbert TW, Morgan WJ, Zeiger RS, et al. Long-term inhaled corticosteroids in preschool children at high risk for asthma. *N Engl J Med* 354:1985-1997, 2006.
13. Guilbert TW, Morgan WJ, Zeiger RS, et al. Atopic characteristics of children with recurrent wheezing at high risk for the development of childhood asthma. *J Clin Immunol* 114:1282–7, 2004.
14. Henderson WR, Tang LO, Chu SJ, et al. A role for cysteinyl leukotrienes in airway remodeling in a mouse asthma model. *Am J Respir Crit Care Med* 165: 108–116, 2002.
15. Hilberg T. Etiology of exercise-induced asthma: physical stress-induced transcription. *Curr Allergy Asthma Rep* 7 (1): 27-32, 2007.
16. Holgate ST, Holloway J, Wilson S, et al. Epithelial–mesenchymal communication in the pathogenesis of chronic asthma. *Proc Am Thorac Soc* 1: 93–8,2004.
17. Holgate ST, Polosa R. Treatment strategies for allergy and asthma. *Nature Reviews Immunology* 8:218-230, 2008.
18. Hudson TJ. Skin barrier function and allergic risk. *Nat Genet* 38: 399–400, 2006.
19. Kips JC, Pauwels RA. Airway wall remodelling: does it occur and what does it mean? *Clin Exp Allergy* 29:1457–1466, 1999.
20. Kraft M, Martin RJ, Wilson S, et al. Lymphocyte and eosinophil influx into alveolar tissue in nocturnal asthma. *Am J Respir Crit Care Med* 159: 228–34,1999.
21. Kraft M, Pak J, Martin RJ, et al. Distal lung dysfunction at night in nocturnal asthma. *Am J Respir Crit Care Med* 163(7): 1551-1556, 2001.
22. Lagerstrand L, Bylin G, Hedenstierna G, et al. Relationships among gas exchange, spirometry and symptoms in asthma. *Eur J Med* 1(3): 145-152,1992.
23. Larche M. Regulatory T cells in allergy and asthma. *Chest* 132:1007–1014,2007.
24. Lazaar AL, Panettieri RA. Airway smooth muscle: a modulator of airway remodeling in asthma. *J Allergy Clin Immunol* 116: 488–496,2005.
25. Mapp CE, Boschetto P, Maestrelli P, et al. Occupational asthma. *Am J Respir Crit Care Med*,172:280–305,2005.
26. Magadle R, Berar-Yanay N, Weiner P. The risk of hospitalization and near-fatal and fatal asthma in relation to the perception of dyspnea. *Chest* 121(2): 329-333,2002.
27. Marshall D, Hardman MJ, Nield KM, et al. Differentially expressed late constituents of the epidermal cornified envelope. *Proc Natl Acad Sci USA* 98: 13031–6,2001.
28. Miranda C, Busacker A, Balzar S, et al: Distinguishing severe asthma phenotypes: role of age at onset and eosinophilic inflammation. *J Allergy Clin Immunol* 113 (1): 101-108,2004.
29. Nathan RA, Sorkness CA, Kosinski M, et al. Development of the Asthma Control Test: a survey for assessing asthma control. *J Allergy Clin Immunol* 113: 59–65,2004.
30. National Institutes of Health/National Heart Lung and Blood Institute. NAEPP, National Asthma Education and Prevention Program Expert Panel report: guidelines for the diagnosis and management of asthma: update on selected topics 2007 (preliminary online version for review) 2007. Available at: www.nhlbi.nih.gov/guidelines/asthma.
31. Palmer CN, Irvine AD, Terron-Kwiatkowski A, et al. Common loss-of-function variants of the epidermal barrier protein filaggrin are a major predisposing factor for atopic dermatitis. *Nat Genet* 38: 441–6,2006.
32. Panettieri RA, Covar R, Grant E, et al. Natural history of asthma: Persistence versus progression—does the beginning predict the end? *J Allergy Clin Immunol* 121:607-13,2008.
33. Pascual RM, Peters SP. Airway remodeling contributes to the progressive loss of lung function in asthma: an overview. *J Allergy Clin Immunol* 116: 477–487,2005.
34. Payne DNR, Rogers AV, Adelroth E, et al. Early thickening of the reticular basement membrane in children with difficult asthma. *Am J Respir Crit Care Med* 167: 78–82,2003.
35. Petsky HL, Kynaston JA, Turner C, et al. Tailored interventions based on sputum eosinophils versus clinical symptoms for asthma in children and adults. *Cochrane Database Syst Rev* 2,CD005603, 2007.
36. Sears MR, Greene JM, Willan AR, et al. A longitudinal, population-based cohort study of childhood asthma followed to adulthood. *N Engl J Med* 349:1414-1422,2003.
37. Stockinger B. TH17 cells: an orphan with influence. *Immunol. Cell Biol.* 85: 83–84,2007.
38. The Global Initiative for Asthma. Global strategy for asthma management and prevention 2006. Available at: <http://www.ginasthma.com/GuidelinesResources.asp>. Accessed July 12, 2007).
39. Truyen E, Coteur L, Dilissen E, et al. Evaluation of airway inflammation by quantitative Th1/Th2 cytokine mRNA measurement in sputum of asthma patients. *Thorax* 61:202–8,2006.
40. Wenzel SE. Phenotypes in asthma: useful guides for therapy, distinct biological processes, or both? *Am J Respir Crit Care Med* 170(6): 579-580,2004.
41. Wenzel SE. Physiologic and pathologic abnormalities in severe asthma. *Clin Chest Med* 27(1): 29-40,2006.
42. Wenzel SE. Severe asthma in adults. *Am J Respir Crit Care Med* 172(2): 149-160,2005.