



ATLAS GLOBAL DE ASMA



**VERSÃO
PORTUGUESA**

Publicado pela European Academy of Allergy and Clinical Immunology

www.eaaci.org

Asma da epidemiologia, fatores de risco e mecanismos a fenótipos e tratamento

JC Virchow	2	O que é asma
JM Drazen	4	História da asma
MI Asher	7	A epidemia de asma - tendências globais e temporais da asma em crianças
J Genuneit, D Jarvis, C Flohr	10	A epidemia de asma - tendências globais e temporais da asma em adultos
P Burney	14	Morte e incapacidade decorrentes da asma
RG van Wijk	18	Custos socioeconômicos da asma
U Wahn	21	História natural da asma
R Lauener	23	Genética da asma
ST Weiss, K Tantisira	25	Farmacogenética da asma
M Akdis	28	A patogênese da asma
M Triggiani, M Jutel, EF Knol	31	Mecanismos subjacentes da asma
S Wenzel	34	Fenótipos e endotipos: conceitos emergentes sobre a heterogeneidade da asma
I Annesi-Maesano	36	Fatores de risco ambientais para asma
E von Mutius	39	Risco do estilo de vida e fatores protetores da asma
J Schwarze	42	Infecções e asma
G Roberts	45	Fatores de risco e protetores emergentes na asma
PG Holt	48	Influências perinatais e do início da vida sobre o desenvolvimento da asma
H Smith	52	Fatores psicológicos e asma
A Custovic	55	A complexa rede de risco de asma e fatores protetores
NG Papadopoulos	57	Asma na infância
DK Ledford	60	Asma em idosos
LP Boulet	65	Asma nos atletas de elite
JA Namazy, M Schatz	68	Asma na gravidez
S Quirce, E Heffler	71	Asma relacionada ao trabalho
B Marku, A Papi	75	Tratamento da asma
J Fingleton, R Beasley	79	Monitoramento da asma

Doenças associadas à asma

AJ Frew	84	Atopia e asma
PW Hellings	86	Doenças das vias aéreas superiores e asma
PG Gibson	89	Asma e obesidade, as epidemias gêmeas
ML Kowalski, S Bavbek	92	Doença respiratória exacerbada por aspirina
RF Lockey	95	Doença do refluxo gastroesofágico e asma
M Cazzola	98	Doenças cardiovasculares e asma
R van Ree, A Muraro	100	Alergia alimentar e asma
T Werfel, C Grattan	102	Pele e pulmão: dermatite atópica, urticária e asma

Principais problemas atuais na asma

CA Akdis	106	Necessidades não atendidas na asma
DJ Jackson, SL Johnston	109	Exacerbações da asma
TB Casale	112	Asma grave
K Ohta, O Nagase	115	Adesão ao tratamento da asma
RS Gupta, CM Warren	118	Determinantes sociais da asma
HE Neffen	120	Desigualdades e asma

Prevenção e controle da asma

KH Carlsen, KC Lødrup Carlsen	124	Prevenção primária e secundária da asma
MB Bilò, M Calderón, V Cardona	127	Imunoterapia com alérgenos na asma
PM O'Byrne	130	Controle da asma
I Agache	132	Melhores aquisições para prevenção e controle da asma
T Haahtela	135	Evidências para o controle da asma - tolerância zero com a asma nos programas finlandeses
J Bousquet	138	Necessidade de estratégias integradas e complementares na agenda política
OM Yusuf	140	Políticas e estratégias para facilitar o acesso ao diagnóstico e tratamento da asma
G WK Wong	145	Políticas e estratégias para reduzir os fatores de risco de asma
NC Thomson	147	Controle do tabagismo e asma
L Delgado, R Barros, A Moreira	151	Implementação de estilo de vida saudável e asma
P Eigenmann	155	Intervenções individuais para prevenção e controle da asma
D Ryan	157	O papel do Atendimento Primário na prevenção e controle da asma
B Flood, G Schäppi	161	Papel das organizações de pacientes no controle e prevenção da asma
E Valovirta	164	Mobilização social para a prevenção e controle da asma
S Mendis	167	Asma em cenários com recursos restritos
P Demoly	169	Como lidar com a defasagem de implementação de prevenção e controle da asma
B Samoliński, A Czubryniak	171	Geração de recursos para prevenção e controle da asma
WW Busse	173	Prevenção e controle da asma: Por que não devem ser ignorados por mais tempo?
CA Akdis	175	Visão, plano de ação e um evento marcante



EAACI
EUROPEAN ACADEMY OF ALLERGY
AND CLINICAL IMMUNOLOGY

ATLAS GLOBAL DE ASMA

Editores

Cezmi A. Akdis

Ioana Agache

Conselho Editorial

Victòria Cardona

Adnan Custovic

Pascal Demoly

Jan Lötvall

Antonella Muraro

Nikolaos G. Papadopoulos

J. Christian Virchow

Publicado pela European Academy of Allergy and Clinical Immunology

2013

COMITÊ EXECUTIVO DA EAACI

CONSELHO EXECUTIVO

Cezmi A. Akdis, *Presidente*
Nikolaos G. Papadopoulos, *Secretário Geral*
Antonella Muraro, *Tesoureira*
Victòria Cardona, *Vice-presidente de Comunicação e Filiação*
Pascal Demoly, *Vice-presidente de Educação e Especialidade*
J. Christian Virchow, *Vice-presidente de Congressos*
Jan Lötvall, *Ex-presidente*

PRESIDENTES DE SEÇÃO

Adnan Custovic, *Asma*
Clive Grattan, *Dermatologia*
Peter W. Hellings, *Otorrinolaringologia*
Edward F. Knol, *Imunologia*
Graham Roberts, *Pediatria*
Enrico Heffler, *Associados e Afiliados Júnior*

REPRESENTANTES DO GRUPO DE INTERESSES

M. Beatrice Bilò
Thomas Werfel

MEMBROS

Ioana Agache
Sevim Bavbek
Philippe Eigenmann
Marek Jutel
Massimo Triggiani
Ronald van Ree

MEMBROS ADJUNTOS

Fulvio Braido, *Presidente do Comitê de CME*
Jan de Monchy, *Presidente do Comitê de Especialização*
Jacques Gayraud, *Secretário do Comitê de Ética*
Peter Schmid-Grendelmeier, *Presidente do Comitê de Exames*
Marek Jutel, *Coordenador do SPC*
Chrysanthi Skevaki, *Editor de Conteúdo Web*
Michael Walker, *Diretor Executivo*

COLABORADORES

Ioana Agache, MD, PhD

Associate Professor, Faculty of Medicine, Department of Allergy and Clinical Immunology, Transylvania University of Brasov, Romênia

Mübeccel Akdis, MD, PhD

Swiss Institute of Allergy and Asthma Research (SIAF), University of Zurich, Davos, Suíça

Cezmi A. Akdis, MD: C1, D17

Swiss Institute of Allergy and Asthma Research (SIAF), University of Zurich, Davos, Suíça

Christine Kühne-Center for Allergy Research and Education (CK-CARE), Davos

Professor, Medical Faculty, University of Zurich

Isabella Annesi-Maesano, MD, PhD

Epidemiology of Allergic and Respiratory Diseases Department
Unité Mixte de Recherche -S 707
Institut National de la Santé et de la Recherche Médicale and Université Pierre et Marie Curie, Paris, França

M. Innes Asher, MD

Department of Paediatrics: Child and Youth Health, Faculty of Medical and Health Sciences, The University of Auckland

Honorary Consultant Paediatrician, Starship Children's Health

Renata Barros, PhD

Faculty of Nutrition and Food Sciences, University of Porto

Sevim Bavbek, MD

Department of Immunology and Allergy, Ankara University, School of Medicine, Ankara, Turquia

Richard Beasley, MD, PhD

Director, Medical Research Institute of New Zealand, Wellington, Nova Zelândia

Adjunct Professor, Victoria University of Wellington

Adjunct Professor, University of Otago Wellington

Visiting Professor, University of Southampton, Southampton, Nova Zelândia

M. Beatrice Bilò, MD

Allergy Unit, Department of Immunology, Allergy & Respiratory Diseases, University Hospital Ospedali Riuniti di Ancona, Ancona, Itália

Louis-Philippe Boulet, MD

Institut Universitaire de Cardiologie et de Pneumologie de Québec, Canadá

Jean Bousquet, MD, PhD

Professor of Pulmonary Medicine, University of Montpellier, França

Chairman of the WHO Global Alliance Against Chronic Respiratory Diseases (GARD)

Director of the WHO Collaborating Centre for Asthma and Rhinitis in Montpellier

Chair, MeDALL (Mechanisms of the Development of Allergy, FP7)

Peter Burney, MD

Respiratory Epidemiology and Public Health, National Heart & Lung Institute, Imperial College, London, Reino Unido

William W. Busse, MD

Department of Medicine, Section of Allergy, Pulmonary and Critical Care Medicine, University of Wisconsin School of Medicine and Public Health, Madison, Wisconsin, EUA

Moisés Calderón, MD, PhD

Section of Allergy and Clinical Immunology, Imperial College, NHLI, Royal Brompton Hospital, London, Reino Unido

Victòria Cardona, MD, PhD

Allergy Section, Department of Internal Medicine, Hospital Vall d'Hebron, Barcelona, Espanha

Kai-Håkon Carlsen, MD, PhD

University of Oslo, Institute of Clinical Medicine

Oslo University Hospital, Department of Paediatrics

Norwegian School of Sport Sciences, Oslo, Noruega

Thomas B. Casale, MD

Professor Of Medicine, Chief Allergy/Immunology, Creighton University, Omaha, NE, EUA

Mario Cazzola, MD

Unit of Respiratory Clinical Pharmacology, Department of System Medicine, University of Rome Tor Vergata, Itália

Adnan Custovic, MD, PhD

Professor of Allergy, University of Manchester, Second Floor, Education and Research Centre, University Hospital of South Manchester, Reino Unido

Agnieszka Czupryniak

Expert in European Programmes and Healthcare, Warsaw, Polônia

Luis Delgado, MD, PhD

Faculty of Medicine, Porto University Centro Hospitalar São João EPE, Porto, Portugal

Pascal Demoly, MD, PhD

Professor of Pulmonary Medicine, University Hospital of Montpellier, Montpellier, França

Allergy Division, Pulmonary Department, Institut National de la Santé et de la Recherche Médicale

Hôpital Arnaud de Villeneuve

Jeffrey Drazen, MD

Editor-in-Chief, New England Journal of Medicine

Distinguished Parker B. Francis Professor of Medicine, Harvard Medical School

Professor of Physiology, Harvard School of Public Health, Boston, Massachusetts, EUA

Philippe Eigenmann, MD

Associate Professor at the Department of Infants and Adolescents at the Hôpital cantonal Universitaire Genève (HUG)

Pediatric Allergy Unit, Department of Pediatrics, Children's Hospital, University Hospitals of Geneva, Geneva, Suíça

James Fingleton, MD

Medical Research Fellow, Medical Research Institute of New Zealand, Wellington, Nova Zelândia
School of Biological Sciences, Victoria University of Wellington

Carsten Flohr, MD

St Thomas' Hospital & King's College London, Reino Unido

Breda Flood

President, European Federation of Allergy and Airways Diseases Patients' Associations (EFA)

Anthony J Frew, MD

Dept of Allergy & Respiratory Medicine, Royal Sussex County, Hospital Brighton, Reino Unido

Jon Genuneit, MD

Institute of Epidemiology and Medical Biometry, Ulm University, Alemanha

Peter G. Gibson, MBBS

Centre for Asthma and Respiratory Diseases, University of Newcastle, NSW, Austrália

Department of Respiratory and Sleep Medicine, Hunter Medical Research Institute, John Hunter Hospital, Newcastle, NSW, Austrália

Clive Grattan, MD

Norfolk & Norwich University Hospital, Norwich, Reino Unido

Ruchi Gupta, MD

Associate Professor of Pediatrics, Center for Healthcare Studies, Institute for Public Health and Medicine, Feinberg School of Medicine, Northwestern University

Director, Program for Maternal and Child Health

Clinical Attending Ann and Robert H. Lurie Children's Hospital of Chicago, EUA

Tari Haahtela, MD, PhD

Professor, Skin and Allergy Hospital, Helsinki University Hospital, Finlândia

Enrico Heffler, MD

Department of Medical Sciences, Division of Allergy & Clinical Immunology, Mauriziano "Umberto I" Hospital, University of Torino, Itália

Peter W. Hellings, MD, PhD

Professor, Clinic Head, Department of Otorhinolaryngology, Head and Neck Surgery, University Hospitals of Leuven, Catholic University of Leuven

Patrick G. Holt, MD, PhD

Telethon Institute for Child Health Research and Centre for Child Health Research, Division of Cell Biology

The University of Western Australia, Perth, Austrália

David J. Jackson, MD

Airway Disease Infection Section, National Heart and Lung Institute, Imperial College, London

MRC & Asthma UK Centre in Allergic Mechanisms of Asthma

Imperial College Healthcare NHS Trust, Reino Unido

Deborah Jarvis, MD

Respiratory Epidemiology and Public Health Group, National Heart & Lung Institute, Imperial College London, Reino Unido

Sebastian L. Johnston, MD, PhD

Airway Disease Infection Section, National Heart and Lung Institute, Imperial College, London

MRC & Asthma UK Centre in Allergic Mechanisms of Asthma

Imperial College Healthcare NHS Trust, Reino Unido

Marek Jutel, MD

Department of Clinical Immunology Wroclaw Medical University, Poland
Medical Research Institute - ALL MED Wroclaw

Edward F. Knol, PhD

Departments of Immunology and Dermatology / Allergology, University Medical Center Utrecht, Holanda

Marek L. Kowalski, MD, PhD

Department of Immunology, Rheumatology and Allergy, Medical University of Łódź, Polônia

Roger Lauener, MD

Children's Hospital of Eastern Switzerland, St. Gallen, Suíça

Christine Kühne-Center for Allergy Research and Education (CK-CARE), Davos

Children's Hospital, Faculty of Medicine, University of Zurich

Dennis K. Ledford, MD

Mabel and Ellsworth Simmons Professor of Allergy Morsani College of Medicine, University of South Florida
James A. Haley V.A. Hospital, Tampa, Florida, EUA

Richard F. Lockey, MD

Distinguished University Health Professor

Professor of Medicine, Pediatrics and Public Health

Director, Division of Allergy and Immunology, Department of Internal Medicine

Joy McCann Culverhouse Chair of Allergy and Immunology

Morsani College of Medicine, University of South Florida

James A. Haley Veterans' Hospital, Tampa, Florida, EUA

Karin C. Lødrup Carlsen, MD, PhD

University of Oslo, Institute of Clinical Medicine

Oslo University Hospital, Department of Paediatrics

Brunilda Marku, MD, PhD

Respiratory Medicine, University of Ferrara, Itália

Research Centre on Asthma and COPD, Department of Clinical and Experimental Medicine, University of Ferrara, Itália

Shanthi Mendis, MD, PhD

Director a.i., Department of Management of Noncommunicable Diseases, World Health Organization, Geneva, Suíça

André Moreira, MD

Faculty of Medicine, University of Porto

Centro Hospitalar São João EPE, Porto, Portugal

Antonella Muraro, MD, PhD

Center for Food Allergy Diagnosis and Treatment, Veneto Region, Department of Woman and Child Health, University of Padua, Padua, Itália

Hiroyuki Nagase, MD, PhD

Associate Professor of Medicine, Teikyo University, Tokyo, Japão

Jennifer A. Namazy, MD

Scripps Clinic, San Diego, EUA

Hugo E. Neffen, MD

Head of the Respiratory Medicine Unit, Children's Hospital "Orlando Alassia", Santa Fe, Argentina

Paul M. O'Byrne, MD

Firestone Institute of Respiratory Health, St. Joseph's Healthcare and Department of Medicine, McMaster University, Hamilton, Canadá

Ken Ohta, MD, PhD

President National Hospital Organization Tokyo National Hospital

Visiting Professor of Medicine at Teikyo University and Showa University, Tokyo

Nikolaos G. Papadopoulos, MD, PhD

Associate Professor in Allergology-Pediatric Allergology, Head, Allergy Department, 2nd Pediatric Clinic, University of Athens, Grécia

Alberto Papi, MD

Professor of Respiratory Medicine, University of Ferrara, Itália

Research Center on Asthma and COPD, Department of Clinical and Experimental Medicine, University of Ferrara, Itália

Santiago Quirce, MD, PhD

Head, Department of Allergy, Hospital La Paz Institute for Health Research (IdiPAZ), Madrid, Espanha.

Graham Roberts, MD

Professor and Honorary Consultant Paediatrician in Paediatric Allergy and Respiratory Medicine, University of Southampton, Reino Unido

Dermot Ryan, MD

General Practitioner, Woodbrook UK Honorary Fellow, Allergy and Respiratory Research Group, Centre for Population Health Sciences: GP Section, University of Edinburgh.

Bolesław Samoliński, MD, PhD

Medical University of Warsaw, Polónia

Georg Schäppi, PhD

Director, aha! Swiss Centre for Allergy

Christine Kühne-Center for Allergy Research and Education (CK-

CARE), Davos

Michael Schatz, MD

Chief, Department of Allergy, Kaiser Permanente Medical Center, San Diego, EUA

Jürgen Schwarze, MD

Child Life and Health and MRC-Centre for Inflammation Research, Queen's Medical Research Institute, The University of Edinburgh, Reino Unido

Helen Smith, MD

Chair of Primary Care and Head of Division of Primary Care and Public Health, Brighton and Sussex Medical School, Brighton, Reino Unido

Kelan Tantisira, MD

Assistant Professor of Medicine, Harvard Medical School, Boston, Massachusetts, EUA

Channing Division of Network Medicine, Division of Pulmonary and Critical Care Medicine, Brigham and Women's Hospital and Harvard Medical School

Neil C. Thomson, MD

Professor, Institute of Infection, Immunity & Inflammation, University of Glasgow

Respiratory Medicine, Gartnavel General Hospital, Glasgow, Reino Unido

Massimo Triggiani, MD, PhD

Division of Allergy and Clinical Immunology, University of Salerno, Itália

Erkka Valovirta, MD, PhD

Professor, Department of Pulmonary Diseases and Clinical Allergology, University of Turku, Finlândia

Chief Paediatrician and Pediatric Allergist, Terveystalo, Turku, Finlândia

Ronald van Ree, MD, PhD

Professor, Department of Experimental Immunology and Department of Otorhinolaryngology, Academic Medical Center, Amsterdam, Holanda

Roy Gerth van Wijk, MD, PhD

Professor of Allergology, Section of Allergology, Dept. of Internal Medicine, Erasmus Medical Centre, Rotterdam

J. Christian Virchow, MD

Department of Pneumology/Intensive Care Medicine, University Clinic, Rostock, Alemanha

Erika von Mutius, MD, PhD

Dr. von Haunersche Kinderklinik, Ludwig Maximilian Universität München, Alemanha

Ulrich Wahn, MD

Department of Pediatric Pneumology and Immunology, Charite, Berlin, Alemanha

Christopher M. Warren, PhD

Research Project Coordinator, Center for Healthcare Studies, Institute for Public Health and Medicine, Feinberg School of Medicine, Northwestern University, EUA

Scott T. Weiss, MD

Professor of Medicine, Harvard Medical School, Boston, Massachusetts, EUA

Associate Director, Channing Division of Network Medicine, Brigham and Women's Hospital

Director, Partners Center for Personalized Genetic Medicine, Partners HealthCare System

Sally Wenzel, MD

Professor of Medicine, University of Pittsburgh, Department of Medicine, Division of Pulmonary Allergy and Critical Care Medicine, EUA

Thomas Werfel, MD

Hannover Medical School, Hannover, Alemanha

Gary W.K. Wong, MD

Professor, Department of Paediatrics and School of Public Health, Chinese University of Hong Kong Prince of Wales Hospital, Hong Kong SAR, China

Osman M. Yusuf, MD

Chief Consultant, The Allergy & Asthma Institute, Islamabad, Paquistão.

Member, Planning Group, Global Alliance against Respiratory Diseases (GARD)

Director & Former Chair of Research, The International Primary Care Respiratory Group

COORDENADORES DA TRADUÇÃO

Coordenadores da Tradução

Dirceu Solé e Norma de Paula Motta Rubini

ASBAI - Associação Brasileira de Alergia e Imunologia - Biênio 2017-2018

Dra. Norma de Paula Motta Rubini, *Presidente*

Dr. Flávio Sano, *1º vice-presidente*

Dr. Emanuel Sávio Cavalcanti Sarinho, *2º vice-presidente*

Dra. Fátima Rodrigues Fernandes, *Diretora secretária*

Dra. Alexandra Sayuri Watanabe, *Diretora secretária adjunta*

Dr. Gustavo Falbo Wandalsen, *Diretora financeiro*

Dr. Marcelo Vívoló Aun, *Diretor financeiro adjunto*

Dr. Dirceu Solé, *Diretor científico*

Dr. Régis de Albuquerque Campos, *Diretor científico adjunto*

Dr. Nelson A. Rosário Filho, *Diretor de relações internacionais*

Dr. Luiz Antonio Guerra Bernd, *Diretor de ética e defesa profissional*

Dr. Luis Felipe C. Ensina, *Diretor de educação médica a distância*

Dr. Pedro Francisco Giavina Bianchi Jr, *Editor da revista da asbai*

Dr. Herberto José Chong Neto, *Coordenador de mídia*

Dr. João Negreiros Tebyriçá, *Colaborador*



ASBAI

Associação Brasileira de
Alergia e Imunologia

SEÇÃO A

ASMA DA EPIDEMIOLOGIA, FATORES DE RISCO E MECANISMOS A FENÓTIPOS E TRATAMENTO

- | | |
|---|--|
| <p>2 O que é asma
J. Christian Virchow</p> <p>4 História da asma
Jeffrey M. Drazen</p> <p>7 A epidemia de asma - tendências globais e temporais da asma em crianças
M. Innes Asher</p> <p>10 A epidemia de asma - tendências globais e temporais da asma em adultos
Jon Genuneit, Deborah Jarvis, Carsten Flohr</p> <p>14 Morte e incapacidade decorrentes de asma
Peter Burney</p> <p>18 Custos socioeconômicos da asma
Roy Gerth van Wijk</p> <p>21 História natural da asma
Ulrich Wahn</p> <p>23 Genética da asma
Roger Lauener</p> <p>25 Farmacogenética da asma
Scott T. Weiss, Kelan Tantisira</p> <p>28 A patogênese da asma
Mübeccel Akdis</p> <p>31 Mecanismos subjacentes da asma
Massimo Triggiani, Marek Jutel, Edward F. Knol</p> <p>34 Fenótipos e endotipos: conceitos emergentes sobre a heterogeneidade da asma
Sally Wenzel</p> <p>36 Fatores de risco ambientais para asma
Isabella Annesi-Maesano</p> | <p>39 Risco do estilo de vida e fatores protetores da asma
Erika von Mutius</p> <p>42 Infecções e asma
Jürgen Schwarze</p> <p>45 Fatores de risco e protetores emergentes na asma
Graham Roberts</p> <p>48 Influências perinatais e do início da vida sobre o desenvolvimento da asma
Patrick G. Holt</p> <p>52 Fatores psicológicos e asma
Helen Smith</p> <p>55 A complexa rede de risco de asma e fatores protetores
Adnan Custovic</p> <p>57 Asma na infância
Nikolaos G. Papadopoulos</p> <p>60 Asma em idosos
Dennis K. Ledford</p> <p>65 Asma nos atletas de elite
Louis-Philippe Boulet</p> <p>68 Asma na gravidez
Jennifer A. Namazy, Michael Schatz</p> <p>71 Asma relacionada ao trabalho
Santiago Quirce, Enrico Heffler</p> <p>75 Tratamento da asma
Brunilda Marku, Alberto Papi</p> <p>79 Monitoramento da asma
James Fingleton, Richard Beasley</p> |
|---|--|

SEÇÃO B

DOENÇAS ASSOCIADAS À ASMA

- | | |
|---|---|
| <p>84 Atopia e asma
Anthony J. Frew</p> <p>86 Doenças das vias aéreas superiores e asma
Peter W. Hellings</p> | <p>89 Asma e obesidade, as epidemias gêmeas
Peter G. Gibson</p> <p>92 Doença respiratória exacerbada por aspirina
Marek L. Kowalski, Sevim Bavbek</p> |
|---|---|

95 Doença do refluxo gastroesofágico e asma

Richard F. Lockey

98 Doenças cardiovasculares e asma

Mario Cazzola

100 Alergia alimentar e asma

Ronald van Ree, Antonella Muraro

102 Pele e pulmão: dermatite atópica, urticária e asma

Thomas Werfel, Clive Grattan

SEÇÃO C

PRINCIPAIS PROBLEMAS ATUAIS NA ASMA

106 Necessidades não atendidas na asma

Cezmi A. Akdis

109 Exacerbações da asma

David J. Jackson, Sebastian L. Johnston

112 Asma grave

Thomas B. Casale

115 Adesão ao tratamento da asma

Ken Ohta, Hiroyuki Nagase

118 Determinantes sociais da asma

Ruchi S. Gupta, Christopher M. Warren

120 Desigualdades e asma

Hugo E. Neffen

SEÇÃO D

PREVENÇÃO E CONTROLE DA ASMA

124 Prevenção primária e secundária da asma

Kai-Håkon Carlsen, Karin C. Lødrup Carlsen

127 Imunoterapia com alérgenos na asma

M. Beatrice Bilò, Moisés Calderón, Victòria Cardona

130 Controle da asma

Paul M. O'Byrne

132 Melhores aquisições para prevenção e controle da asma

Ioana Agache

135 Evidências para o controle da asma – tolerância zero com a asma nos programas finlandeses

Tari Haahtela

138 Necessidade de estratégias integradas e complementares na agenda política

Jean Bousquet

140 Políticas e estratégias para facilitar o acesso ao diagnóstico e tratamento da asma

Osman M. Yusuf

145 Políticas e estratégias para reduzir os fatores de risco de asma

Gary W.K. Wong

147 Controle do tabagismo e asma

Neil C. Thomson

151 Implementação de estilo de vida saudável e asma

Luis Delgado, Renata Barros, André Moreira

155 Intervenções individuais para prevenção e controle da asma

Philippe Eigenmann

157 O papel do Atendimento Primário na prevenção e controle da asma

Dermot Ryan

161 Papel das organizações de pacientes no controle e prevenção da asma

Breda Flood, Georg Schäppi

164 Mobilização social para a prevenção e controle da asma

Erkka Valovirta

167 Asma em cenários com recursos restritos

Shanthi Mendis

169 Como lidar com a defasagem de implementação de prevenção e controle da asma

Pascal Demoly

171 Geração de recursos para prevenção e controle da asma

Bolesław Samoliński, Agnieszka Czupryniak

173 Intervenções individuais para prevenção e controle da asma. Por que não devem ser ignorados por mais tempo?

William W. Busse

175 Visão, plano de ação e um evento marcante

Cezmi A. Akdis

PRÓLOGO

Uma estimativa de 36 milhões de mortes, ou 63% dos 57 milhões de mortes globais em 2008, foram decorrentes de doenças não transmissíveis, inclusive doenças respiratórias crônicas. Oitenta por cento das mortes (29 milhões) devidas a doenças não transmissíveis ocorreram em países de baixa e média renda.

Os esforços globais para fazer frente ao desafio das doenças não transmissíveis, entre elas a asma, ganharam impulso desde a Declaração Política das Nações Unidas de 2011 sobre a prevenção e controle das doenças não transmissíveis.

A Organização Mundial de Saúde está desenvolvendo um Plano de Ação Global para 2013-2020, de modo a prover um plano de ação para medidas lideradas pelos países para prevenção e controle de doenças não transmissíveis, incluindo as doenças respiratórias crônicas. Esse plano será submetido à consideração da 66ª Assembleia Mundial da Saúde deste ano.

A morte prematura, a incapacidade, a perda de rendimento e os gastos com cuidados de saúde devido à asma afetam finanças das famílias, das comunidades e nacionais da saúde. Nos países de baixa e média renda, muitas pessoas não têm acesso ao tratamento de asma, porque ele é proibitivamente alto. Muitas vezes, as famílias gastam uma parte substancial de sua renda na hospitalização para tratar exacerbações e complicações da asma.

Desejo parabenizar a European Academy of Allergy and Clinical Immunology pelo desenvolvimento do Atlas Global de Asma. A obra fornece informações simplificadas e úteis sobre uma variedade de tópicos relacionados com a prevenção e controle da asma, incluindo magnitude do problema, fatores de risco, doenças associadas, barreiras ao tratamento e estratégias sustentáveis para enfrentar a asma em cenários com recursos restritos.

Espero que o conhecimento sobre prevenção e controle da asma transmitido por este documento a responsáveis por decisões, profissionais de saúde, sociedade civil, setores público e privado beneficie as pessoas em todos os países.

Dr. Oleg Chestnov, Diretor Assistente Geral
Grupo de Doenças Não Transmissíveis e Saúde Mental
Organização Mundial da Saúde

PREFÁCIO

A asma é um grande problema de saúde pública que afeta a vida de centenas de milhões de pessoas em todo o mundo, com prevalência crescente em países em desenvolvimento. Os governos e o público em geral defrontam-se com enormes custos diretos e indiretos, com efeitos importantes sobre a macroeconomia, devido aos custos de atendimento de saúde, perda de produtividade e absenteísmo dos pacientes. Infelizmente, um número elevado de necessidades não atendidas ainda precisa ser solucionado, devido às lacunas no conhecimento científico atual sobre a fisiopatologia e o tratamento dos pacientes e como resultado dos determinantes sociais globais de saúde.

Para enfrentar esse enorme problema de saúde global, nós da EAACI decidimos desenvolver o “Atlas Global de Asma”. Com este Atlas, objetivamos reunir evidências para chamar a atenção para o ônus da asma, garantir seu reconhecimento como preocupação central nas estratégias nacionais de saúde, demonstrar sua prioridade como tema de pesquisa, descrever os fatores de risco de asma, avaliar os melhores caminhos para preveni-la e controlá-la, fornecer orientações sobre como superar barreiras e alertar as associações políticas para o problema da asma, de modo a garantir uma abordagem de manejo global.

O “Atlas Global de Asma” foi desenvolvido como fonte de referência essencial para uso multissetorial, que cobre todos os aspectos da doença, da epidemiologia, fatores de risco e mecanismos, até fenótipos e tratamento e os maiores problemas atuais, doenças associadas e prevenção e controle da asma. Com 59 capítulos escritos por 80 colaboradores e contendo 147 ilustrações e 46 tabelas, o Atlas será também uma ferramenta educacional abrangente e referência eletrônica para estudantes de medicina, profissionais de saúde afins, médicos de atendimento primário, indústria médica, mentores de política, organizações de pacientes e especialistas que lidam com a asma e outras doenças comórbidas.

Quero agradecer a todos os autores por sua contribuição, aos membros do Comitê Executivo da EAACI e, em especial à Profa. Dra. Ioana Agache, com quem trabalhar neste projeto tão emocionante foi um grande prazer, e Costel Agache e Macarena Guillamon pelo seu foco, dedicação e proficiência.

Cezmi A. Akdis
Presidente da
European Academy of Allergy and Clinical Immunology

SEÇÃO A



ASMA DA EPIDEMIOLOGIA, FATORES DE RISCO E MECANISMOS A FENÓTIPOS E TRATAMENTO

- * O que é asma
- * História da asma
- * A epidemia de asma - tendências globais e temporais da asma em crianças
- * A epidemia de asma - tendências globais e temporais da asma em adultos
- * Morte e incapacidade decorrentes de asma
- * Custos socioeconômicos da asma
- * História natural da asma
- * Genética da asma
- * Farmacogenética da asma
- * A patogênese da asma
- * Mecanismos subjacentes da asma
- * Fenótipos e endotipos: conceitos emergentes sobre a heterogeneidade da asma
- * Fatores de risco ambientais para asma
- * Risco do estilo de vida e fatores protetores da asma
- * Infecções e asma
- * Fatores de risco e protetores emergentes na asma
- * Influências perinatais e do início da vida sobre o desenvolvimento da asma
- * Fatores psicológicos e asma
- * A complexa rede de fatores risco e de proteção da asma
- * Asma na infância
- * Asma em idosos
- * Asma nos atletas de elite
- * Asma na gravidez
- * Asma relacionada ao trabalho
- * Tratamento da asma
- * Monitoramento da asma

1

O QUE É ASMA

J. Christian Virchow
*University Clinic
 Rostock, Alemanha*

Epidemiologicamente a asma é uma afecção crônica muito comum. Sua prevalência varia no mundo, porém mais de 5% da população investigada têm asma. Em algumas regiões, essa porcentagem é muito maior. A asma atinge todas as idades; é a doença crônica mais comum na infância, adolescência e idade adulta e afeta pacientes em seus anos mais produtivos. As pessoas são afetadas pessoalmente ou conhecem alguém que sofre de asma. Todos os médicos atenderão pacientes com asma durante a carreira. A asma é um sério desafio para a saúde pública. Seus custos diretos e indiretos são altos, mas o custo de não tratar é igualmente alto. A doença tem influências nocivas sobre a produtividade e desempenho na escola e no trabalho. Cerca de 10% de todos os casos de asma são causados ou ocorrem no local de trabalho. Quanto mais pessoas atingem idade avançada, também passa a ser uma doença importante dos idosos. A asma não só traz limitações para a vida diária, mas pode ser fatal em alguns casos, principalmente se não for tratada.

Em termos fisiopatológicos, a asma é um transtorno inflamatório dos pulmões. Leva à limitação generalizada do fluxo de ar. Os sinais e sintomas resultantes são dispneia, desconforto, chiado, ansiedade e

MENSAGENS IMPORTANTES

- A asma é um dos transtornos inflamatórios crônicos mais comuns
- Afeta pacientes de todas as idades, é um problema sério de saúde pública e tem efeitos substanciais sobre o desempenho escolar e laboral dos pacientes
- Os sintomas da asma podem ser tratados com eficiência em muitos pacientes, porém, com custos consideráveis
- Não existe cura, e os pacientes continuam sem controle apesar do tratamento disponível
- Os esforços combinados em pesquisas de saúde pública, básica e clínica precisam ser aprimorados para combater esse transtorno altamente prevalente e crescente

pânico e, ocasionalmente, parada respiratória fatal. A patogênese da asma é altamente complexa e, até hoje, não é totalmente compreendida. Com base nos achados clínicos e laboratoriais, foram sugeridos vários fenótipos (Figura 1). Ainda não está claro se todos representam características ou gravidades distintas de uma única doença ou se são doenças diferentes de uma síndrome asmática. A maior parte dos casos de asma ocorre em circunstâncias mediadas por IgE, com sensibilizações a alérgenos inalados, que se denomina asma alérgica. A asma que ocorre em ausência de antecedente alérgico é chamada de asma intrínseca. A asma em geral resulta em inflamação crônica persistente das vias aéreas, não

relacionada com o contato com alérgenos e tem características de autoimunidade. A inflamação crônica prolongada foi associada ao remodelamento das vias aéreas com limitação do fluxo de ar cada vez mais fixa, em resposta à “cicatrização” das vias aéreas.

Clinicamente, os sinais e sintomas da asma variam de um paciente para outro. Os episódios de falta de ar, chiado e sensação de que a inspiração não é mais possível devido à hiperinsuflação dos pulmões são comuns. O equivalente fisiopatológico nos testes de função pulmonar é o VEF1 (volume expiratório forçado no primeiro segundo) e o FEM (fluxo expiratório máximo) reduzidos. A ocorrência de um pico circadiano de sintomas nas primei-

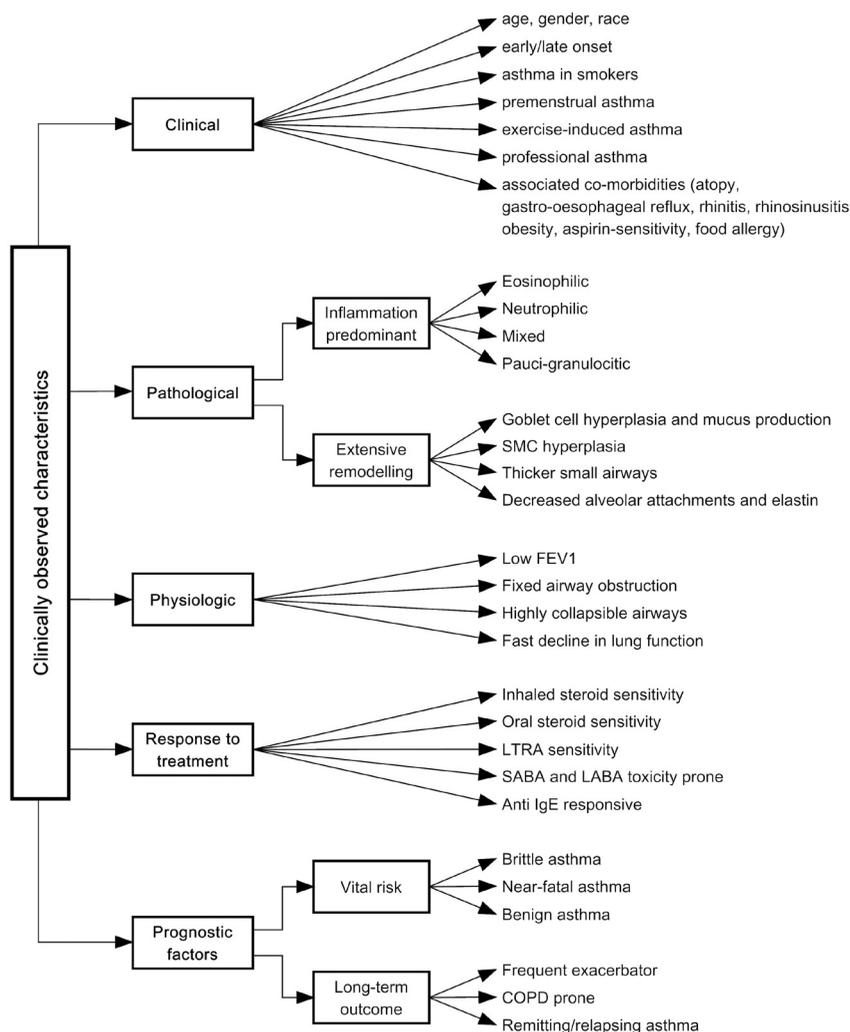


Figura 1 Característica clinicamente observadas e fenótipos da asma. (Reproduzido de Agache I, Akdis C, Jutel M, et al. *Untangling asthma phenotypes and endotypes. Allergy* 2012; 67:835-846; com permissão de Wiley-Blackwell.)

ras horas da manhã é típica. A hiper-responsividade bronquial a irritantes não específicos das vias aéreas como fumaça, ar frio, odores, etc. é característica e pode ser avaliada com testes de provocação brônquica com histamina ou metacolina. A asma alérgica é associada a níveis elevados de IgE específica e total circulantes. Um número elevado de eosinófilos pode ser encontrado no sangue, na mucosa das vias aéreas e no líquido de lavado broncoalveolar. Os sintomas e/ou as crises de asma aumentam depois de inalação de

alérgenos, mas também podem persistir na ausência de gatilhos alérgenos. A fração de NO no ar exalado (FeNO) pode estar elevada na asma. Muitos pacientes têm agravamento da obstrução do fluxo de ar e sintomas depois de exercícios. Alguns têm crises graves quando ingerem medicamentos anti-inflamatórios não esteroidais (doença respiratória exacerbada por aspirina). Nenhum desses sinais ou sintomas, porém, é característico. Assim sendo, o diagnóstico de asma continua a ser clínico.

Em termos terapêuticos, não há cura para a asma. A maioria dos pacientes é beneficiada com a terapia inalatória com poucos efeitos colaterais. Contudo, muitos pacientes com asma mais grave ou que não aderem ao tratamento continuam sem controle da doença. As crises breves normalmente respondem bem à inalação de agentes β 2-agonistas. A asma persistente responde aos corticosteroides inalatórios. Os antagonistas de leucotrieno, a teofilina, os anticorpos anti-IgE e os medicamentos anticolinérgicos podem ser acrescentados nos casos mais graves ou refratários ao tratamento.

PRINCIPAIS REFERÊNCIAS

1. Virchow JC, Pichler WJ. Allergische Atemwegserkrankungen. In: Petter HH, Pichler WJ, Müller-Ladner, editors. *Klinische Immunologie*. Munchen :Urban & Fischer, 2012.
2. Agache I, Akdis C, Jutel M, Virchow JC. Untangling asthma phenotypes and endotypes. *Allergy* 2012; **67**:835-846.
3. Lommatzsch M. Airway hyper-responsiveness: new insights into the pathogenesis. *Semin Respir Crit Care Med* 2012;**33**:579-587.
4. Knudsen TB, Thomsen SF, Nolte H, Backer V. A population-based clinical study of allergic and non-allergic asthma. *J Asthma* 2009;**46**:91-94.
5. Tepper RS, Wise RS, Covar R, Irvin CG, Kerckmar CM, Kraft M, et al. Asthma outcomes: pulmonary physiology. *J Allergy Clin Immunol* 2012;**129**:S65-87.
6. Murray CS. Can inhaled corticosteroids influence the natural history of asthma? *Curr Opin Allergy Clin Immunol* 2008;**8**:77-81.
7. Bjermer L. Evaluating combination therapies for asthma: pros, cons, and comparative benefits. *Ther Adv Respir Dis* 2008;**2**:149-161.

2

HISTÓRIA DA ASMA

Jeffrey M. Drazen
Harvard Medical School
Boston, EUA

O TERMO “ASMA”

O termo “asma” é derivado do grego *aazein*, que significa ofegar. Antes dos escritos de Aretæus, no século II e até o século XX, muitos médicos e leigos usavam o termo “asma” para se referir a qualquer afecção caracterizada por falta de ar aguda não fisiológica. Por exemplo, a insuficiência cardíaca congestiva aguda muitas vezes seria denominada “asma cardíaca”. As descrições de asma de Aretæus e, bem mais tarde, de Floyer (1698) assemelham-se muito às usadas hoje (Figura 1).

DESCRIÇÕES CLÍNICAS

Há dois componentes essenciais na descrição clínica que sobreviveram dois milênios. O primeiro é um episódio asmático agudo, também conhecido como crise de asma. Trata-se do início súbito (em segundos, porém, é mais comum de minutos a horas) de falta de ar, em geral acompanhada de chiado audível para o paciente e para as pessoas próximas; isso se resolve espontaneamente ou em resposta ao tratamento. O segundo é dispneia muito menos grave entre esses episódios. Os exercícios e a exposição a alérgenos foram reconhecidos como causas de crises de asma durante toda a história registrada da doença.

Os médicos que examinavam pacientes com asma percebiam o

MENSAGENS IMPORTANTES

- O termo “asma” é usado há milênios, mas a descrição da doença que agora tem esse nome está em vigor desde os escritos de Aretæus, o Capadócio, cerca de 2000 anos atrás
- Tanto as crises de dispneia quando a dispneia crônica são características da asma
- Os tratamentos da asma com base no relaxamento do músculo liso bronquial têm sido usados há mais de 200 anos, sendo que o tratamento de alívio simpaticomimético foi introduzido no início século XX
- O uso de glicocorticoides para tratar a asma foi introduzido em meados do século XX; o tratamento com corticosteroides inalatórios foi iniciado no final da década de 60

chiado bem antes de o tratado de Laennec sobre doenças torácicas ser publicado em 1819. Com o trabalho de Laennec, ficou claro que havia muitas outras afecções caracterizadas por chiado além da asma.

TRATAMENTOS DA ASMA

O tratamento anticolinérgico da asma era conhecido por Floyer. Naquele tempo, os pacientes eram instruídos a inalar fumaça da queima de certas plantas que continham alcaloides de beladona. As três plantas mais usadas eram conhecidas como as “irmãs sinistras”, porque quando eram usadas em quantidades excessivas podiam causar efeitos colaterais graves, inclusive morte. Eram elas *hyoscyamus*, *stramonium* e *belladonna* (Figura 2).

Depois de um século de desuso, os antagonistas muscarínicos de ação prolongada estão sendo reintroduzidos no tratamento da asma.

O tratamento simpaticomimético da asma data do uso original de *ma huang* na tradicional medicina chinesa, há mais de 5.000 anos atrás. Os ingredientes ativos do *ma huang* são efedrina e epinefrina, primeiro por injeção e, a seguir, por inalação e passaram a ser o padrão de tratamento da asma aguda. Nos anos 50, o isoproterenol (isoprenalina) inalatório foi introduzido como medicamento isento de prescrição para tratar a asma, mas o isoproterenol de alta potência foi associado a mortes por asma (Figura 3). A restrição desse tratamento levou à reversão dessas mortes. Na década

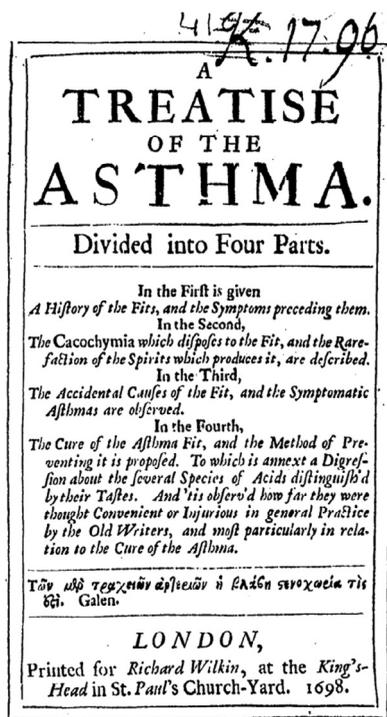


Figura 1 Página título da monografia clássica de Floyer sobre asma, publicada em 1696. A obra contém descrição clara da doença que agora reconhecemos como asma.



Figura 2 Plantas chamadas de "Irmãs sinistras". A fumaça das folhas dessas plantas foi usada como medicamento para asma durante décadas. a - *Datura stramonium*; b - *Hyoscyamus niger*; c - *Atropa belladonna*

de 60, os agentes β -agonistas seletivos (Figura 4), como albuterol, foram disponibilizados para inalação e agora passaram a ser o padrão de tratamento. A introdução de agentes beta-agonistas inalatórios com duração de ação de mais de 12 horas ocorreu nos anos 90. Embora essas terapias tenham alta eficácia, existe a preocupação com a segurança a longo prazo. No momento, há estudos grandes sobre a segurança em andamento.

GLICOCORTICOIDES E ASMA

O uso de hormônio adrenocorticotrófico (ACTH) ou das injeções de esteroides bioderivados ou sintéticos como tratamento da asma foi introduzido no início da década de 50. Considerando os efeitos colaterais graves do uso sistêmico de esteroides, os glicocorticoides

inalatórios foram introduzidos nos anos 60 (Figura 5).

TRATAMENTOS DIRECIONADOS DA ASMA

Os tratamentos com modificadores de leucotrieno – tanto os antagonistas do leucotrieno D4 no receptor CysLT1 quanto os inibidores da ação da enzima ALOX-5 foram introduzidos no mercado em meados da década de 90. Embora seu impacto sobre a função pulmonar seja menor que o dos glicocorticoides inalatórios, eles têm perfil de eventos adversos mínimos e sua ação por via oral levou ao uso comum. A terapia anti-IgE foi aprovada na virada do século XXI.

PRINCIPAIS REFERÊNCIAS

1. Floyer JA. Treatise of the Asthma. London: Richard Wilkin, 1698.

2. von Mutius E, Drazen JM. A patient with asthma seeks medical advice in 1828, 1928, and 2012. *N Engl J Med* 2012;**366**:827-834.
3. Tattersfield AE, McNicol MW. Salbutamol and isoproterenol. A double-blind trial to compare bronchodilator and cardiovascular activity. *N Engl J Med* 1969;**281**:1323-1326.
4. Brown HM, Storey G, George WH. Beclomethasone dipropionate: a new steroid aerosol for the treatment of allergic asthma. *Br Med J* 1972;**1**:585-590.
5. Drazen JM, Israel E, O'Byrne PM. Treatment of asthma with drugs modifying the leukotriene pathway. *N Engl J Med* 1999;**341**:1632.
6. Speizer FE, Doll R, Heaf P. Observations on recent increase in mortality from asthma. *Br Med J* 1968;**1**:335-339.

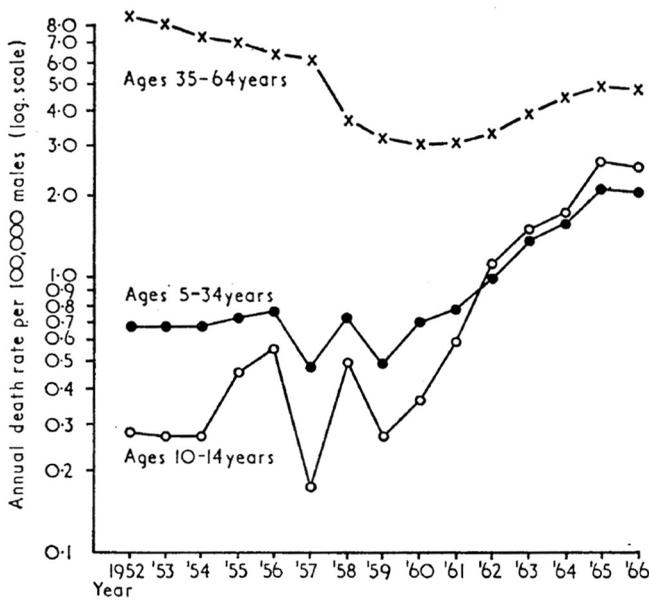


Figura 3 Mortes por asma na Grã-Bretanha de 1952 a 1966, mostrando o impacto do isoproterenol inalatório de alta potência, introduzido como medicamento isento de prescrição na década de 50 e depois limitado à prescrição no final dos anos 60. (Reproduzido de *Br Med J*, Speizer FE, Doll R, Heaf P, 1, 335-339, Copyright 1968 com permissão de BMJ Publishing Group Ltd.)

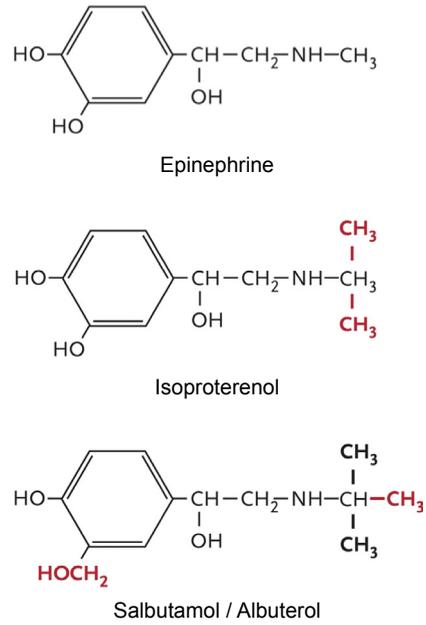


Figura 4 Estrutura química de epinefrina, do agente agonista beta-adrenérgico não seletivo isoproterenol (isoprenalina) e do agente beta 2-agonista seletivo, albuterol (salbutamol). Os componentes da estrutura em vermelho mostram as diferenças da estrutura precedente.

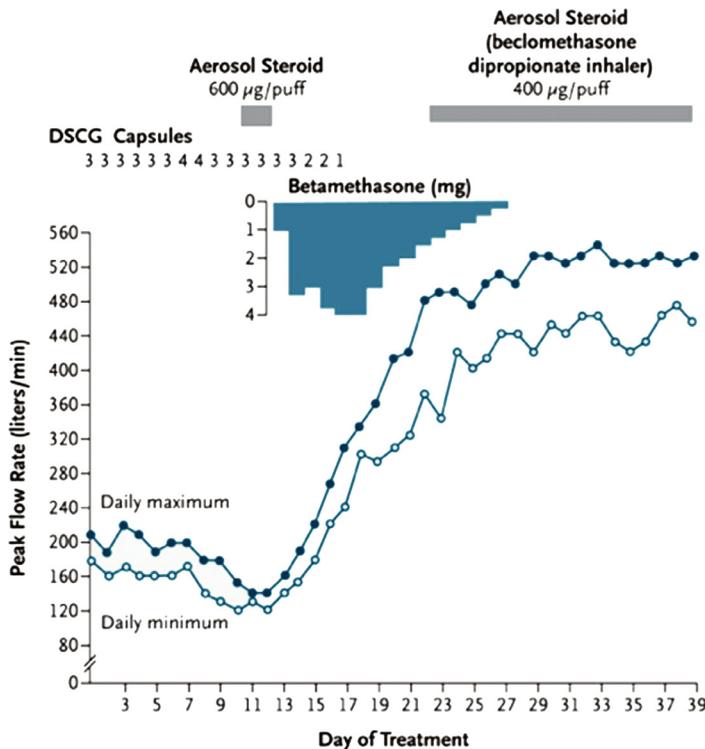


Figura 5 Dados de um relato de caso inicial sobre os efeitos dos glicocorticosteroides na asma. DSCG denota cromoglicato dissódico. (Adaptado de *Br Med J*, Brown HM, Storey G, George WH, 1, 585-590, Copyright 1972 com permissão de BMJ Publishing Group Ltd.)

3a

A EPIDEMIA DE ASMA – TENDÊNCIAS GLOBAIS E TEMPORAIS DA ASMA EM CRIANÇAS

M. Innes Asher

The University of Auckland

Nova Zelândia

CONTEXTO DA ASMA

A asma é reconhecida há mais de 3.000 anos, porém, só nas últimas três a quatro décadas passou a ser um problema sério de saúde pública. Isso foi precipitado por uma nova epidemia de mortes por asma em 1977, que afetou a Nova Zelândia mais do que qualquer outro país, o que estimulou grande parte das pesquisas que continuam até hoje. Mais ou menos na mesma época, as internações hospitalares por asma estavam aumentando drasticamente na Nova Zelândia, Austrália, Reino Unido, Canadá e EUA, e as taxas mais altas eram nas crianças da Nova Zelândia. Até duas décadas atrás, os cientistas desses países acreditavam que a asma afetava predominantemente pessoas nos países de alta renda e era insignificante nos países em desenvolvimento.

VARIAÇÃO GLOBAL

O Estudo Internacional de Asma e Alergias na Infância (ISAAC) foi criado para analisar a variação da asma e das alergias no mundo, por meio do desenvolvimento da metodologia padrão necessária. Quando o ISAAC foi iniciado (1991), havia menos de 30 centros no mundo, nos quais a prevalência de asma em crianças havia sido estudada, sendo que a maioria deles usou me-

MENSAGENS IMPORTANTES

- A asma em crianças ocorre em países de média e baixa renda, assim como nos de alta
- A asma infantil é mais grave nos países de baixa e média renda
- A asma em crianças está aumentando em vários países, em especial nos de média e baixa renda
- São necessárias maior vigilância e mais pesquisas sobre a asma

todologias diferentes. Por meio do ISAAC, que na terceira fase incluiu 237 centros em 98 países, sabemos agora que a asma ocorre em todos os países estudados, com variações marcantes na prevalência de sintomas em todo o mundo, de até 15 vezes entre os países (Figura 1). Embora os sintomas da asma fossem mais comuns em alguns países de alta renda, certos países de baixa e média renda também tinham níveis elevados de prevalência de asma. Entre as crianças com sintomas, a asma é mais grave nos países de baixa e média renda do que nos de alta (Figura 2).

TENDÊNCIAS TEMPORAIS

Os estudos em países de língua inglesa nos anos 90 relataram aumento da prevalência de asma a partir dos anos 80, e assim, esperava-se o crescimento contínuo da prevalência. Efetivamente, o ISAAC constatou que a asma em crianças

estava aumentando em muitos países de 1993 a 2003. No entanto, nos países com maior prevalência, em particular os de língua inglesa, a prevalência dos sintomas mudou pouco no decorrer desse período, tendo inclusive declinado em certos casos. Ao contrário, a prevalência aumentou em muitos países com o tempo, especialmente nos países de baixa e média renda com populações maiores (Figura 3). A porcentagem geral de crianças e adolescentes que já tiveram asma aumentou significativamente, talvez refletindo maior conscientização sobre a doença e/ou mudanças na prática diagnóstica.

CONCLUSÃO

Os 20 anos do programa ISAAC demonstraram que a asma é doença comum na infância tanto nos países de alta renda, quanto nos de baixa e média. É relativamente mais grave e aumenta em prevalência em muitos

países de baixa renda. É essencial continuar a vigilância da asma e a pesquisa de suas causas de modo a atingir todos os asmáticos com uma boa conduta, como a resumida no Relatório Global de Asma de 2011. Essas são as aspirações da nova Rede Global de Asma.

PRINCIPAIS REFERÊNCIAS

1. Asher MI, Montefort S, Björkstén B, Lai CK, Strachan DP, Weiland SK, et al. Worldwide time trends in the prevalence of symptoms of asthma, allergic rhinoconjunctivitis, and eczema in childhood: ISAAC Phases One and Three repeat multicountry cross-sectional surveys. *Lancet* 2006;**368**:733-743.
2. ISAAC Steering Committee. Worldwide variations in the prevalence of asthma symptoms: the International Study of Asthma and Allergies in Childhood (ISAAC). *Eur Resp J* 1998;**12**: 315-335.
3. Lai CK, Beasley R, Crane J, Foliaki S, Shah J, Weiland S, et al. Global variation in the prevalence and severity of asthma symptoms: Phase Three of the International Study of Asthma and Allergies in Childhood (ISAAC). *Thorax* 2009;**64**:476-483.
4. Pearce N, Ait-Khaled N, Beasley R, Mallol J, Keil U, Mitchell E, et al. Worldwide trends in the prevalence of asthma symptoms: Phase III of the International Study of Asthma and Allergies in Childhood (ISAAC). *Thorax* 2007;**62**:758-766.
5. The Global Asthma Report 2011. Paris, France: The International Union Against Tuberculosis and Lung Disease, 2011.
6. The Global Asthma Network <http://www.globalasthmanetwork.org>, accessed May 20, 2013.

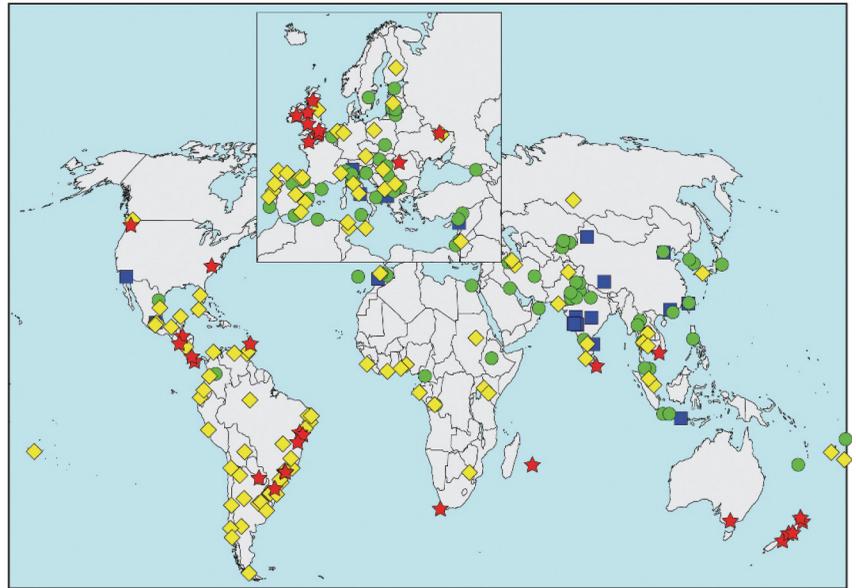


Figura 1 Prevalência atual de chiado de acordo com o questionário escrito na faixa etária de 13 a 14 anos. Os símbolos indicam valores de prevalência < 5% (quadrado azul), 5% a < 10% (círculo verde), 10% a < 20% (losango amarelo) e > 20% (estrela vermelha). (Reproduzido de Thorax, Lai CK, Beasley R, Crane J, et al, 64, 476-483, Copyright 2009, com a permissão de BMJ Publishing Group Ltd.)

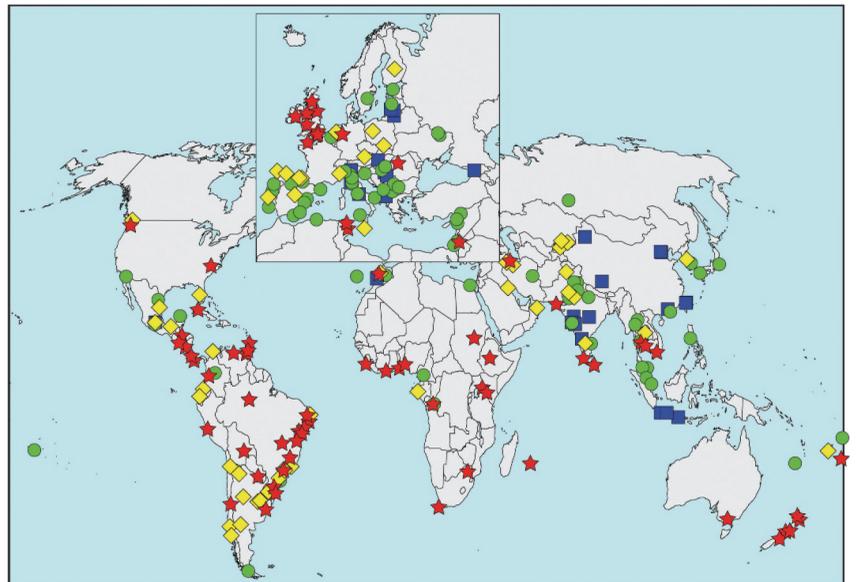
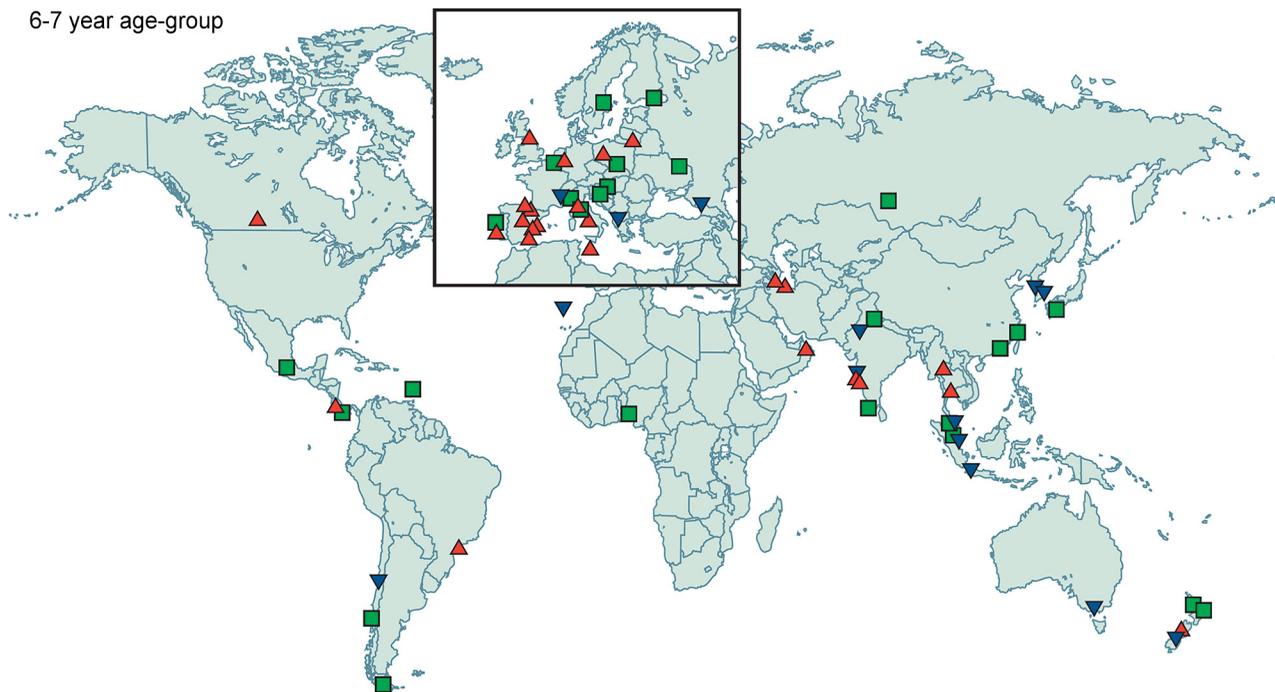


Figura 2 Prevalência de sintomas de asma grave de acordo com o questionário escrito na faixa etária de 13 a 14 anos. Os símbolos indicam os valores de prevalência de < 2,5% (quadrado azul), 2,5% a < 5% (círculo verde), 5% a < 7,5% (losango amarelo) e > 7,5% (estrela vermelha). (Reproduzido de Thorax, Lai CK, Beasley R, Crane J, et al, 64, 476-483, Copyright 2009, com a permissão de BMJ Publishing Group Ltd.)

6-7 year age-group



13-14 year age-group

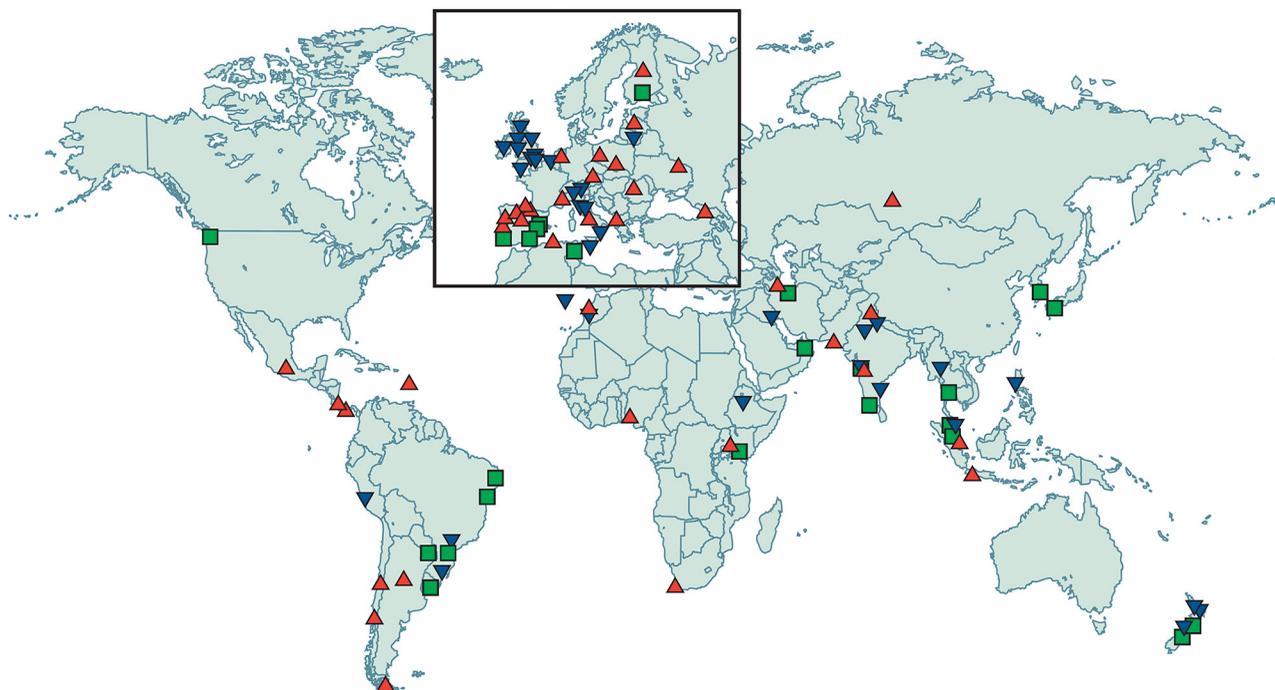


Figura 3 Mapa mundial mostrando a direção da mudança da prevalência dos sintomas de asma para as faixas etárias de 6 a 7 anos e 13 a 14 anos. Cada símbolo representa um centro. Triângulo azul = redução da prevalência de ≥ 1 EP por ano. Quadrado verde = mudança pequena (< 1 EP). Triângulo vermelho = aumento de prevalência de ≥ 1 EP por ano. (Reimpresso a partir de *The Lancet*, 368, Asher MI, Montefort S, Björkstén B, Worldwide time trends in the prevalence of symptoms of asthma, allergic rhinoconjunctivitis, and eczema in childhood: ISAAC Phases One and Three repeat multicountry cross-sectional surveys, 733-43, Copyright 2006, com permissão de Elsevier.)

3b

A EPIDEMIA DE ASMA – TENDÊNCIAS GLOBAIS E TEMPORAIS DA ASMA EM ADULTOS

Jon Genuneit
Ulm University
Alemanha

Deborah Jarvis
Imperial College
London, Reino Unido

Carsten Flohr
St Thomas' Hospital & King's
College London, Reino Unido

MENSURAÇÃO DA ASMA EM ADULTOS PARA COMPARAÇÃO GLOBAL

A avaliação da asma em adultos em estudos epidemiológicos é difícil. O emprego de marcadores objetivos, como hiperreatividade brônquica, em geral é impraticável em estudos internacionais grandes de base populacional que, portanto, dependem principalmente do relato de sintomas de asma como chiado e/ou diagnóstico clínico. Um fator complicador é a falta de terminologia consensual para os sintomas de asma entre os idiomas. Mesmo que isso possa ser superado, a percepção e o relato dos sintomas de asma diferem entre os indivíduos com antecedentes socioculturais distintos. Além disso, os critérios diagnósticos variam entre os médicos, em decorrência do trabalho em diferentes sistemas de atendimento de saúde. Ademais, é difícil distinguir o relato de sintomas de asma dos idosos da doença pulmonar obstrutiva crônica (DPOC). Até agora, três grandes estudos internacionais forneceram dados para realizar comparações internacionais.

COMUNIDADE EUROPEIA DE SAÚDE RESPIRATÓRIA (ECRHS)

A ECRHS avaliou a prevalência dos sintomas de asma, crises de asma e uso da medicação para a doença

MENSAGENS IMPORTANTES

- Três grandes estudos internacionais sobre asma em adultos foram realizados: ECRHS I (1991-1994), WHS (2002-2003) e GA2LEN (2008-2009)
- É difícil comparar a prevalência entre as pesquisas, porque os métodos e as definições da doença são diferentes
- Cada estudo sugere variação geográfica substancial quanto à prevalência da asma em adultos entre os países
- A análise do ECRHS e as informações do GA2LEN fornecem alguma evidência de aumentos da asma em adultos relacionados à coorte
- É preciso repetir as pesquisas para avaliar de modo confiável as tendências temporais globais da prevalência da asma em adultos

na população geral na faixa de 20 a 44 anos de idade. A pesquisa foi conduzida em diferentes locais, sobretudo na Europa Ocidental, entre 1991 e 1994. As informações de 48 centros de estudos em 22 países mostraram amplas variações da prevalência de chiado e “asma diagnosticada”, sendo esta última definida como relato de crise de asma ou uso atual de medicação para asma (ver Tabela 1).

PESQUISA MUNDIAL DE SAÚDE (WHS)

A WHS foi realizada entre adultos (≥ 18 anos de idade) em 70 países em 2002/2003. A prevalência dos sintomas respiratórios foi avaliada

em 68 países e a do diagnóstico de asma, em 64. A WHS contribuiu para a ECRHS, porque fornece informações sobre asma em adultos em países de baixa renda. A pesquisa mostrou que há grande variação entre a prevalência de chiado (Figura 1) e asma (Figura 2), independentemente da renda nacional geral.

GLOBAL ALLERGY AND ASTHMA NETWORK OF EXCELLENCE (GA²LEN)

A pesquisa da GA²LEN (Rede de excelência global de alergia e asma) foi realizada com adultos com 15 a 74 anos de idade em 15 países europeus em 2008 e 2009. Os dados sobre prevalência de asma de

TABELA 1

Prevalência (em %) de “chiado” e “asma diagnosticada” na Comunidade Europeia de Saúde Respiratória (ECRHS) e na Global Allergy and Asthma Network of Excellence (GA2LEN)*

País	Centro	ECRHS		GA ² LEN	País	Centro	ECRHS		GA ² LEN	
		chiado ¹	asma diag ²	asma ³			chiado ¹	asma diag ²	asma ³	
Islândia	Reykjavik	18.0	3.4		Reino Unido	Caerphilly	29.8	8.0		
Noruega	Bergen	24.6	4.3			Cambridge	25.2	8.4		
Suécia	Gotemburgo	23.2	5.8	7.1		Dundee	28.4			
	Estocolmo			8.6		Ipswich	25.5	7.8		
	Umeå	19.8	6.8	11.2		Londres			11.4	
	Uppsala	19.2	6.0	9.5		Norwich	25.7	7.5		
Finlândia	Helsinque			7.8		Southampton			14.2	
Estônia	Tartu	26.8	2.0			Irlanda	Dublin	32.0	5.0	
Dinamarca	Aarhus	24.1	4.0				Kilkenny-Wexford	24.0	5.4	
		Odense				8.6				
Polônia	Katowice			5.2	Grécia	Atenas	16.0	2.9		
	Cracóvia			7.1	Itália	Palermo			10.7	
	Lodz			6.0		Pavia	8.5	3.3		
				Turim		10.7	4.5			
Holanda	Amsterdã			6.4	Verona	9.7	4.2			
	Bergen op Zoom	19.7	4.7		Espanha	Albacete	25.0	3.9		
	Geleen	20.9	4.4			Barcelona	19.2	3.1		
	Groningen	21.1	4.3			Galdácano	16.2	2.1		
				Huelva		29.2	6.3			
Bélgica	Antuérpia (cidade)	20.6	4.6		Oviedo	21.0	3.6			
	Antuérpia Sul	12.8	2.7		Sevilha	22.6	5.0			
	Ghent			7.6						
Alemanha	Brandemburgo			6.3	Portugal	Coimbra	19.0	6.0	16.8	
	Duisburg			10.1		Porto	17.7	4.3		
	Erforte	13.3	2.1		Argélia	Algiers	4.2	3.0		
	Hamburgo	21.1	4.4		Índia	Bombaim	4.1	3.5		
Áustria	Viena	14.3	3.1		Nova Zelândia	Auckland	25.2	10.1		
França	Bordeaux	15.7	5.5			Christchurch	26.7	11.2		
	Grenoble	14.6	3.5			Hawkes Bay	24.2	9.0		
	Montpellier	14.4	5.0	10.3		Wellington	27.3	11.3		
	Nancy	13.6	3.7							
	Paris	14.5	5.1		Austrália	Melbourne	28.8	11.9		
Macedônia	Skopje			5.1	EUA	Portland, Oregon	25.7	7.1		

* Reproduzido com permissão da European Respiratory Society. Eur Respir J April 1, 1996 9:687-695 and from Jarvis D, Newson R, Lotvall J, et al. Asthma in adults and its association with chronic rhinosinusitis: the GA²LEN survey in Europe. Allergy 2012;67:91-98, Wiley-Blackwell.

¹ Idade e sexo padronizaram a prevalência de resposta positiva à pergunta “Você teve chiado ou assobio em seu peito a qualquer momento nos últimos 12 meses?” de pessoas com 20 a 44 anos

² asma diag = asma diagnosticada. Idade e sexo padronizaram a prevalência de resposta positiva a pelo menos uma das seguintes perguntas: (i) “Você teve uma crise de asma nos últimos 12 meses?” ou (ii) “Você toma medicação para tratamento da asma atualmente?” de pessoas com 20 a 44 anos.

³ Idade e sexo padronizaram a prevalência de relato de “já teve asma” E relato de pelo menos um dos seguintes sintomas nos últimos 12 meses: (i) chiado ou assobio no peito, (ii) acordar com aperto no peito, (iii) acordar com falta de ar e (iv) acordar com crise de tosse em pessoas com 15 a 74 anos.

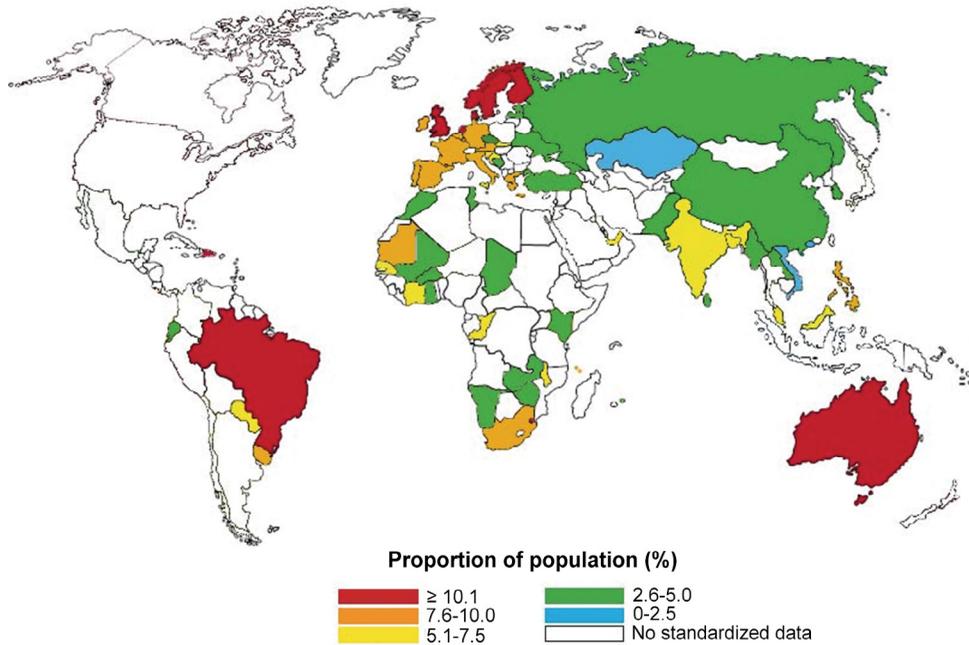


Figura 1 Mapa mundial de prevalência de “sintomas atuais de chiado”¹ entre pessoas com 20 a 44 anos de idade no WHS. ¹ resposta positiva a pelo menos uma das duas opções da seguinte pergunta: “Durante os últimos 12 meses, você teve algum dos seguintes: (i) crises de chiado ou assobio ao respirar? ou (ii) crises de chiados depois de fazer exercícios ou alguma outra atividade física?” (Reproduzido com permissão da European Respiratory Society. *Eur Respir J* February 2010 35:279-286; published ahead of print September 9, 2009, doi:10.1183/09031936.00027509.)

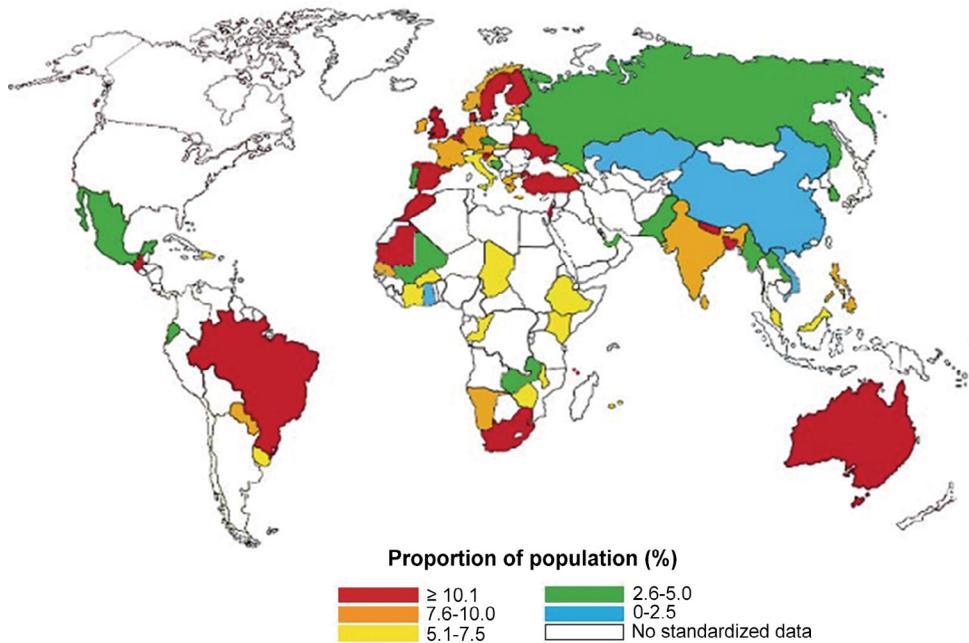


Figura 2 Mapa mundial da prevalência de “asma diagnosticada”¹ na WHS.

¹ resposta positiva a qualquer uma das seguintes perguntas: (i) “você já teve diagnóstico de asma (uma doença respiratória alérgica)?”; (ii) “você já recebeu tratamento para essa doença?”; (iii) “você tomou alguma medicação ou recebeu outro tratamento para a doença durante as últimas duas semanas?” (Reproduzido com a permissão da European Respiratory Society. *Eur Respir J* February 2010 35:279-286; published ahead of print September 9, 2009, doi:10.1183/09031936.00027509.)

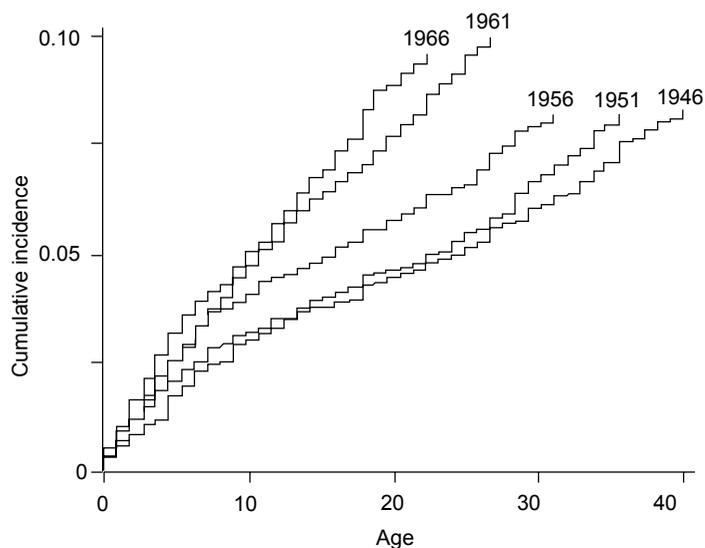


Figura 3 Incidência cumulativa de “asma”¹ por idade na primeira crise de asma e coorte de nascimento
¹ resposta positiva para “Você já teve asma?”
 (Reproduzido com permissão da European Respiratory Society. *Eur Respir J* October 1, 1999 14:885-891.)

19 centros (12 países) seguindo o protocolo completo do estudo são exibidos na tabela.

COMPARABILIDADE ENTRE AS PESQUISAS

A WHS usou métodos de amostragem diferentes da ECRHS e da GA2LEN, e a ECRHS (diferente de WHS e GA2LEN) estudou apenas adultos jovens. Foram usadas perguntas diferentes para definir a prevalência de asma. As notas de rodapé das tabelas e figuras explicam algumas dessas diferenças.

TENDÊNCIAS TEMPORAIS NA PREVALÊNCIA DE ASMA EM ADULTOS

Nenhum desses três estudos foi repetido em âmbito internacional para avaliar as tendências temporais da prevalência de asma em adultos. A repetição dos levantamentos foi realizada em locais isolados, segundo a metodologia da ECRHS. Em dois exemplos, da Itália e da Suécia, a prevalência de asma diagnosticada foi maior. Um tanto contraditório, no mesmo período, a prevalência de chiados diminuiu na Suécia, mas aumentou na Itália.

Nos últimos 60 anos, tem havido um aumento bem documentado

da asma em crianças, e esperamos que isso se reflita na maior prevalência de asma em adultos, já que as coortes afetadas envelheceram. Em consonância com isso, há evidências da GA2LEN de que a prevalência de asma em adultos jovens é mais alta do que nos adultos mais velhos na maior parte da Europa (embora não em todas). Uma explicação alternativa poderia ser o fato de a asma sofrer remissão com a idade. Na ECRHS, os dados de 15 países industrializados sobre primeira crise de asma foram usados para estimar a incidência de asma em coortes de nascimento representadas na população do estudo, sugerindo que a incidência cumulativa de asma aumentou progressivamente nas coortes de nascimento de indivíduos nascidos entre 1946 e 1950 (Figura 3). No entanto, a avaliação retrospectiva da idade ao início da asma pode estar sujeita a erros sistemáticos e as mudanças seculares na classificação da asma podem, adicionalmente, afetar os resultados.

PRINCIPAIS REFERÊNCIAS

1. Variations in the prevalence of respiratory symptoms, self-reported asthma attacks, and use of asthma medication in the European Com-

munity Respiratory Health Survey (ECRHS). *Eur Respir J* 1996;9:687-695.

2. Sembajwe G, Cifuentes M, Tak SW, Kriebel D, Gore R, Punnett L. National income, self-reported wheezing and asthma diagnosis from the World Health Survey. *Eur Respir J* 2010;35:279-286.
3. Jarvis D, Newson R, Lotvall J, Hastan D, Tomassen P, Keil T, et al. Asthma in adults and its association with chronic rhinosinusitis: the GA²LEN survey in Europe. *Allergy* 2012;67:91-98.
4. Bjerg A, Ekerljung L, Middelveld R, Dahlén S-E, Forsberg B, Franklin K, et al. Increased prevalence of symptoms of rhinitis but not of asthma between 1990 and 2008 in Swedish adults: comparisons of the ECRHS and GA²LEN surveys. *PLoS ONE* 2011;6:e16082.
5. de Marco R, Cappa V, Accordini S, Rava M, Antonicelli L, Bortolami O, et al. Trends in the prevalence of asthma and allergic rhinitis in Italy between 1991 and 2010. *Eur Respir J* 2012;39:883-892.
6. Sunyer J, Antó JM, Tobias A, Burney P. Generational increase of self-reported first attack of asthma in fifteen industrialized countries. European Community Respiratory Health Study (ECRHS). *Eur Respir J* 1999;14:885-891.

4

MORTE E INCAPACIDADE DECORRENTES DE ASMA

Peter Burney
Imperial College
Londres, Reino Unido

As taxas de mortalidade por asma registradas variam muito entre os grupos etários de mais idade (como a maioria das causas de morte), aumentando exponencialmente e com taxas um pouco menores nas mulheres do que nos homens em todas as idades (Figura 1). As taxas de morte também são muito desiguais entre diferentes regiões. Em 2010, as maiores taxas de mortalidade por asma foram observadas na Oceania, com altas taxas também no sul e sudeste da Ásia, sul, centro e leste da África Subsaariana e no norte da África, no Oriente Médio e Ásia Central. Constataram-se taxas de mortalidade muito menores na Australásia, Europa e América do Norte e do Sul (Figura 2).

Nas últimas duas décadas, as taxas de mortalidade vêm caindo. Em 1990, a taxa de mortalidade global por asma (ajustada por idade) foi cerca de 25/100.000 homens e de 17/100.000 mulheres. Em 2010, esses números caíram para 13/100.000 e um pouco mais de 9/100.000, respectivamente (Figura 3). Essa tendência descendente foi universal, embora algumas regiões, como Austrália e Nova Zelândia, tenham tido declínio relativamente mais rápido.

A incapacidade associada à asma varia com a quantidade de controle da doença. A asma bem controlada tem relativamente pouco efeito sobre

MENSAGENS IMPORTANTES

- As taxas de mortalidade por asma crescem rapidamente com a idade e são mais altas em meninos e homens
- Essas taxas variam amplamente entre diferentes regiões do mundo e são mais altas na Oceania e mais baixas nas economias desenvolvidas
- Desde os anos 90, as taxas de mortalidade por asma vêm caindo em todas as regiões do mundo
- A incapacidade associada à asma é maior quando a doença não é controlada
- A asma não controlada é associada a maior incapacidade do que a angina pectoris moderada, mas a menor incapacidade do que a DPOC ou doença de Parkinson
- A asma tratada de modo insuficiente está associada a um pesado ônus econômico e social
- Embora muitas áreas em que a asma é comum também tenham alta prevalência de doença “grave”, existem regiões, como a África Subsaariana, nas quais a asma grave é relativamente mais comum
- A importância relativa depende da prevalência de outras patologias; na Austrália e na Nova Zelândia, onde as taxas de mortalidade são relativamente baixas, a asma é a 15ª causa mais comum de anos de vida perdidos ajustados por incapacidade (DALY), enquanto o sul da Ásia, onde as taxas de mortalidade são maiores, é a 25ª causa de DALY perdidos

a vida diária, mas a não controlada tem um sério impacto, estimando-se que seja consideravelmente mais incapacitante do que, por exemplo, angina pectoris moderada (Figura 4).

Em muitas partes do mundo, o acesso à medicação é criticamente limitado e a falta de acesso aos

corticosteroides inalatórios reduz muito as chances de controle adequado da asma. Isso pode explicar, em parte, porque nas regiões como a África Subsaariana, onde o acesso à medicação pode ser deficiente, a asma é mais comum do que se poderia prever a partir da prevalência da asma (Figura 5).

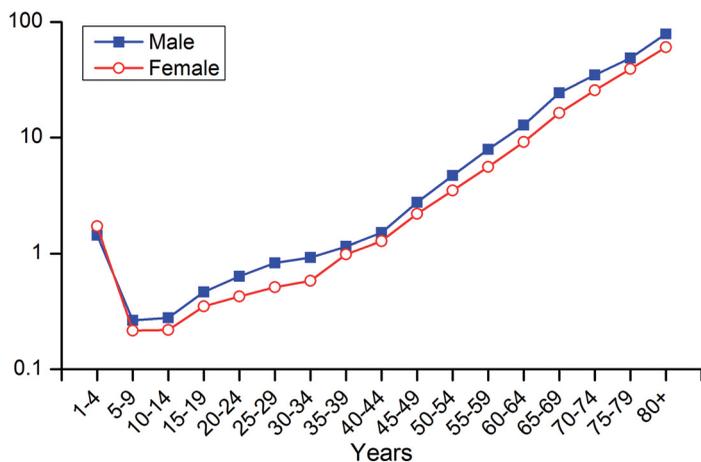


Figura 1 Taxas globais de morte por asma/100.000 por idade em 2010. (Dados de Murray CJ, Vos T, Lozano R, et al. Disability-adjusted life years (DALYs) for 291 diseases and injuries in 21 regions, 1990-2010: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2010. Lancet 2012;380:2197-2223.)

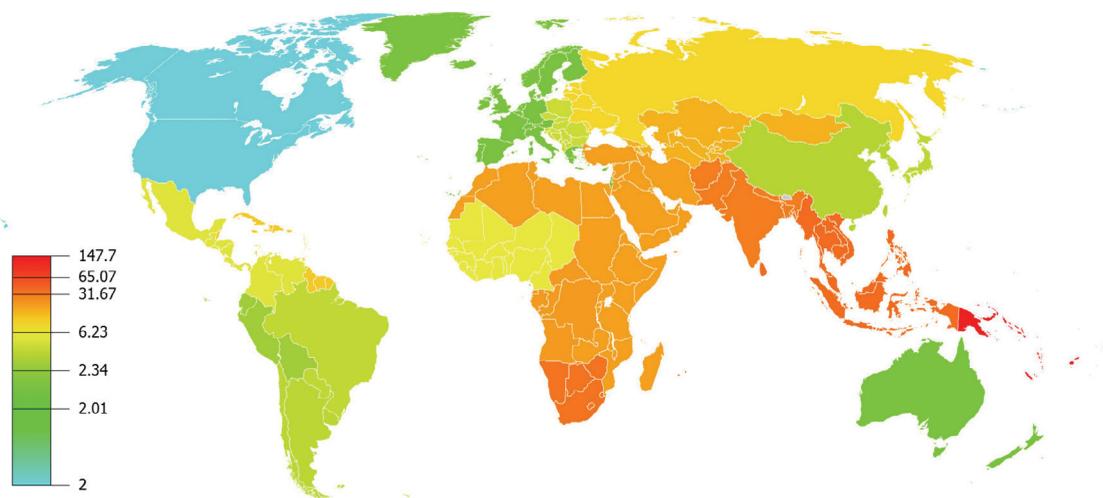


Figura 2 Mortalidade masculina por asma/100.000 por Carga Global de Doença por Região (2010). (Dados de Lozano R, Naghavi M, Foreman K, et al. Global and regional mortality from 235 causes of death for 20 age groups in 1990 and 2010: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2010. Lancet 2012;380:2095-2128.)

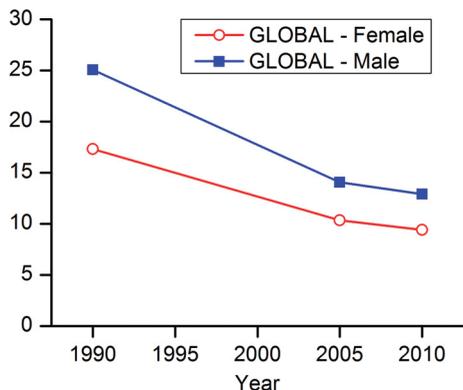


Figura 3 Tendências globais da mortalidade por asma padronizada por idade por sexo.

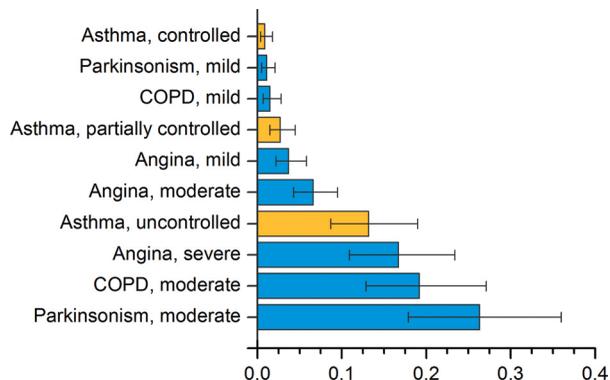


Figura 4 Escore de incapacidade em várias doenças crônicas. (Dados de Salomon JA, Wang H, Freeman MK, et al. Healthy life expectancy for 187 countries, 1990-2010: a systematic analysis for the Global Burden Disease Study 2010. Lancet 2012;380:2144-2162.)

As implicações desse problema para os pacientes e para a economia podem ser substanciais. A Figura 6 mostra os resultados dos pacientes atendidos em pronto-socorros devido à asma, sobretudo em países de baixa e média renda. O nível de tratamento dos pacientes foi comparado ao recomendado para a gravidade da doença apresentada e foi-lhes perguntado quanto trabalho tinham perdido nas semanas anteriores. Mais de 50% dos que recebiam dois ou mais níveis abaixo do tratamento recomendado perderam de um dia a uma semana de trabalho em comparação com cerca de 5% dos que recebiam o tratamento apropriado.

Existem, contudo, outros determinantes do controle de asma, que são parcialmente desconhecidos. Na Europa, a proporção de pacientes que usa corticosteroides inalatórios e tem asma não controlada é bem constante, em torno de 10% a 20%, mas a variação é maior na proporção de pacientes que recebem corticosteroides inalatórios e ainda não têm controle, sendo essa variação de 20% a 65% (Figura 7).

Como a asma é uma doença comum e, em muitas instâncias, tem início bastante precoce e persiste por toda a vida, seu impacto é significativo e, com relação a outras doenças, é paradoxalmente maior em determinadas regiões e tem mortalidade relativamente baixa (Figura 8). A asma está classificada entre as 20 doenças que afetam os anos de vida perdidos ajustados por incapacidade na Austrália, assim como na Oceania, Sudeste Asiático e América Latina tropical e entre as 25 doenças na América do Norte e Europa Ocidental, bem como no norte da África, Oriente Médio, África Meridional e sul da América Latina. Ao contrário, em alguns países em que a doença grave é comum, é ainda mais baixa na classificação de doenças que causam anos de vida perdidos ajustados

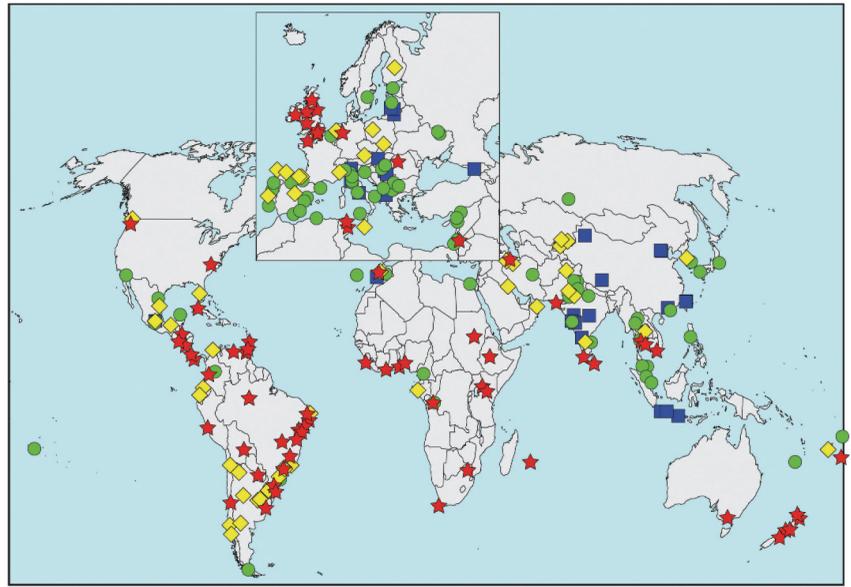


Figura 5 Prevalência de asma “grave” em pessoas de 13 a 14 anos nos estudos ISAAC. Os símbolos indicam os valores de prevalência de < 2,5% (quadrado azul), 2,5% a < 5% (círculo verde), 5% a < 7,5% (losango amarelo) e > 7,5% (estrela vermelha). (Reproduzido de Thorax, Lai CK, Beasley R, Crane J, et al, 64, 476-483, Copyright 2009, com a permissão de BMJ Publishing Group Ltd.)

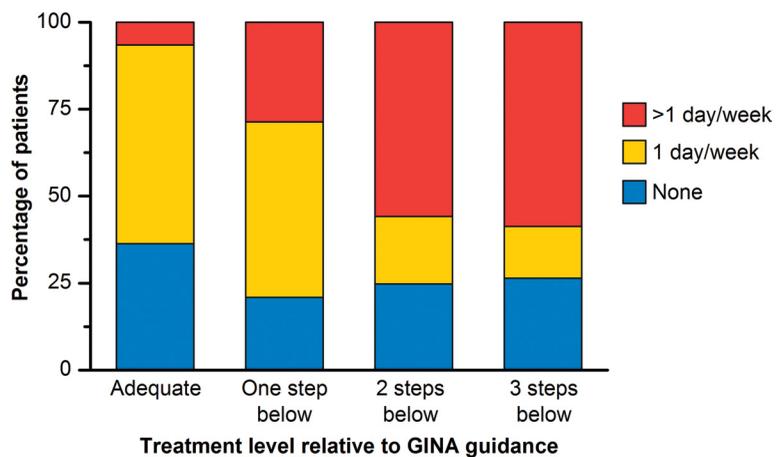


Figura 6 Perda de trabalho relacionada com o tratamento da asma no estudo GASP. (Dados de Burney P, Potts J, Ait-Khaled N, et al. A multinational study of treatment failures in asthma management. *Int J Tuberc Lung Dis* 2008;12:13-18.)

por incapacidade, como na África Central e Oriental. Embora a África Subsaariana tenha, em geral, taxas de morte superiores em comparação com a Europa Ocidental, a asma é relativamente menos importante lá quando se compara com outras causas de morte e incapacidade.

PRINCIPAIS REFERÊNCIAS

- Lozano R, Naghavi M, Foreman K, Lim S, Shibuya K, Aboyans V, et al. Global and regional mortality from 235 causes of death for 20 age groups in 1990 and 2010: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2010. *Lancet* 2012;380:2095-2128.

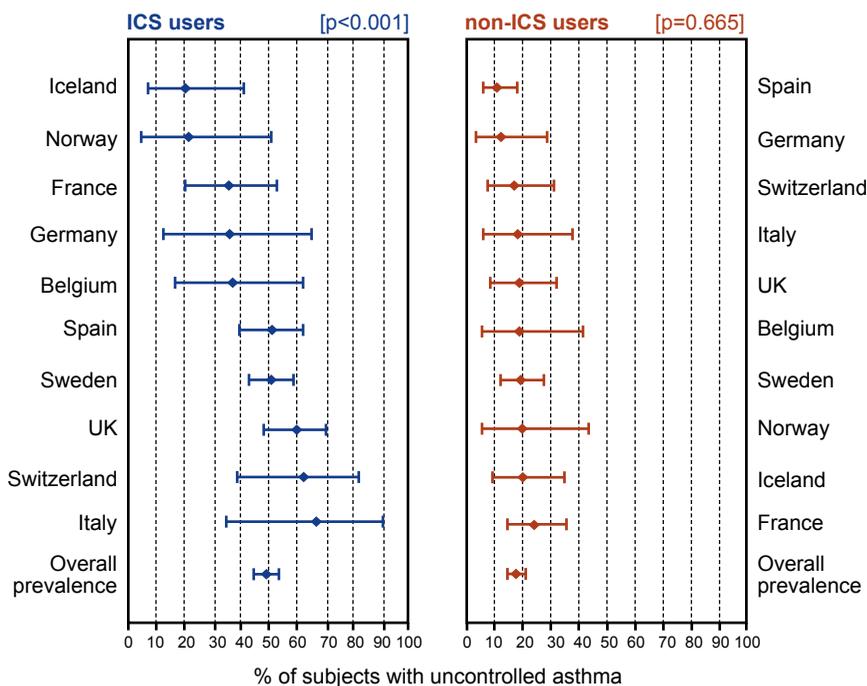


Figura 7 Porcentagem de pacientes com asma na Comunidade Europeia de Saúde Respiratória, que não têm asma controlada para usar corticosteroides inalatórios (ICS). (Reimpresso a partir de *J Allergy Clin Immunol*, 120/6, Cazzoletti L, Marcon A, Janson C, et al, Asthma control in Europe: a real-world evaluation based on an international population-based study, 1360-1367, Copyright 2007, com permissão de Elsevier.)



Figura 8 Importância da asma com relação a outras condições. Classificação de anos de vida perdidos ajustados por incapacidade por região (2010). (Dados de Murray CJ, Vos T, Lozano R, et al. Disability adjusted life years (DALYs) for 291 diseases and injuries in 21 regions, 1990-2010: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2010. *Lancet* 2012;380:2197-2223.)

- Salomon JA, Wang H, Freeman MK, Vos T, Flaxman AD, Lopez AD, et al. Healthy life expectancy for 187 countries, 1990-2010: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2010. *Lancet* 2012;380:2144-2162.
- Ait-Khaled N, Auregan G, Bencharif N, Camara LM, Dagli E, Djankine K, et al. Affordability of inhaled corticosteroids as a potential barrier to treatment of asthma in some developing countries. [erratum in *Int J Tuberc Lung Dis* 2001;5:689]. *Int J Tuberc Lung Dis* 2000;4:268-271.
- Lai CK, Beasley R, Crane J, Foliaki S, Shah J, Weiland S, et al. Global variation in the prevalence and severity of asthma symptoms: Phase Three of the International Study of Asthma and Allergies in Childhood (ISAAC). *Thorax* 2009;64:476-483.
- Burney P, Potts J, Ait-Khaled N, Sepulveda RM, Zidouni N, Benali R, et al. A multinational study of treatment failures in asthma management. *Int J Tuberc Lung Dis* 2008;12:13-18.
- Cazzoletti L, Marcon A, Janson C, Corsico A, Jarvis D, Pin I, et al. Asthma control in Europe: a real-world evaluation based on an international population-based study. *J Allergy Clin Immunol* 2007;120:1360-1367.
- Murray CJ, Vos T, Lozano R, Naghavi M, Flaxman AD, Michaud C, et al. Disability-adjusted life years (DALYs) for 291 diseases and injuries in 21 regions, 1990-2010: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2010. *Lancet* 2012;380:2197-2223.

5

CUSTOS SOCIOECONÔMICOS
DA ASMA

Roy Gerth van Wijk
Erasmus Medical Centre
Rotterdam, Holanda

A asma caracteriza-se por maior impacto sobre os pacientes em termos de deterioração da qualidade de vida e do desempenho profissional e escolar. Os pacientes podem ter transtornos do sono, deterioração da função cognitiva, depressão e ansiedade. A alta e crescente prevalência desses transtornos, em especial a rinite alérgica e a asma, pode levar a grandes custos diretos e indiretos da doença.

IMPACTO ECONÔMICO DA ASMA

Em um relatório da Iniciativa Global de Asma (GINA) sobre o ônus da asma, estimou-se que ela é uma das doenças crônicas mais comuns no mundo: 300 milhões de pessoas têm asma em todo o mundo. O número de anos de vida perdidos ajustados por incapacidade (DALY) em decorrência da asma mundialmente foi estimado, na atualidade, em cerca de 15 milhões por ano. Em termos globais, a asma é responsável por mais ou menos 1% de DALY perdidos, o que reflete sua alta prevalência e gravidade. O número de DALY perdidos devido à asma é similar ao do diabetes, da cirrose hepática ou da esquizofrenia. Ao classificar as doenças crônicas, a asma foi a 25ª causa de DALY perdidos no mundo em 2001 (Figura 1).

MENSAGENS IMPORTANTES

- A carga econômica da asma é substancialmente alta
- A asma não controlada é um fator importante de aumento de custos
- Os custos de internações e medicamentos são os principais componentes dos custos diretos
- Um enfoque nacional seria útil para reduzir o ônus da asma
- Os custos indiretos da asma são consideráveis e, em grande parte, ocasionados pelas perdas de produtividade
- O aumento da prevalência da asma e dos custos dos medicamentos é responsável pela elevação dos custos da doença

Uma análise do ônus da asma nos EUA estimou custos anuais por paciente de US\$ 1.907,00 e o gasto médico nacional total de US\$ 18 bilhões. O ERS White Book, publicado em 2003, estimou os custos totais da asma na Europa de aproximadamente € 17,7 bilhões por ano. Os países com mais consultas relacionadas com a asma foram o Reino Unido, seguido por Grécia e Alemanha. Os países com menos consultas foram a Polônia e a Turquia. Uma análise de 2012, derivada da Comunidade Europeia de Saúde Respiratória II (ECRHS II) estimou custos anuais de € 1.583 por paciente na Europa.

Uma estimativa dos custos da asma em crianças em 25 países da UE foi

publicada em 2005. O custo total da asma para os 25 países da União Europeia é estimado em € 3 bilhões. O uso de chiado como definição de asma leva a custos consideráveis de € 5,2 bilhões. Os custos anuais da asma infantil por país é muito variável (Figura 2).

CUSTOS DIRETOS E INDIRETOS

Os custos diretos da doença abrangem gastos de atendimento de saúde associados a hospitalizações, consultas de emergência, consultas médicas, exames para diagnóstico e tratamento médico, enquanto os custos indiretos incluem o impacto sobre o emprego, perda de produtividade laboral e outros custos sociais. Os componentes mais impor-

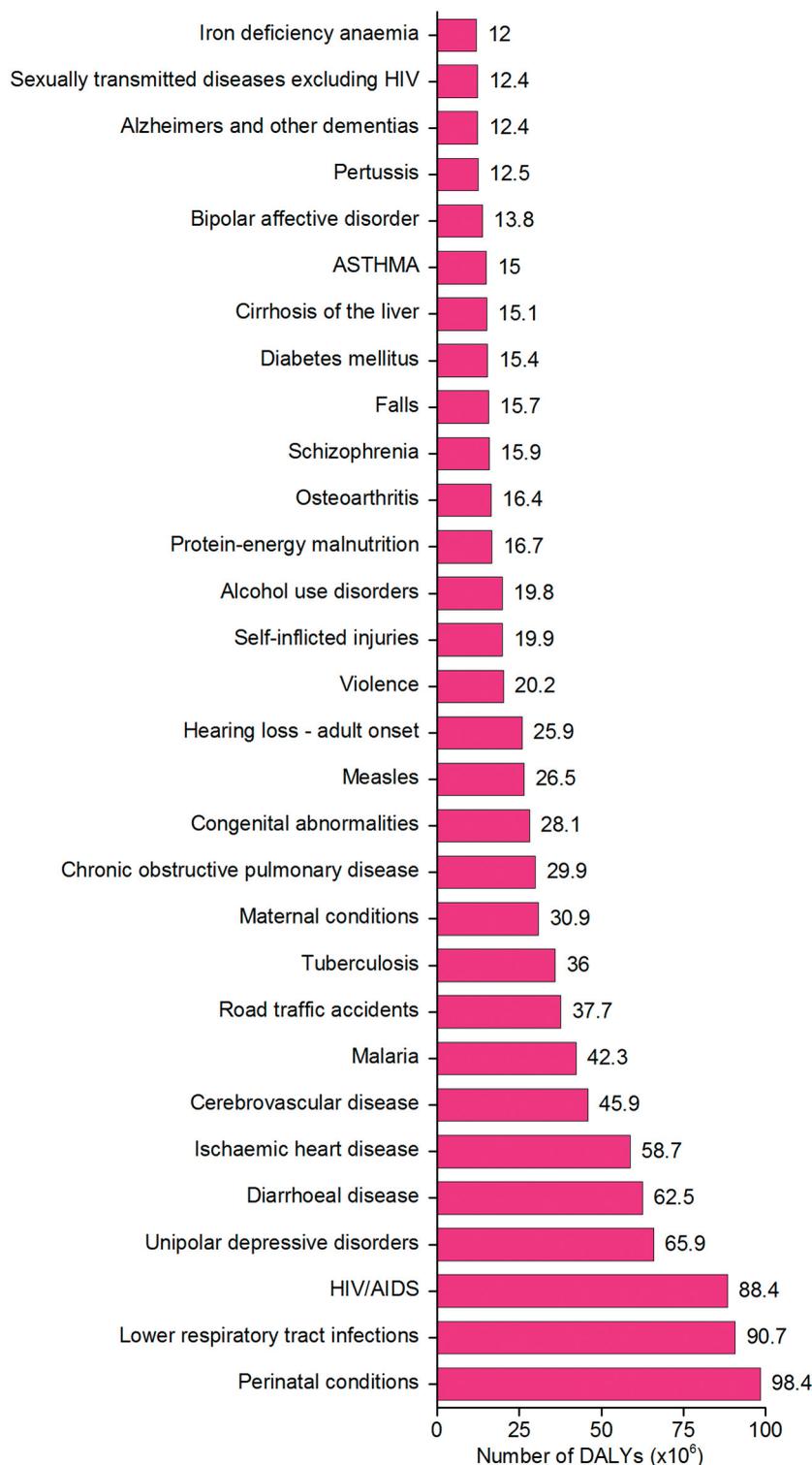


Figura 1 Anos de vida perdidos ajustados por incapacidade devido à asma no mundo – classificação com outros transtornos comuns. GINA report Global burden of asthma 2001. (Dados de Masoli M, Fabian D, Holt S, et al. *The global burden of asthma: executive summary of the GINA Dissemination Committee report. Allergy* 2004;59:469-478.)

tantes do custo são as internações hospitalares e a medicação para asma. Estudos australianos, estadunidenses e canadenses constataram que os custos diretos são responsáveis pela maior parcela dos custos totais. Contudo, o estudo TENOR dos EUA, voltado para a asma grave e difícil de tratar demonstrou custos indiretos superiores aos diretos. Igualmente, vários estudos europeus, entre os quais um grande estudo alemão, demonstraram que até 75% dos custos totais da asma podem ser atribuídos aos custos indiretos. Uma análise da asma em adultos em 11 países da ECRHS mostrou que 62,5% dos custos totais eram causados por dias de trabalho perdidos e dias com atividades limitadas não relacionadas com o trabalho. Esses estudos confirmam que os custos indiretos da asma são substanciais (Figura 3).

FATORES DE AUMENTO DE CUSTO

Mais de 20 estudos sugerem que a doença mais grave é um fator importante que influencia o aumento dos custos relacionados com a asma. As comparações entre a doença leve e grave podem resultar em diferenças de 1,3 a 5 vezes. Outros fatores de aumento de custo abrangem o controle insuficiente da asma, comorbidade e estado de incapacidade (Figura 3).

TENDÊNCIAS DOS CUSTOS

Os custos da asma estão subindo. Por exemplo, no Canadá o custo da asma aumentou devido à elevação da prevalência e do valor dos medicamentos. O aumento foi observado apesar de uma redução das hospitalizações e de consultas médicas. Em contraste, o Programa Nacional de Asma na Finlândia comprovou ser eficiente na redução de custos por paciente em 36% em dez anos.

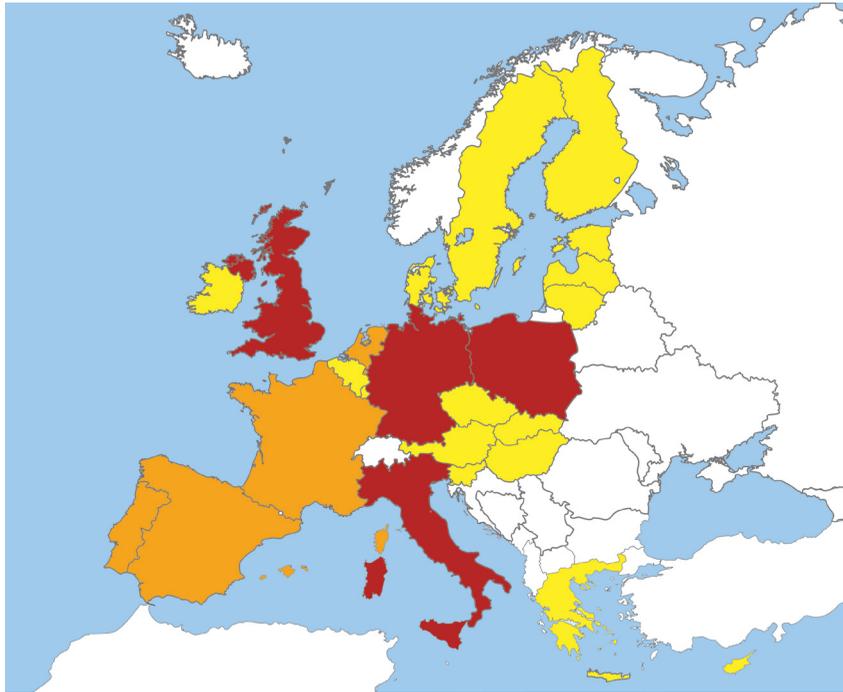


Figura 2 Custos anuais da asma infantil por país. Amarelo: menos de 100 milhões de €; laranja: entre 100 e 300 milhões de €; vermelho: mais de 300 milhões de €. (Dados de van den Akker-van Marle ME, Bruil J, Detmar SB. Evaluation of cost of disease: assessing the burden to society of asthma in children in the European Union. *Allergy* 2005;60:140-149.)

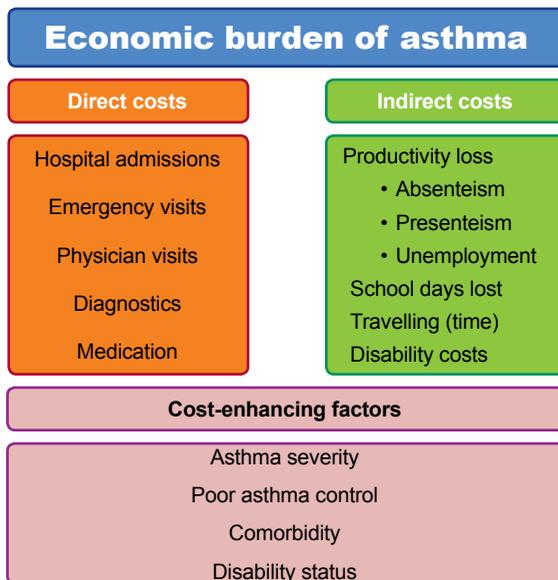


Figura 3 Custos diretos e indiretos e fatores de aumento.

PRINCIPAIS REFERÊNCIAS

1. Masoli M, Fabian D, Holt S, Beasley R. The global burden of asthma: executive summary of the GINA Dissemination Committee report. *Allergy* 2004;59:469-478.

2. Sullivan PW, Ghushchyan VH, Slejko JF, Belozeroff V, Globe DR, Lin SL. The burden of adult asthma in the United States: evidence from the Medical Expenditure Panel Survey. *J Allergy Clin Immunol* 2011;127:363-369 e1-3.

3. European Respiratory Society. European lung white book. Huddersfield: European Respiratory Society Journals Ltd., 2003.

4. Accordini S, Corsico AG, Braglion M, Gerbase MW, Gislason D, Gulsvik A, et al. The cost of persistent asthma in Europe: an international population-based study in adults. *Int Arch Allergy Immunol* 2013;160:93-101.

5. van den Akker-van Marle ME, Bruil J, Detmar SB. Evaluation of cost of disease: assessing the burden to society of asthma in children in the European Union. *Allergy* 2005;60:140-149.

6. Bahadori K, Doyle-Waters MM, Marra C, Lynd L, Alasaly K, Swiston J, et al. Economic burden of asthma: a systematic review. *BMC Pulm Med* 2009;9:24.

7. Chipps BE, Zeiger RS, Borish L, Wenzel SE, Yegin A, Hayden ML, et al. Key findings and clinical implications from The Epidemiology and Natural History of Asthma: Outcomes and Treatment Regimens (TENOR) study. *J Allergy Clin Immunol* 2012;130:332-342 e10.

8. Stock S, Redaelli M, Luengen M, Wendland G, Civello D, Lauterbach KW. Asthma: prevalence and cost of illness. *Eur Respir J* 2005;25:47-53.

9. Bedouch P, Marra CA, Fitzgerald JM, Lynd LD, Sadatsafavi M. Trends in asthma-related direct medical costs from 2002 to 2007 in British Columbia, Canada: a population based-cohort study. *PLoS One* 2012;7:e50949.

10. Haahtela T, Tuomisto LE, Pietinalho A, Klaukka T, Erhola M, Kaila M, et al. A 10 year asthma programme in Finland: major change for the better. *Thorax* 2006;61:663-670.

SEÇÃO A - Asma da epidemiologia, fatores de risco e mecanismos a fenótipos e tratamento

6

HISTÓRIA NATURAL DA ASMA

Ulrich Wahn

Charite - University Medicine
Berlim, Alemanha

A incidência anual mais alta de chiado é observada durante a infância. Estudos prolongados de coorte longitudinal demonstraram com clareza que a maioria do chiado infantil não evolui para asma crônica durante as décadas seguintes. No entanto, a exposição precoce a certos vírus, como o rinovírus ou o vírus sincicial respiratório (RSV) aumenta o risco de chiado asmático recorrente na idade escolar e adolescência. Estão emergindo diferentes grupos de crianças asmáticas em idade escolar. A história natural da asma é fortemente determinada pelos fenótipos paternos: asma e atopia no pai ou na mãe são associadas a maior prevalência de asma nas duas primeiras décadas da vida. Durante os primeiros anos de vida, a prevalência da asma é mais alta em meninos. Entre os 12 e 14 anos de idade, as meninas vão sendo acometidas, de modo que depois da adolescência, os estudos constata maior prevalência em mulheres.

Demonstrou-se que vários fatores ambientais contribuem expressivamente para um desfecho ruim da asma na infância. Entre eles, a exposição à fumaça de cigarro, em particular durante a gravidez e a infância, é um dos mais importantes fatores de risco. Em muitos adolescentes, a asma é associada à sensibilização a alérgenos intradomiciliares, como

ácaros da poeira doméstica e gatos. Nas crianças afetadas por essa sensibilização nos primeiros três anos de vida, demonstrou-se que a chance de remissão da asma a longo prazo é significativamente menor (Figura 1), e a função pulmonar estará prejudicada na idade escolar.

Os futuros desafios para os alergistas pediátricos e médicos especializados em doenças torácicas incluem a necessidade de estratégias próprias para a prevenção da asma. Depois do fracasso de uma série de abordagens farmacoterapêuticas, como corticosteroides inalatórios,

anti-histamínicos ou inibidores da calcineurina, parece provável que as futuras atividades devem concentrar-se no papel das infecções virais na infância, bem como no mecanismo de sensibilização precoce ou indução de tolerância aos alérgenos internos (Figura 2).

PRINCIPAIS REFERÊNCIAS

1. Neuman Á, Hohmann C, Orsini N, Pershagen G, Eller E, Kjaer HF, et al. Maternal smoking in pregnancy and asthma in preschool children: a pooled analysis of eight birth cohorts. *Am J Respir Crit Care Med* 2012;**186**:1037-1043.

MENSAGENS IMPORTANTES

- A maioria das crianças com chiado recorrente na infância evolui para a remissão
- O desfecho a longo prazo pode ser influenciado pela exposição precoce a certos vírus (rinovírus, RSV)
- A exposição doméstica precoce a alérgenos do ambiente fechado em conjunto com a sensibilização precoce podem levar ao prejuízo da função pulmonar na idade escolar
- A exposição à fumaça de cigarro durante a gravidez aumenta o risco de asma a longo prazo
- A sensibilização atópica a alérgenos domiciliares na idade pré-escolar é um fator de risco de asma persistente
- As estratégias de prevenção da asma até agora não têm sido bem-sucedidas
- As futuras iniciativas de prevenção de asma devem concentrar-se em gatilhos virais e indução de tolerância a alérgenos domiciliares

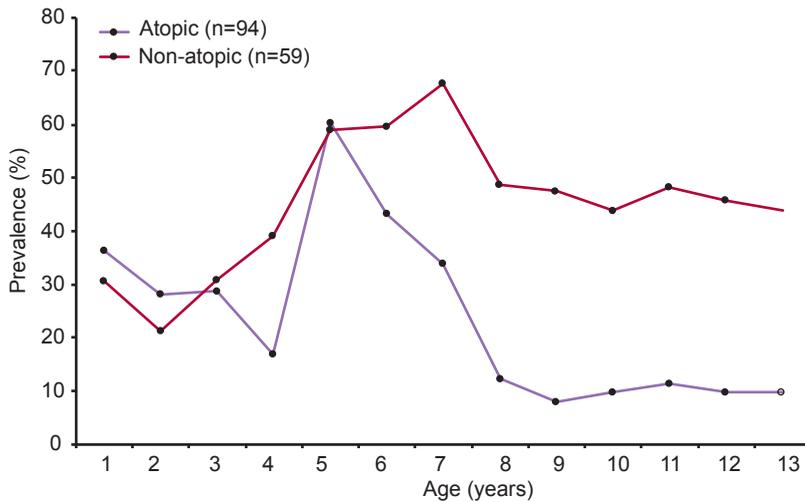


Figura 1 Prevalência de chiado vigente desde o nascimento até os 13 anos, em crianças com qualquer episódio de chiado à idade escolar (5 a 7 anos), estratificadas por atopia. (Reimpresso a partir de *The Lancet*, 368, Illi S, von Mutius E, Lau S, et al, *Perennial allergen sensitisation early in life and chronic asthma in children: a birth cohort study*, 763-770, Copyright 2006, com permissão da Elsevier.)

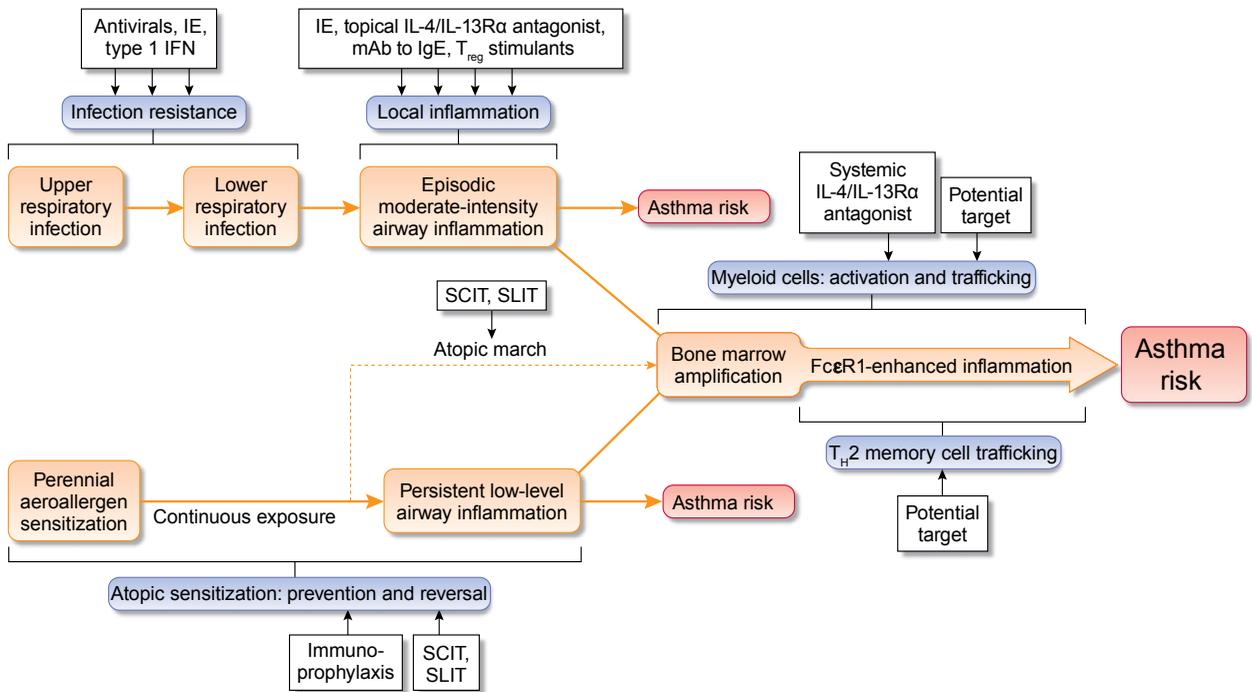


Figura 2 Estratégias para o tratamento e prevenção da asma. (Reimpresso com a permissão de Macmillan Publishers Ltd: *Nat Med*, Holt PG, Sly PD, *Viral infections and atopy in asthma pathogenesis: new rationales for asthma prevention and treatment*, 18, 726- 735, copyright 2012.)

- Holt PG, Sly PD. Viral infections and atopy in asthma pathogenesis: new rationales for asthma prevention and treatment. *Nat Med* 2012;18:726-735.
- Illi S, von Mutius E, Lau S, Niggemann B, Grüber C, Wahn U, et al. Perennial allergen sensitisation early in life and chronic asthma in children: a birth cohort study. *Lancet* 2006;368:763-770.
- Lau S, Illi S, Sommerfeld C, Niggemann B, Bergmann R, von Mutius E, et al. Early exposure to house-dust mite and cat allergens and development of childhood asthma: a cohort study. Multicentre Allergy Study Group. *Lancet* 2000;356:1392-1397.
- Wahn U, Lau S, Bergmann R, Kulig M, Forster J, Bergmann K, et al. Indoor allergen exposure is a risk factor for sensitization during the first three years of life. *J Allergy Clin Immunol* 1997;99:763-769.

7

GENÉTICA DA ASMA

Roger Lauener

*Children's Hospital of Eastern Switzerland
St. Gallen, Suíça*

HEREDITARIEDADE DA ASMA

Filhos de mães com asma têm razão de chances (OR, odds ratio) de aproximadamente 3 de ter asma. A influência dos pais é ligeiramente menor, mas ainda é considerável (OR de 2,5), de acordo com uma metanálise que agregou dados de 33 estudos. Há menos dados para a asma de início adulto, mas os resultados apontam para a mesma direção. Assim, os fatores hereditários têm um papel claro no desenvolvimento da asma.

Durante as duas últimas décadas, a pesquisa sobre asma identificou um número impressionante de peças de um quebra-cabeça: muitos genes, interações gênicas, interações gene-ambiente e modificações epigenéticas. O próximo desafio é montar o quebra-cabeça para ver o panorama como um todo.

GENES ASSOCIADOS À ASMA

Nos primeiros tempos do estudo da genética da asma, a esperança era encontrar um único gene que explicasse a asma. Nesse ínterim, usando-se abordagens de genes candidatos e estudos de ligação seguidos de clonagem posicional, muitos genes foram associados à asma; em 2008, mais de 30 genes candidatos foram listados. Na última década, usando-se sequenciamento completo do genoma, muitos outros genes

MENSAGENS IMPORTANTES

- A definição precisa do fenótipo clínico e do endotipo biológico é necessária como base para investigações genéticas
- A asma é uma doença poligênica com muitos genes envolvidos em diferentes mecanismos biológicos
- A identificação dos genes responsáveis pelas diferenças individuais da resposta à asma é essencial para melhorar os desfechos do tratamento
- Interações gênicas: genes diferentes interagem entre si na patogênese da asma. Embora o efeito de um único polimorfismo possa ser moderado, o efeito combinado de diferentes genes pode ser considerável
- Interações gene-ambiente: os genes interagem com as exposições ambientais na determinação do risco de asma
- Os mecanismos epigenéticos tendem a desempenhar um papel no desenvolvimento da asma e podem ser ativados por exposição ambiental

nes foram adicionados à lista, que continua crescendo.

A asma é uma doença complexa, com vários fenótipos clínicos e diferentes endotipos, como definem vários mecanismos biológicos que, por sua vez, envolvem diferentes genes. Por exemplo, descreveu-se que o STAT6, o gene que codifica o fator de transcrição de diferenciação de células Th2, é associado aos níveis séricos de IgE total. A atopia é um componente da asma, no entanto, não é necessária nem suficiente para explicar a doença;

assim, variantes distintas do gene STAT6 explicam apenas uma parte da base genética da asma. Os polimorfismos do gene ADAM33 (membro da família do gene da desintegrina e da metaloproteínase), a título de mais um exemplo, são associados à redução da função pulmonar e relacionados com outra faceta da patogênese da asma.

Os genes que foram associados à asma podem ser agrupados segundo diferentes critérios. March et al. propuseram várias categorias funcionais (Tabela 1).

TABELA 1

Categorias funcionais de genes associados à asma

Respostas mediadas por células Th2	GATA3	TBX21
	IL-4	IL-4RA
	STAT6	IL-12B
	IL-13	FcεR1
Inflamação	IL-18	IL-18R1
	TNFα	
	Leucotrieno C4 sintetase	ALOX-5
Sensoriamento ambiental, receptores imunes inatos para micróbios	CD14	TRL-2
	TLR-4	TLR-6
	TLR-10	NOD1/CARD4
	Genes HLA de classe II	
Remodelação das vias aéreas	ADAM33	COL6A5
	DPP10	GPRA
Broncoconstrição	CHRNA3/5 NOS1	PDE4D
Disfunção da barreira epitelial	Filagrina (FLG)	DEFB1
	CC16	
	Quimiocinas CCL-5, 11, 24, 26	

FARMACOGENÉTICA DA ASMA

Digno de nota na genética da asma, a pesquisa também identificou genes responsáveis por diferenças individuais em resposta ao tratamento. Os polimorfismos no gene que codifica o receptor β2-adrenérgico foram implicados na resposta variável ao tratamento com agentes agonistas dos receptores β2-adrenérgicos. Outros genes como CRHR1 (receptor de hormônio liberador de corticotrofina 1) ou GLCCI1 (gene da transcrição induzida por glicocorticoides 1) foram sugeridos para modificar as respostas aos corticosteroides. Essas observações devem preparar o caminho para o tratamento personalizado da asma, mas ainda precisam ser confirmadas.

INTERAÇÕES GÊNICAS

Em um determinado paciente, não é apenas um gene que determinará se ele terá asma ou não. Mais exatamente, as variantes de genes distintos interagem, ampliando ou atenuando os efeitos do outro sobre o desenvolvimento da doença. Como exemplo, para os participantes de um grande estudo alemão de coor-

te de nascimento, o efeito dos polimorfismos de IL-4, IL-13, IL-4RA e STAT 6 têm, cada um, efeito moderado sobre o risco de as crianças terem asma. Contudo, quando combinados, o risco de asma aumenta 16,8 vezes. Esse exemplo ilustra o efeito da interação de genes envolvidos em um aspecto da patogênese da asma, como a regulação das respostas mediadas por células Th2. Existem, porém, muitos outros processos biológicos envolvidos no desenvolvimento da asma, como respostas inflamatórias ou função da barreira epitelial, e as variantes em cada um dos genes envolvidos nesses processos, provavelmente venham a interagir com outros genes que levem à doença ou protejam contra ela.

INTERAÇÕES GENE-AMBIENTE

Estudos diferentes descreveram resultados distintos para alguns genes de risco de asma ou protetores contra a doença. Uma explicação é que o efeito de uma variante genérica pode depender de exposições ambientais e vice-versa. Exemplos bem estudados desse fato são os

efeitos dos polimorfismos sobre o receptor CD14 de endotoxinas ou sobre os genes TLR2, que dependem da carga microbiana no ambiente. Ao avaliar o efeito de um gene sobre o desenvolvimento da asma, sempre é necessário considerar exposições ambientais com potencial de interação.

EPIGENÉTICA

The effect of environmental exposures has been shown to have long-lasting effects on immune responses related to allergic disease, and even prenatal exposures have the potential to modify the development of atopic diseases during childhood. Recent data suggest that epigenetic mechanisms such as modifications in methylation of different genes might explain such observations.

PRINCIPAIS REFERÊNCIAS

1. Lim RH, Kobzik L, Dahl M. Risk for asthma in offspring of asthmatic mothers versus fathers: a meta-analysis. *PLoS One* 2010;5:e10134.
2. Ober C, Vercelli D. Gene-environment interactions in human disease: nuisance or opportunity? *Trends Genet* 2011;27:107-115.
3. Vercelli D. Discovering susceptibility genes for asthma and allergy. *Nat Rev Immunol* 2008;8:169-182.
4. March ME, Sleiman PM, Hakonarson H. Genetic polymorphisms and associated susceptibility to asthma. *Int J Gen Med* 2013;6:253-265.
5. Roduit C, Wohlgensinger J, Frei R, Bitter S, Bieli C, Loeliger S, et al. Prenatal animal contact and gene expression of innate immunity receptors at birth are associated with atopic dermatitis. *J Allergy Clin Immunol* 2011;127:179-185.
6. Michel S, Busato F, Genuneit J, Pekkanen J, Dalphin JC, Riedler J, et al. Farm exposure and time trends in early childhood may influence DNA methylation in genes related to asthma and allergy. *Allergy* 2013;68:355-364.

8

FARMACOGENÉTICA DA ASMA

Scott T. Weiss

*Harvard Medical School
Boston, EUA*

Kelan Tantisira

Farmacogenética é o estudo do papel dos determinantes genéticos na resposta interindividual variável aos medicamentos (Figura 1). Foram descritos numerosos exemplos de diferenças hereditárias na farmacocinética (distribuição e metabolismo do medicamento) entre os indivíduos, as quais resultaram em resposta clínica variada à medicação. Outros mecanismos subjacentes à resposta genética à medicação incluem alterações da farmacodinâmica (mudança do alvo do medicamento), associações idiossincráticas (efeitos colaterais acidentais em indivíduos predispostos) e predisposição genética à doença para a qual o tratamento deve ser prescrito. As duas principais categorias de medicação para asma são, em geral, denominadas “medicamentos de alívio”, cujo alvo é a broncoconstrição aguda e os “medicamentos de controle”, que reduzem a gravidade da inflamação das vias aéreas e a frequência da obstrução. Os principais medicamentos de alívio são os agentes β 2-agonistas de rápida ação (por exemplo, albuterol, metaproterenol, pirbuterol, levalbuterol, salbutamol, fenoterol, terbutalino), que também são chamados de broncodilatadores, uma vez que relaxam o músculo liso bronquial ao ativarem os receptores adrenérgicos β 2. Esse é o tratamento de escolha para a asma leve intermitente. Para a asma leve persistente,

moderada e grave, o tratamento de alívio é, em geral, combinado com um tratamento de controle, como corticosteroides inalatórios (ICS) e modificadores de leucotrieno. Os ICS (por exemplo, budesonida, beclometasona, flunisolida, fluticasona e mometasona) e os modificadores de leucotrieno (por exemplo, montelucaste e zileuton) têm como alvo o microambiente inflamatório das vias aéreas para reduzir a obstrução e a hiperresponsividade.

Estima-se que até metade dos pacientes asmáticos não responde ao com agentes β 2-agonistas, antagonistas do leucotrieno ou corticosteroides inalatórios (Figura

2), sugerindo um possível papel da farmacogenética na definição da resposta ao tratamento. Estudos em famílias e em gêmeos demonstraram que os níveis endógenos e a administração exógena de glicocorticoides, bem como a resposta broncodilatadora são hereditários e, portanto, de origem genética. A farmacogenética começou analisando os genes da via candidata e a resposta ao tratamento medicamentoso. Antes de 2004, as variantes genéticas de cinco genes foram associadas a resposta terapêutica alterada para quatro classes de medicação para asma: receptor adrenérgico β 2 (ADRB2) para a via agen-

MENSAGENS IMPORTANTES

- Farmacogenética é o estudo de como a hereditariedade influencia a resposta à medicação
- Existem três classes principais de medicamentos para o tratamento da asma: agonistas beta de curta ação, corticosteroides inalatórios e modificadores de leucotrieno
- Até metade do total de pacientes não responde a uma ou mais dessas classes de medicamento para asma, corroborando o papel da farmacogenética
- Os estudos familiares demonstraram um componente genético para a resposta aos corticosteroides e agentes beta agonistas
- Os estudos farmacogenéticos identificaram variantes genéticas associadas à resposta a cada classe de medicamento para asma
- O futuro da farmacogenética da asma reside na terapia personalizada para um determinado paciente

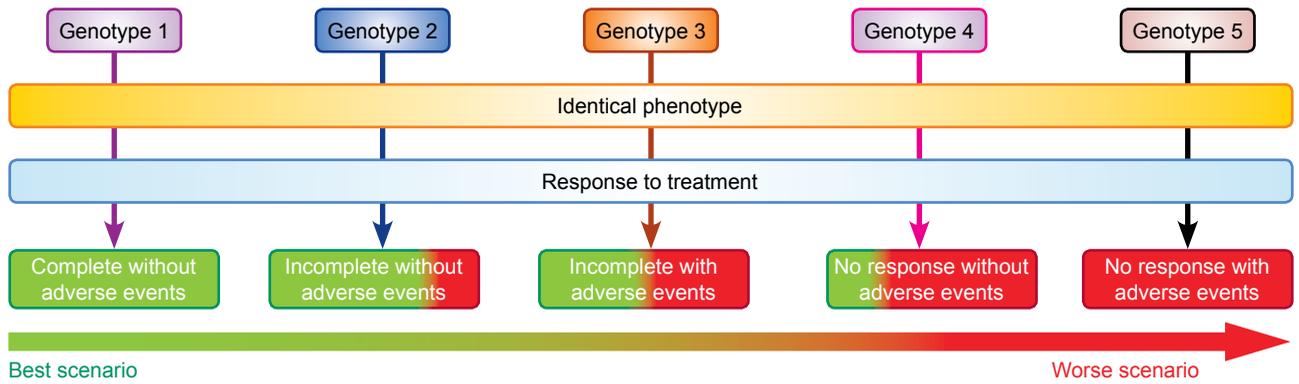


Figura 1 Farmacogenética é o estudo das influências genéticas sobre a resposta aos medicamentos. A meta universal da farmacogenética é a previsão personalizada de quem vai responder à medicação de modo seguro e eficaz.

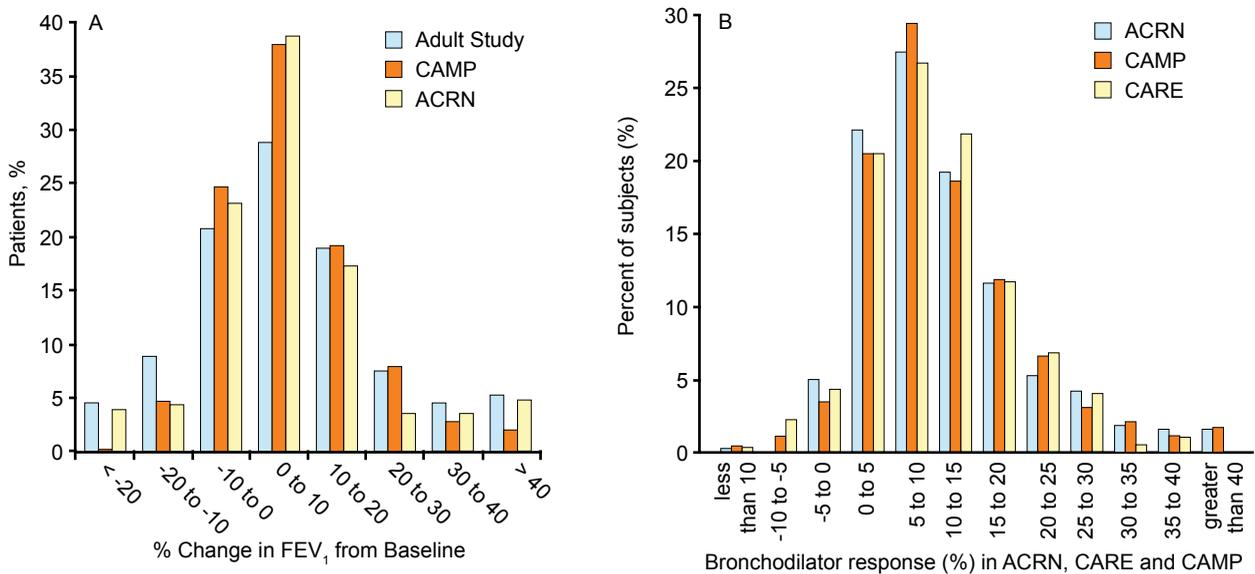


Figura 2 Resposta da população aos corticosteroides inalatórios (A) e a agentes beta-agonistas de curta ação (B). Para ambas as medicações, há uma grande variabilidade interindividual de resposta, que é uniforme entre diversas populações; os bons e maus respondedores podem ser imediatamente identificados. (Reproduzido de Tantisira KG, Lake S, Silverman ES, et al. Corticosteroid pharmacogenetics: association of sequence variants in CRHR1 with improved lung function in asthmatics treated with inhaled corticosteroids. *Hum Mol Genet* 2004;13:1353-1359 with permission from Oxford University Press; B reimpresso com a permission de Macmillan Publishers Ltd: *Pharmacogenomics Journal*, Tse SM, Tantisira K, Weiss ST. The pharmacogenetics and pharmacogenomics of asthma therapy. *Pharmacogenomics J* 2011;11:383-392, copyright 2011.)

SEÇÃO A - Asma da epidemiologia, fatores de risco e mecanismos a fenótipos e tratamento

te beta-agonista, 5-lipoxigenase (ALOX5) e leucotrieno C4 sintetase (LTC4S) para a via do leucotrieno, receptor tipo 1 de fator liberador de corticotrofina (CRHR1) para a via de esteroide e citocromo p450 1A2 (CYP1A2) para a via da metilxantina (por exemplo, teofilina, que não é mais a terapia de primeira linha para a asma). Desde 2004, outros novos genes candidatos replicados para vários fenótipos de resposta a

esteroides (STIP1, TBX21, DUSP1 e FCER2) (Figura 3) e fenótipos para resposta de beta-agonistas (AC9, CRHR2, ARG1 e GPCR5) foram publicados. Mais recentemente, os pesquisadores usaram estudos de associação genômica ampla (GWAS), nos quais os fenótipos de resposta a medicamentos são relacionados com polimorfismos de nucleotídeo único em todo o genoma, em uma abordagem genômica para

identificar novos genes. Tantisira e colaboradores usaram essa abordagem para identificar um polimorfismo funcional na região promotora de GLCCI1, com preditor de mudança da função pulmonar em resposta a corticosteroides inalatórios e conseguiram replicar esse achado em várias outras populações com asma (Figura 4). Dois outros genes GWAS farmacogenéticos da asma foram relatados: SPATS2L para

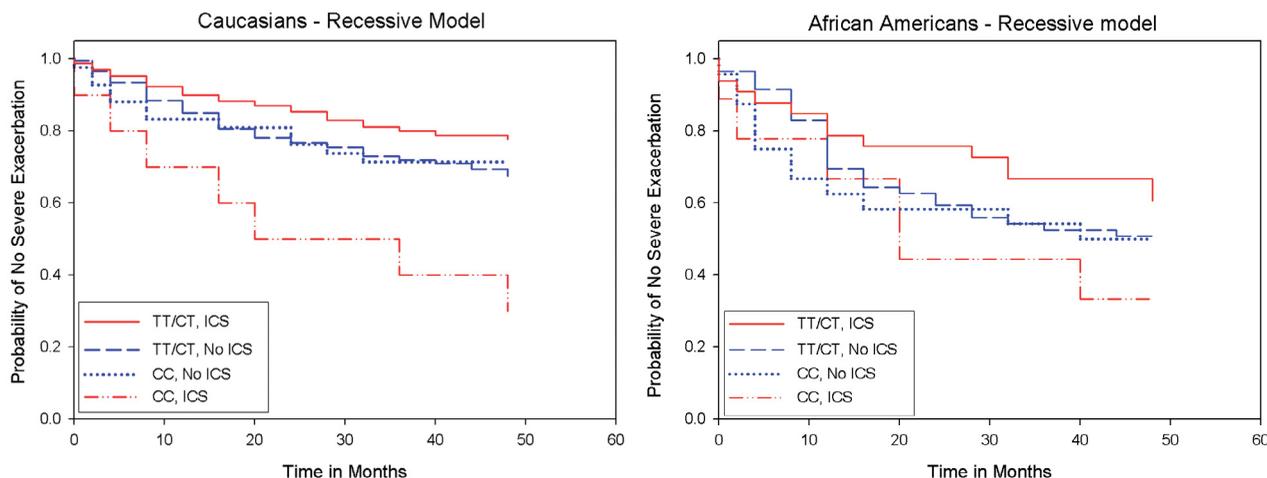


Figura 3 Associação de uma variante genética em FCεR2 (gene IgE de baixa afinidade) ao risco de exacerbações de asma subsequentes (atendimento em departamento de emergência ou hospitalizações) durante uso de corticosteroides inalatórios, que em geral, protegem contra exacerbações. A variante não tem efeito sobre os indivíduos que não tomam medicação. Contudo, tanto em caucasianos como em afro-descendentes, os indivíduos com duas cópias da variante genética no DNA tinham três a quatro vezes mais probabilidade de ter uma exacerbação em comparação com os que tinham zero a uma cópia da variante. (Reimpresso a partir de *J Allergy Clin Immunol*, 120/6, Tantisira KG, Silverman ES, Mariani TJ, et al, FCER2: a pharmacogenetic basis for severe exacerbations in children with asthma, 1285-1291, Copyright 2007, com permissão de Elsevier.)

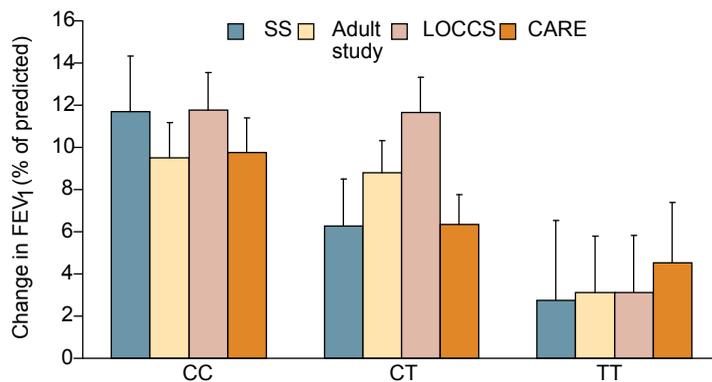


Figura 4 Associação de uma variante (rs37973, na qual o alelo C é comum e o alelo T é mais raro) no gene GLCCI1 com resposta de função pulmonar reduzida a corticosteroides inalatórios em quatro populações independentes. A variante foi identificada pelos testes de associação genômica ampla. (De *N Engl J Med*, Tantisira KG, Lasky-Su J, Harada M, et al, Genomewide association between GLCCI1 and response to glucocorticoid therapy in asthma, 365, 1173-83, Copyright© 2011 Massachusetts Medical Society. Reimpresso com a permissão de Massachusetts Medical Society.)

resposta aguda a beta-agonistas de curta ação e o gene T para resposta a corticosteroide inalatório. As tendências recentes no campo têm sido ajudar a identificação de genes individuais por GWAS para determinar variantes reguladoras pela abordagem de locus de traço quantitativo de expressão (eQTL) usando linhagens celulares humanas imortalizadas tratadas com o medicamento de interesse, bem como afastando-se de genes individuais para uma abordagem sistêmica de identificação de genes que interagem biologicamente com o auxílio de redes computacionais

destinadas a prever a resposta ao tratamento medicamentoso. A meta universal desses estudos é, por fim, identificar um conjunto de variantes genéticas que juntas permitirão personalizar a prescrição dos tratamentos de asma que evitem efeitos colaterais e otimizem a resposta terapêutica.

PRINCIPAIS REFERÊNCIAS

1. Weinshilboum R. Inheritance and drug response. *N Engl J Med* 2003;**348**:529-537.
2. Evans WE, McLeod HL. Pharmacogenomics--drug disposition, drug targets, and side effects. *N*

Engl J Med 2003;**348**:538-549.

3. Drazen JM, Silverman EK, Lee TH. Heterogeneity of therapeutic responses in asthma. *Br Med Bull* 2000;**56**:1054-1070.
4. Tse SM, Tantisira K, Weiss ST. The pharmacogenetics and pharmacogenomics of asthma therapy. *Pharmacogenomics J* 2011;**11**:383-392.
5. Tantisira KG, Lasky-Su J, Harada M, Murphy A, Litonjua AA, Himes BE, et al. Genomewide association between GLCCI1 and response to glucocorticoid therapy in asthma. *N Engl J Med* 2011;**365**:1173-1183.

9

A PATOGÊNESE DA ASMA

Mübeccel Akdis

*Swiss Institute of Allergy and Asthma Research
Davos, Suíça*

A inflamação alérgica pode levar a várias doenças, inclusive asma, rinoconjuntivite alérgica, anafilaxia, urticária e dermatite atópica, que são todas transtornos complexos, com diversas variantes de doença causadas por mecanismos celulares e moleculares subjacentes. Nosso entendimento dos mecanismos da asma está emergindo da análise direta de biópsias humanas, lavado broncoalveolar, muco, células de sangue periférico, soro, resposta clínica a medicamentos e agentes biológicos que têm como alvo um mecanismo molecular específico. O modelo de inflamação alérgica do pulmão em camundongos tem semelhanças com a inflamação humana por Th2 e eosinofílica, mas a medicação que suprime a inflamação alérgica nesse modelo falhou nos estudos clínicos com seres humanos. A inflamação asmática das vias aéreas por meio de infiltração de células e liberação de mediadores inflamatórios potentes e a remodelação da parede das vias aéreas representam a essência da patogênese da doença. A parede brônquica com asma apresenta resposta alterada de reparo de lesões, com secreção de fatores de crescimento que induzem remodelação durante inflamação crônica. A remodelação envolve quase todos os elementos da parede das vias aéreas e ocorre em toda a árvore brônquica. É

MENSAGENS IMPORTANTES

- A asma é uma doença heterogênea que consiste em diversos subgrupos patogênicos distintos com características celulares e moleculares diferentes
- A resposta imune tipo Th2 e a eosinofilia no sangue periférico e no pulmão representam um subgrupo constante e dominante
- Os mecanismos moleculares e celulares da asma não-Th2 são mal definidos
- A alergia e a IgE têm um papel na patogênese de maioria dos pacientes pediátricos e metade dos pacientes adultos
- A remodelação caracterizada pela hipertrofia do músculo liso, a hiperplasia de células caliciformes, o espessamento da membrana basal subepitelial e a angiogênese são a chave da função patogênica
- Estudos recentes demonstraram um papel essencial das junções oclusivas complacentes no epitélio bronquial e do epitélio permeável
- Os mediadores de pequenas moléculas, como leucotrienos, adenosina e ATP, que afetam a quimiotaxia celular, o relaxamento da musculatura lisa e a inflamação tecidual, também desempenham papéis

caracterizada pela hipertrofia do músculo liso, hiperplasia de células caliciformes, espessamento da membrana basal subepitelial e angiogênese. A remodelação das vias aéreas aumenta a espessura da parede das vias aéreas e leva à obstrução irreversível do fluxo de ar e à hiperresponsividade das vias aéreas, sendo associada ao aumento da gravidade da doença.

O recém-identificado leucócito inato efetor do tipo 2, o nuócito,

apresenta um elo perdido entre a resposta Th2 inata e adaptativa para o recrutamento de células T e eosinófilos. Durante a sensibilização inicial das vias aéreas por alérgenos, ocorre a diferenciação do linfócito Th2 a partir de células T naive, o que requer que a IL-4 ative os transdutores de sinal de fatores de transcrição e ativadores de transcrição 6 (STAT6) e de proteína 3 ligadora de GATA (GATA3). O muco induzido nas vias aéreas as-

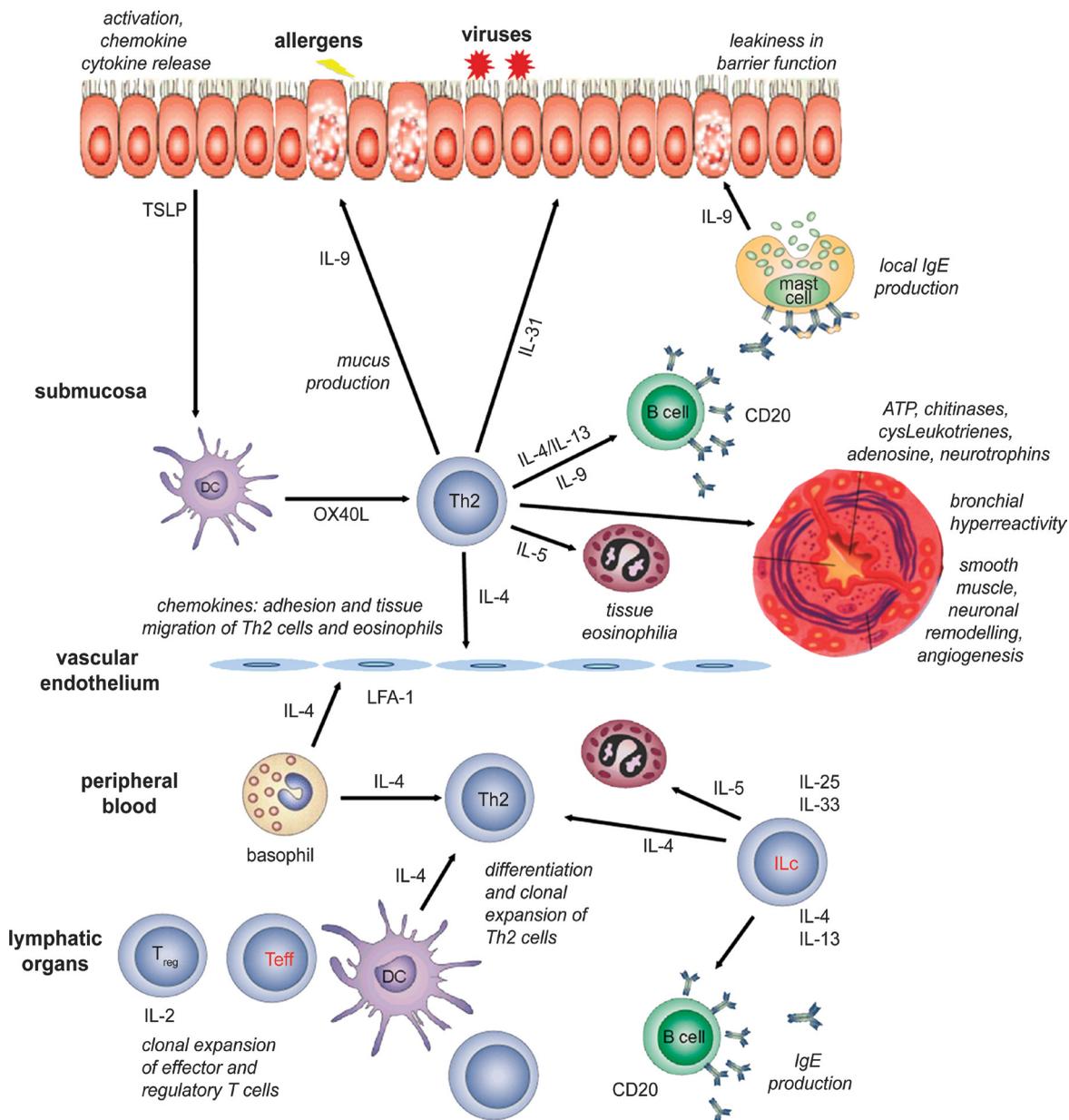


Figura 1 Mecanismos patogênicos na asma. Permeabilidade e ativação epiteliais e sua produção de citocinas e quimocinas pró-inflamatórias que induzem a inflamação e contribuem para a resposta de Th2: TNF- α , IL-13, TSLP, IL-31, IL-33. As células epiteliais altamente ativadas sofrem apoptose e eliminação. A migração celular e as quimocinas são agentes essenciais para o recrutamento de células inflamatórias, que é seguido pela sobrevivência e reativação de células inflamatórias migratórias e sua interação com células de tecidos residentes e outras células inflamatórias. As células linfoides inatas (ILC2) têm um papel na ativação e no recrutamento de células T e B e são fornecedoras precoces de citocinas Th2 e células T. O tipo Th2 de um ambiente imune é caracterizado por produção de IL-4, IL-5, IL-9, IL-13, IL-25 e IL-33 advindas de células Th2 e de células teciduais. A eosinofilia é induzida por IL-5, IL-25, IL-33. A produção local e sistêmica de IgE ocorre em pacientes alérgicos com envolvimento de IL-4 e IL-13. Outros subgrupos de células T efectoras, como as células Th9, Th17 e Th22 também têm papéis parciais na inflamação, na produção de muco e na cicatrização tecidual. Músculo liso, ativação de miofibroblastos e hiperreatividade bronquial estão relacionados com IL-4, IL-9, IL-13, IL-25 e IL-33. Várias quimocinas e moléculas da via do ácido araquidônico e outras pequenas moléculas desempenham papéis no recrutamento de células inflamatórias e na maior intensificação das cascatas inflamatórias. (Modificado de Papadopoulos NG, Agache I, Bavbek S, et al. Research needs in allergy: an EAACI position paper, in collaboration with EFA. Clin Transl Allergy. 2012;2:21)

máticas e o sangue periférico contêm maior número de células dendríticas plasmocitoides e mieloides, cujo número aumenta ainda mais com a provocação alérgica. As células dendríticas mieloides representam um subgrupo inflamatório de células dendríticas nos pulmões asmáticos, considerando que vários estudos mostraram um papel das células dendríticas plasmocitoides mais voltado para a resposta humoral, a supressão da inflamação pulmonar, assim como para a tolerância aos alérgenos. As citocinas Th2, como IL-4 e IL-13, desempenham um papel na síntese de IgE e IL-5, IL-25, e a IL-33 induz eosinofilia das vias aéreas em modelos de asma em animais. A expressão da IL-9 também tem aumento acentuado em resposta à provocação com alérgeno. Nos estudos que usaram a IL-9 de camundongos knockout transgênicos, a instilação direta da IL-9 nos pulmões e o bloqueio de anticorpos monoclonais, demonstrou-se que a IL-9 induz produção de muco, tanto por efeito direto sobre o epitélio das vias aéreas, quanto pela interação com a IL-13. As células Th17 são uma linhagem distinta de células T, que se sugere estarem envolvidas na asma e na insensibilidade aos corticosteroides. Em seres humanos, um subconjunto de células efectoras e de memória Th2 e Th17, que produzem citocinas Th17 e Th2 ao mesmo tempo, pode ser mais importante em comparação com células Th2 únicas. O papel das células T reguladoras na supressão da inflamação alérgica foi demonstrado na imunoterapia com alérgenos e em modelos de alta exposição a alérgenos, como os asmáticos que têm gatos. Recentemente, um subconjunto de células B reguladoras que secretam IL-10 juntou-se à família das células reguladoras que desempenham um papel na tolerância ao alérgeno e na produção de IgG 4.

A asma eosinofílica é um fenótipo distinto da asma, associado patologicamente ao espessamento da membrana basal e farmacologicamente à responsividade aos corticosteroides. Ao contrário, a asma neutrofílica inclui pacientes com doença grave e parece ser relativamente resistente aos corticosteroides. Os neutrófilos acumulam-se nas vias aéreas nas formas mais graves da asma e os neutrófilos estão associados ao estreitamento crônico das vias aéreas. Além disso, os neutrófilos são proeminentes durante as exacerbações agudas de asma grave, sugerindo papéis de iniciação e resolução das crises. O conhecimento atual sobre os mecanismos da neutrofilia na asma e as consequências clínicas da diminuição da neutrofilia das vias aéreas é muito limitado.

O epitélio asmático é intrinsecamente defeituoso em sua função de barreira física, com formação incompleta de junções oclusivas, facilitando, assim, a penetração de alérgenos inalados no tecido das vias aéreas. Em associação com esse defeito, uma proporção dos alérgenos relacionados com a asma tem propriedades biológicas intrínsecas que aumentam sua capacidade de penetrar na barreira epitelial e de ativar um sinal inflamatório nas células e em tecidos submucosos. Além dos alérgenos proteolíticos, outros estímulos ambientais, como vírus respiratórios e poluentes também rompem as junções oclusivas e prejudicam a função de barreira, além da ativação de toda a cascata inflamatória, levando ao desenvolvimento precoce e a exacerbações da asma. TSLP, IL-33 e IL-25 são geradas pelo epitélio das vias aéreas em resposta à ativação de receptores de reconhecimento de padrões, tais como receptores toll-like ou após lesão epitelial citotóxica. Essas três citocinas epiteliais têm o potencial de unir a imunidade inata e adaptativa para sustentar a respos-

ta de Th2 em direção a um estado mais crônico que é característico da asma. A pesquisa intensa na área é essencial para revelar totalmente as vias moleculares de inflamação e ligar a patogênese a fenótipos clínicos para encontrar tratamentos melhores.

PRINCIPAIS REFERÊNCIAS

1. Agache I, Akdis C, Jutel M, Virchow JC. Untangling asthma phenotypes and endotypes. *Allergy* 2012;**67**:835-846.
2. Holgate ST. The sentinel role of the airway epithelium in asthma pathogenesis. *Immunol Rev* 2011;**242**:205-219.
3. Akdis CA. Therapies for allergic inflammation: refining strategies to induce tolerance. *Nat Med* 2012;**18**:736-749.
4. Kast JI, Wanke K, Soyka MB, Wawrzyniak P, Akdis D, Kingo K, et al. The broad spectrum of interepithelial junctions in skin and lung. *J Allergy Clin Immunol* 2012;**130**:544-547.
5. Nembrini C, Marsland BJ, Kopf M. IL-17-producing T cells in lung immunity and inflammation. *J Allergy Clin Immunol* 2009;**123**:986-994.
6. Fahy JV. Eosinophilic and Neutrophilic Inflammation in Asthma. *Proceedings of the American Thoracic Society* 2009;**6**:256-259.
6. Fitzpatrick AM, Baena-Cagnani CE, Bacharier LB. Severe asthma in childhood: recent advances in phenotyping and pathogenesis. *Curr Opin Allergy Clin Immunol* 2012;**12**:193-201.
7. Meyer N, Christoph J, Makrinioti H, Indermitte P, Rhyner C, Soyka M, et al. Inhibition of angiogenesis by IL-32: possible role in asthma. *J Allergy Clin Immunol* 2012;**129**:964-973.
8. van de Veen W, Stanic B, Yaman G, Wawrzyniak M, Söllner S, Akdis DG. IgG4 production is confined to human IL-10-producing regulatory B cells that suppress antigen-specific immune responses. *J Allergy Clin Immunol* 2013;**131**:1204-1212.

10

MECANISMOS SUBJACENTES DA ASMA

Massimo Triggiani
University of Salerno
Itália

Marek Jutel
Wroclaw Medical
University, Polônia

Edward F. Knol
University Medical Center
Utrecht, Holanda

A asma é uma doença inflamatória crônica das vias aéreas que envolve múltiplos mecanismos fisiopatológicos, levando a crises recorrentes de estenose brônquica e a alterações estruturais dos brônquios (Figura 1). Na maioria dos pacientes, a causa primária da inflamação é a sensibilização por alérgenos aerotransportados, como polens, ácaros da poeira e pelos de animais. Nos indivíduos com predisposição genética, esses alérgenos são captados por células dendríticas das vias aéreas, processados e apresentados para os linfócitos T. Isso desencadeia a resposta imune das citocinas chamadas de tipo Th2, com produção de citocinas específicas como IL-4, IL-5, IL-13 pelos linfócitos T (Figura 2). As citocinas tipo Th2 promovem a formação de anticorpos específicos da classe IgE que subsequentemente se fixam à superfície de mastócitos e basófilos. Os mastócitos, que são muito abundantes nas vias aéreas, e os basófilos, que são recrutados na mucosa brônquica a partir do sangue ficam sujeitos a uma ativação rápida e maciça depois que os alérgenos inalados fazem ligação covalente com a IgE de sua superfície. A desgranulação dos mastócitos e basófilos resulta na liberação de mediadores muito potentes de broncoconstrição, como histamina, leucotrienos cisteínicos, prostaglandinas e fator ativador de

plaquetas (Figura 3). Minutos depois da inalação do alérgeno, esses mediadores induzem forte constrição das vias aéreas, geram edema em suas paredes e aumentam a produção de muco. Além dessas respostas agudas, as citocinas produzidas por linfócitos Th2 e mastócitos e basófilos induzem o recrutamento de eosinófilos do sangue para as vias aéreas. A infiltração de eosinófilos na mucosa bronquial é o atributo distintivo da asma alérgica e persiste mesmo quando os sintomas da doença não estão presentes. Embora esses mecanismos sejam considerados os primeiros da

asma alérgica na maioria dos asmáticos, alguns outros que promovem a inflamação das vias aéreas em subgrupos específicos de pacientes também são ativados.

As infecções virais ou bacterianas podem contribuir para o desenvolvimento da asma por meio da ativação de células da imunidade inata, como macrófagos ou células natural killer (NK). Os subtipos específicos de linfócitos T, a saber, Th1 e Th17, são cada vez mais reconhecidos na fase crônica da asma. As células Th17 são envolvidas principalmente na defesa contra agen-

MENSAGENS IMPORTANTES

- A asma caracteriza-se por inflamação crônica persistente e remodelação das vias aéreas
- A inflamação das vias aéreas é iniciada por uma resposta imune desregulada aos alérgenos inalados
- Diversas células inflamatórias efetoras contribuem para o desenvolvimento de asma, inclusive mastócitos, eosinófilos, basófilos, macrófagos, linfócitos T, assim como células epiteliais das vias aéreas e células de músculo liso
- Os mediadores produzidos por células inflamatórias induzem constrição aguda dos brônquios, edema das vias aéreas, maior produção de muco, além de danos epiteliais e proliferação de músculo liso
- A inflamação crônica e a remodelação estrutural das vias aéreas são responsáveis pela deterioração progressiva da função pulmonar

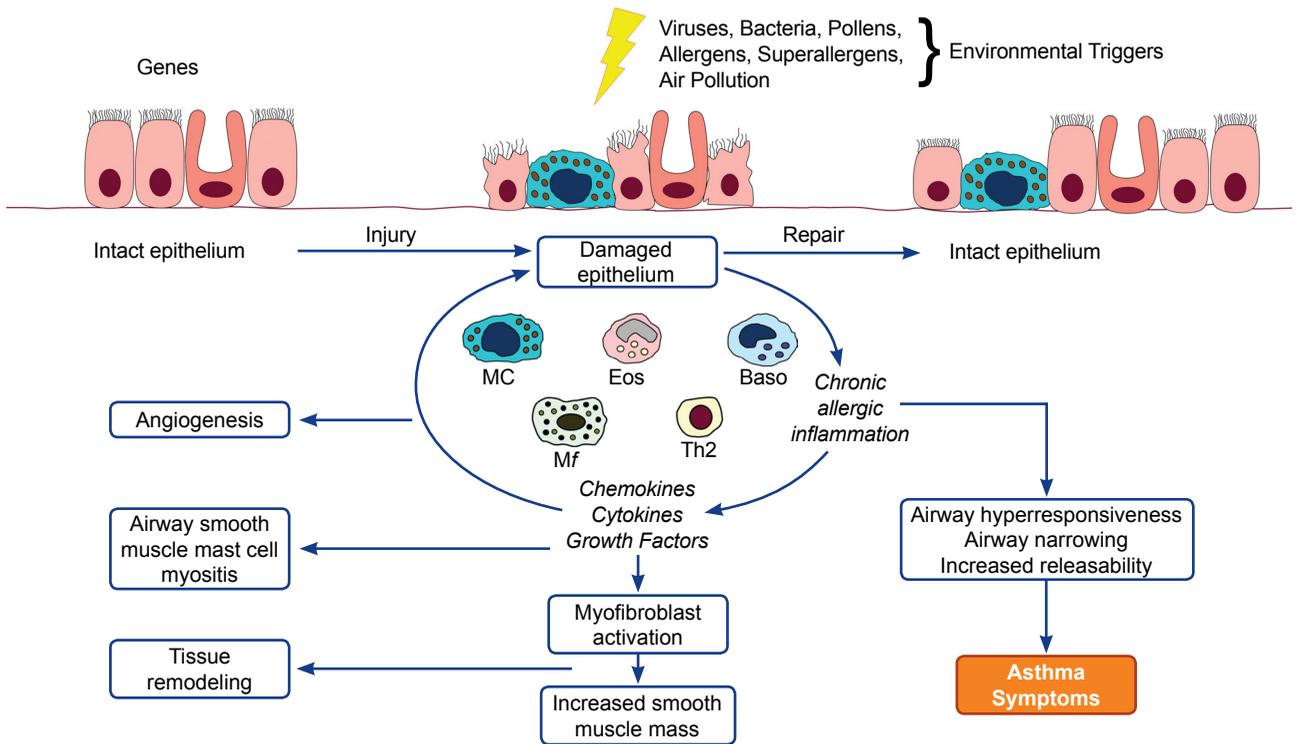


Figura 1 Mecanismos patogênicos na asma. Nos indivíduos com predisposição genética, os fatores ambientais, como alérgenos, infecções ou irritantes podem induzir dano epitelial que leva à resposta imune desregulada. Várias células, inclusive os linfócitos T (células Th2), mastócitos (MC), eosinófilos (Eos), basófilos (Baso) e macrófagos (Mf) são ativados nas vias aéreas de asmáticos e secretam mediadores responsáveis pela inflamação persistente, broncoconstrição e remodelação das vias aéreas.

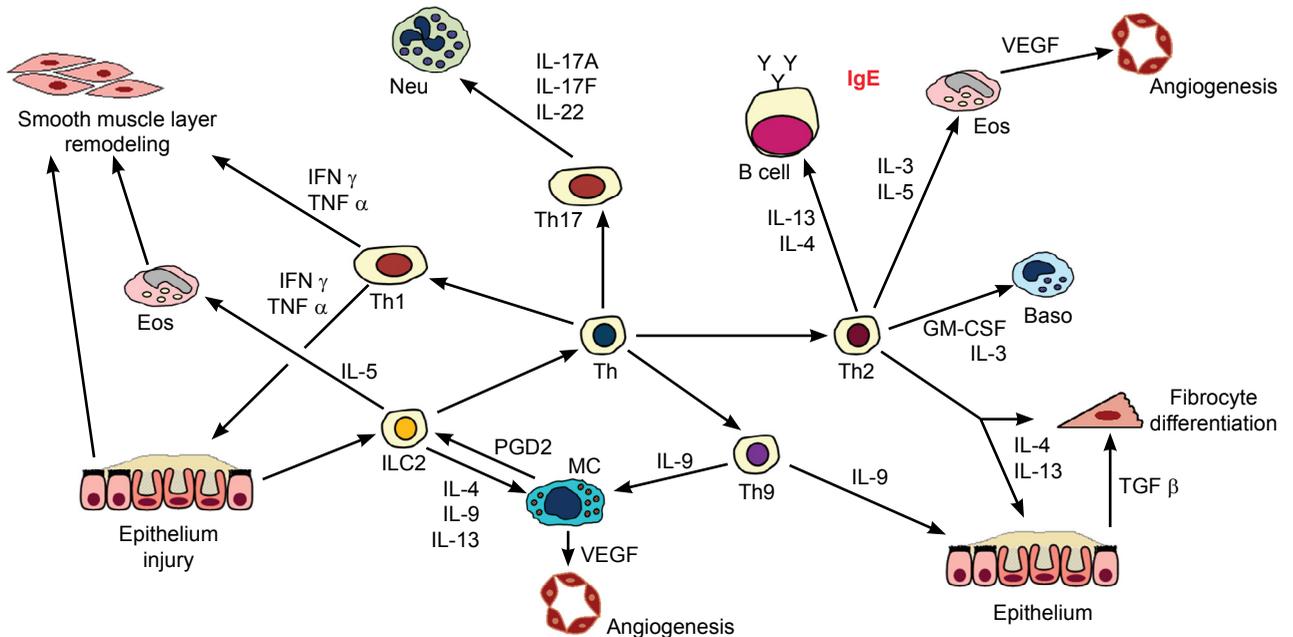


Figura 2 A complexa rede de resposta imune na asma. Os linfócitos T são os agentes chave na inflamação asmática, orquestrando a imunidade adaptativa e inata e desencadeando a remodelação estrutural das vias aéreas. IL-C2: células linfoides inatas tipo 2. (Adaptado de Al-Muhsen S, Johnson JR, Hamid Q. Remodeling in asthma. *J Allergy Clin Immunol* 2011;128:451-462).

SEÇÃO A - Asma da epidemiologia, fatores de risco e mecanismos a fenótipos e tratamento

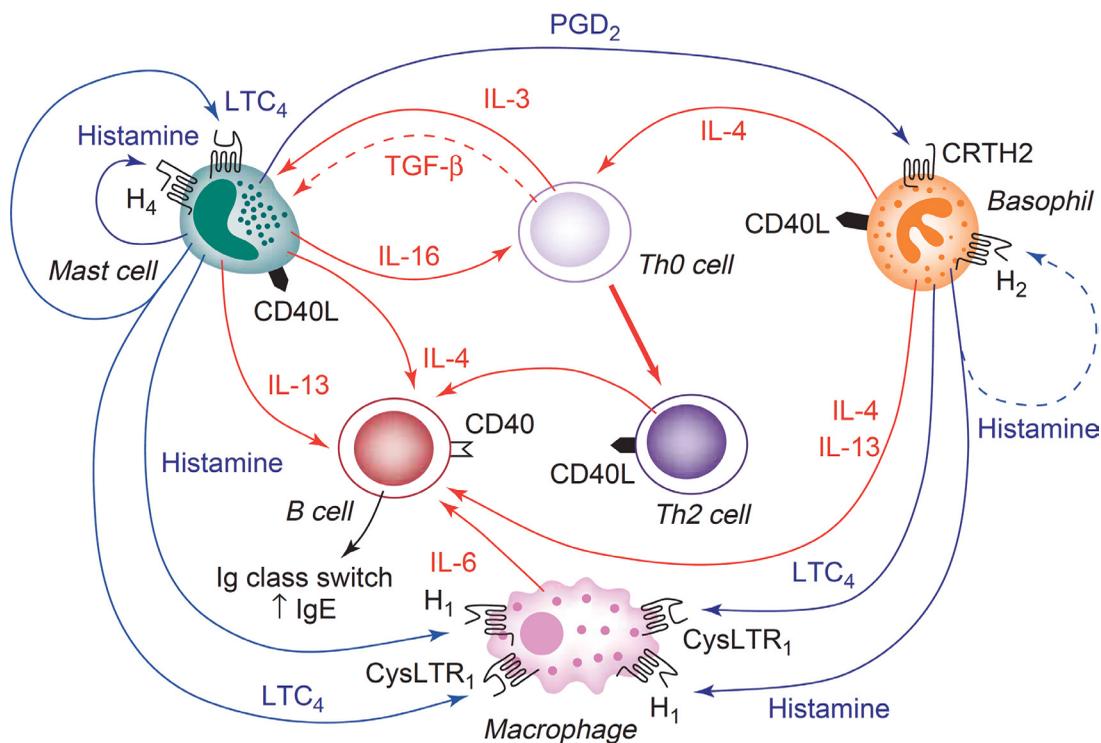


Figura 3 Central role of lung mast cells and basophils in bronchial asthma. (Reprinted from *Trends Immunol* 26/1, Marone G, Triggiani M, de Paulis A, Mast cells and basophils: friends as well as foes in bronchial asthma?, 25-31, Copyright 2005, with permission from Elsevier.)

tes infecciosos, mas também são ativadas nos pacientes asmáticos e produzem citocinas específicas que desencadeiam o recrutamento de neutrófilos para a mucosa brônquica nas formas graves da doença.

Além disso, o epitélio das vias aéreas não é importante só como barreira física, mas também podem responder como sinal do tipo inato liberando citocinas indutoras de Th2, como TSLP e citocinas pró-inflamatórias potentes, como TNF α . A lesão crônica do epitélio das vias aéreas resulta em aumento da permeabilidade dos antígenos inalatórios, assim como induz a reativação da unidade trófica epitélio-mesenquimatosa (EMTU) formada pelo epitélio e a bainha de fibroblastos subjacente. As células de músculo liso das vias aéreas parecem ser outro agente importante devido à expressão de numerosas células de aderência, receptores de

citocina e quimocina, assim como à liberação de citocinas no ambiente local.

A inflamação persistente das vias aéreas e a remodelação estrutural contínua são responsáveis pela hiperreatividade brônquial aos estímulos específicos (alérgenos) e não específicos (irritantes, histamina, metacolina). As principais características da remodelação na asma são aumento da espessura da membrana abaixo da superfície epitélio dos brônquios, crescimento de tamanho e número de glândulas mucosas, aumento na camada muscular dos brônquios e neoformação anormal de vasos sanguíneos. Todas essas alterações determinam aumento adicional da resistência das vias aéreas e contribuem para a piora da função pulmonar que pode ser observada na asma crônica.

PRINCIPAIS REFERÊNCIAS

1. Holgate ST. Innate and adaptive immune responses in asthma. *Nat Med* 2012;**18**:673-683.
2. Holgate ST. Pathogenesis of asthma. *Clin Exp Allergy* 2008;**38**:872-897.
3. Galli SJ, Tsai M. IgE and mast cells in allergic diseases. *Nat Med* 2012;**18**:693-704.
4. Agache I, Akdis C, Jutel M, Virchow JC. Untangling asthma phenotypes and endotypes. *Allergy* 2012;**67**:835-846.
5. Koziol-White CJ, Panettieri RA Jr. Airway smooth muscle and immunomodulation in acute exacerbations of air way disease. *Immunol Rev* 2011;**242**:178-185.
6. Marone G, Triggiani M, Genovese A, De Paulis A. Role of human mast cells and basophils in bronchial asthma. *Adv Immunol* 2005;**88**:97-160.

11

FENÓTIPOS E ENDOTIPOS: CONCEITOS EMERGENTES SOBRE A HETEROGENEIDADE DA ASMA

Sally Wenzel

*University of Pittsburgh
EUA*

A asma é definida como uma limitação reversível do fluxo de ar (ou hiperrresponsividade brônquica) associada a um espectro de sintomas clínicos. Contudo, cada vez mais se reconhece que as vias patobiológicas que levam a essa integração de alterações clínicas e fisiológicas são heterogêneas. Embora esse conceito de heterogeneidade da asma esteja presente há anos, o aumento de amostras patológicas (particularmente genômicas), o uso de abordagens de agrupamento estatisticamente imparciais e o surgimento de terapias direcionadas baseadas em moléculas têm ampliado o conceito rapidamente. O reconhecimento da existência de fenótipos de asma é inerente a essas abordagens. Um fenótipo é definido como as características de um paciente, as quais resultam de um antecedente genético com influências ambientais (Figura 1). Exemplos incluem asma alérgica de início precoce e asma relacionada com obesidade. No entanto, agora estão sendo envidados esforços para identificar os endotipos da asma. Um “endotipo” é, em geral, definido como a integração de um processo patobiológico subjacente identificável específico, cuja inibição contribui decisivamente para as características clínicas elementares. Embora ainda não haja critérios descritos amplamente consensuais sobre os endotipos, já há progresso.

MENSAGENS IMPORTANTES

- A asma é uma “doença” heterogênea que consiste em diversos subgrupos
- O fenótipo é identificado pela integração de características provenientes da interação dos genes do paciente com o ambiente
- Os fenótipos moleculares incorporam características patobiológicas e biomarcadores
- O endotipo só pode ser completamente definido quando a inibição de uma via molecular específica leva à melhora dos desfechos clínicos
- Os fenótipos moleculares Th2 que estão começando a ser identificados abrangem características clínicas uniformes, biomarcadores e até vias moleculares específicas
- Os fenótipos não Th2 de asma ainda são mal definidos

A fenotipagem começou a se aproximar da endotipagem com a observação de que apenas uma parte da “asma clínica” estava associada a um processo imunoinflamatório subjacente do tipo Th2. Esse fenótipo molecular “tipo Th2” (eosinofílico) está presente em cerca de 50% das asma leve a grave em adultos. Esse “fenótipo molecular” Th2 abrange alguns pacientes, não todos, com “asma alérgica” tradicional, assim como alguns pacientes com asma induzida pelo exercício. O que é importante, é que isso também inclui um grupo com asma altamente eosinofílica de início adulto. Os pacientes com fenótipo molecular tipo Th2 têm uma faixa de sensibilidade aos

corticosteroides (CS), o que confirma a heterogeneidade geral, mesmo desse fenótipo definido molecularmente. Os biomarcadores, inclusive os eosinófilos sanguíneos, a periostina e o óxido nítrico (NO) exalado podem ser usados para identificar o fenótipo tipo Th2. De fato, o uso dos biomarcadores tipo Th2 aumenta a capacidade de identificar os respondedores às terapias direcionadas a Th2 e melhora os desfechos. Porém, as respostas ainda variam, mesmo nos pacientes de tipo Th2. Assim, é provável que alguns dos fenótipos moleculares tipo Th2 (em última análise, endotipos) venham a responder melhor à terapia direcionada às interleucinas- (IL) 4/13, enquan-

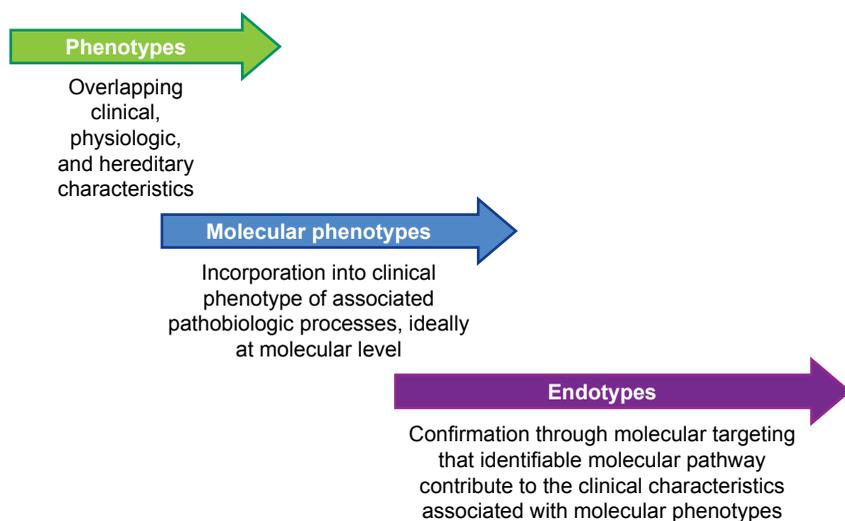


Figura 1 Progressão dos fenótipos para endotipos.

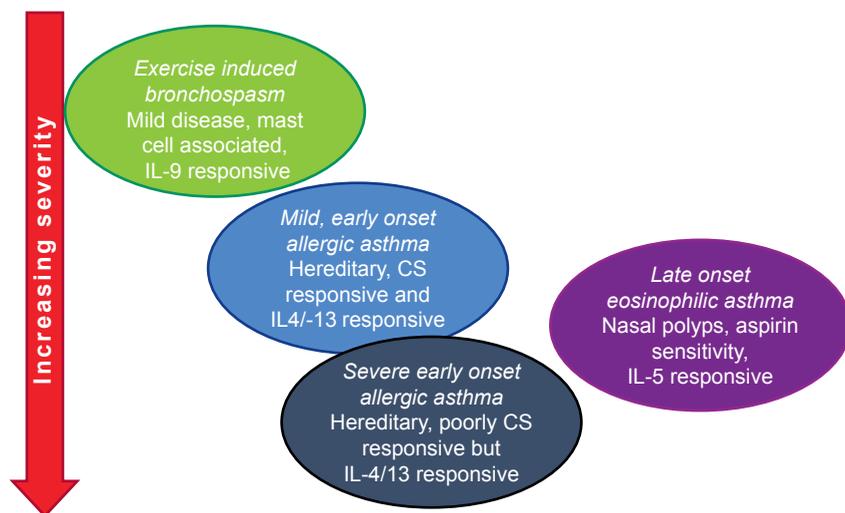


Figura 2 Possíveis endotipos associados a Th2.

to outro grupo responderá melhor à terapia direcionada à IL-5 (Figura 2). Os estudos que relacionam essas terapias moleculares direcionadas a melhoras de características específicas, patobiologia e biomarcadores, por fim, identificarão os endotipos da asma.

O outro amplo fenótipo de asma inclui pacientes que não apresentam evidência de inflamação Th2. Essa asma “não Th2” associada, em geral, é definida pela ausência de biomarcadores relacionados com a asma tipo Th2 e consiste em mistu-

ra mal definida de asma associada a obesidade, asma neutrofílica, asma paucigranulocítica e associada ao tabagismo, todas, geralmente, más respondedoras aos CS. Esses pacientes podem ter menor gravidade em geral, sendo que os estudos clínicos sugerem que a asma tipo Th2 tem maior probabilidade de exacerbação. Embora existam poucos estudos definitivos sobre o que está induzindo a asma não Th2, é provável que o estresse oxidativo neurogênico e as vias de imunidade inata ou adaptativa alternativas estejam

desempenhando um papel. Curiosamente, estudos recentes apoiam com veemência a presença de asma de início tardio e obesidade, que não apresenta processos imunológicos tipo Th2 e que pode ser identificada pelas alterações do inibidor natural da NO sintetase induzível, a dimetilarginina assimétrica no sangue. Há estudos em andamento para determinar se as intervenções nessa via virão a melhorar os desfechos clínicos da asma. Estudos futuros, que integram dados clínicos e moleculares, em especial quando realizados com intervenção direcionada em grande número de pacientes, aprimorarão muito nossa habilidade de definir fenótipos e mesmo endotipos de asma.

PRINCIPAIS REFERÊNCIAS

1. Corren J, Lemanske RF, Hanania NA, Korenblat PE, Parsey MV, Aronson JR, et al. Lebrikizumab treatment in adults with asthma. *N Engl J Med* 2011;**365**:1088-1098.
2. Haldar P, Brightling CE, Hargadon B, Gupta S, Monteiro W, Sousa A, et al. Mepolizumab and exacerbations of refractory eosinophilic asthma. *N Engl J Med* 2009;**360**:973-984.
3. Holguin F, Comhair SA, Hazen SL, Powers RW, Khatri SS, Bleeker ER, et al. An association between L-arginine/asymmetric dimethyl arginine balance, obesity, and the age of asthma onset phenotype. *Am J Respir Crit Care Med* 2013;**187**:153-159.
4. Wenzel SE. Asthma phenotypes: the evolution from clinical to molecular approaches. *Nat Med* 2012;**18**:716-725.
5. Woodruff PG, Modrek B, Choy DF, Jia G, Abbas AR, Ellwanger A, et al. T-helper type 2-driven inflammation defines major subphenotypes of asthma. *Am J Respir Crit Care Med* 2009;**180**:388-395.

12

FATORES DE RISCO AMBIENTAIS PARA ASMA

Isabella Annesi-Maesano

*National Institute of Health and Medical Research
Paris, França*

FATORES AMBIENTAIS COMO GATILHOS DOS SINTOMAS DA ASMA

Os poluentes intradomiciliares que podem desencadear sintomas de asma incluem aeroalérgenos biológicos (ácaros da poeira doméstica, baratas, pelos de animais, fungos, etc.), fumaça de cigarro ambiental (FCA), substâncias químicas irritantes e vapores e produtos liberados de dispositivos de combustão (Figura 1), sendo que a gravidade de sintomas varia com o grau de exposição. Até agora, há falta de dados controlados sobre o efeito de redução da exposição a alérgenos (ácaros da poeira doméstica) sobre a melhora dos testes de função pulmonar (TFP) e redução da inflamação e hiperresponsividade das vias aéreas. A prevenção bem-sucedida de alérgenos requer uma abordagem abrangente, que inclui educação, limpeza regular e uso de barreiras físicas, medidas que representam um grande problema para as classes sociais desfavorecidas.

Os poluentes externos típicos que podem desencadear a asma são pólen, esporos de fungos e poluentes atmosféricos (Figura 1). Nas últimas décadas, os altos níveis de poluentes químicos externos têm sido associados a aumentos da morbidade e mortalidade da asma a curto prazo. Outros poluentes atmosféricos perigosos, bem como as liberações

MENSAGENS IMPORTANTES

- A exposição a alérgenos intradomiciliares ou externos contribui para o desenvolvimento, agravamentos e exacerbações da asma
- Os efeitos irritantes da fumaça de cigarro ambiental e outros poluentes do ar intradomiciliares e externos contribuem expressivamente para a morbidade da asma
- As alterações do clima e as condições climáticas extremas afetam a asma direta ou indiretamente

industriais de compostos orgânicos voláteis, os isocianatos, têm demonstrado causar e desencadear a asma. É importante observar que a maioria dos estudos fornece evidências de que outros fatores precipitantes, como os vírus, podem aumentar o risco de exacerbações da asma por meio de interações com alérgenos. No geral, evitar os alérgenos e irritantes ambientais deve ser uma das metas primárias da boa conduta na asma. Além disso, os clínicos devem estar alertas quanto aos poluentes atmosféricos que podem afetar pacientes com asma.

As condições e mudanças climáticas extremas também podem ser um fator desencadeante da asma em certas pessoas. Frio, calor, umidade e pressão atmosférica extremos, grandes temporais e ventos fortes podem desencadear sintomas de

asma em algumas pessoas (Figuras 1 e 2). Além disso, os fatores climáticos influenciam os padrões de vento, a quantidade e a intensidade de precipitações e a temperatura e, conseqüentemente, a gravidade e a frequência dos episódios de poluição atmosférica. Por fim, viver em áreas em que incêndios florestais são comuns durante o verão ou em que ocorrem inversões de temperatura durante os meses de inverno também pode desencadear sintomas de asma em decorrência da má qualidade do ar.

FATORES AMBIENTAIS E INÍCIO DA ASMA

A sensibilização a alérgenos intradomiciliares e a fungos e pólen externos é um fator de risco de desenvolvimento de asma alérgica. A poluição atmosférica urbana foi implicada como um dos fatores responsáveis pelo aumento drástico da incidência



Figura 1 Gatilhos ambientais da asma. (De <http://www.astmalergic.ro/images/triggers.jpg>, acessado em 20 de maio de 2013.)

de asma nos últimos anos. Com relação ao início da asma, as evidências de causalidade cresceram muito, mas ainda é difícil distinguir a asma alérgica da não alérgica. Os estudos mostraram que as crianças que vivem próximo de tráfego pesado têm taxas significativamente mais altas de chiado e asma diagnóstica-

da. Os indivíduos alérgicos têm risco mais alto com relação aos efeitos de substâncias químicas. O efeito parece ser modificado por coexposições a alérgenos e também por variantes genéticas, particularmente as com resposta moderada ao estresse oxidativo.

As variações climáticas podem afetar a prevalência da asma por meio de um efeito sobre os aeroalérgenos e poluentes atmosféricos químicos. Qualquer mudança a longo prazo afeta a produção de pólen e esporos e outros eventos fenológicos e, ao mesmo tempo, afeta vários processos aerobiológicos (emissão,

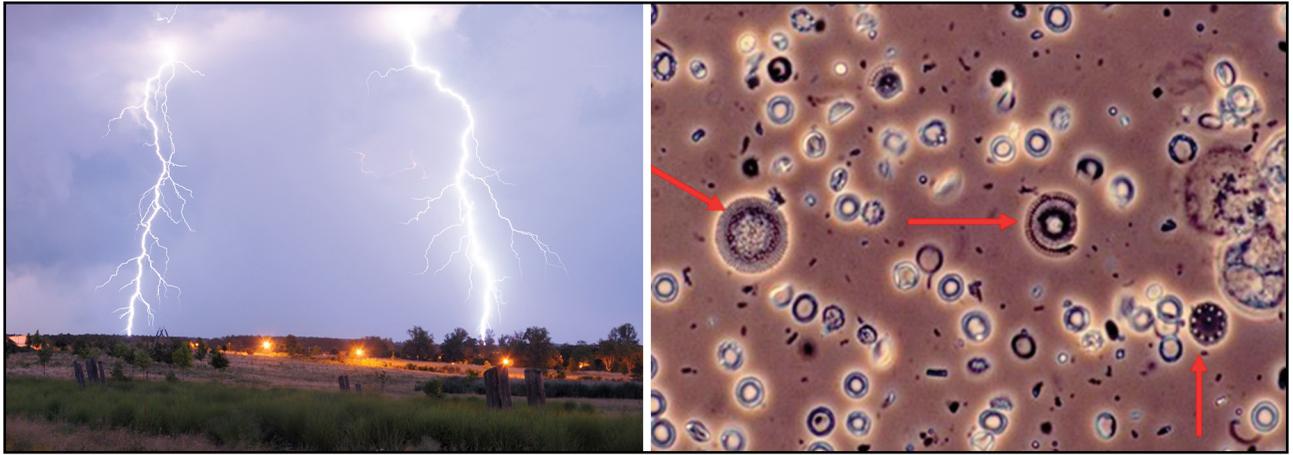


Figura 2 Temporal (esquerda) e imagem de pólen de gramíneas ao microscópio (direita). A umidade do ar na fase inicial de um temporal faz com que os grânulos do pólen no ar se rompam em partículas pequenas o suficiente para serem inspiradas profundamente até as vias aéreas menores do interior dos pulmões. Nesse local, eles podem irritar o revestimento e causar inflamação e produção de muco que obstrui o fluxo de ar, ocasionando crises de asma. (Pólen de gramíneas reproduzido com a permissão de NDT-Educational, em <http://www.ndteducational.org/images/artefatti28.jpg>, acessado em 20 de maio de 2013.)

dispersão e/ou transporte e deposição de aeroalérgenos). Além disso, a mudança climática pode afetar emissões antropogênicas (por exemplo, aumento da demanda de energia elétrica para refrigeração e aquecimento de ambientes) e induz aumento dos poluentes secundários (isto é, ozônio e matéria particulada), aumentando, assim, o risco de desenvolvimento de asma.

NECESSIDADES NÃO ATENDIDAS

Exceto para os aeroalérgenos claramente envolvidos na asma alérgica, a distinção entre os fenótipos de asma alérgica e não alérgica raramente foram feitos ao investigar fatores de risco ambiental da asma. Essa separação pode ser importante na conduta, tratamento e prevenção da asma.

Os programas educativos para profissionais de saúde e pacientes

muitas vezes não conseguem incorporar completamente o histórico ambiental e de exposição. Por exemplo, apesar de mais da metade dos pediatras pesquisados nos EUA atenderem pacientes com problemas de saúde relacionados a exposições ambientais, menos de um quinto são treinados para obter o histórico ambiental.

PRINCIPAIS REFERÊNCIAS

1. Hulin M, Simoni M, Viegli G, Annesi-Maesano I. Respiratory health and indoor air pollutants based on quantitative exposure assessments. *Eur Respir J* 2012;**40**:1033-1045.
2. Peden D, Reed CE. Environmental and occupational allergies. *J Allergy Clin Immunol* 2010;**125**:S150-160.
3. Craig TJ. Aeroallergen sensitization in asthma: prevalence and correlation with severity. *Allergy Asthma Proc* 2010;**31**:96-102.
4. Cecchi L, D'Amato G, Ayres JG, Galan C, Forastiere F, Forsberg B, et al. Projections of the effects of climate change on allergic asthma: the contribution of aerobiology. *Allergy* 2010;**65**:1073-1081.
5. Weinmayr G, Romeo E, De Sario M, Weiland SK, Forastiere F. Short-term effects of PM10 and NO2 on respiratory health among children with asthma or asthma-like symptoms: a systematic review and meta-analysis. *Environ Health Perspect* 2010;**118**:449-457.
6. Ayres JG, Forsberg B, Annesi-Maesano I, Dey R, Ebi KL, Helms PJ, et al. Climate change and respiratory disease: European Respiratory Society position statement. *Eur Respir J* 2009;**34**:295-302.
7. Salvi S. Pollution and allergic airways disease. *Curr Opin Allergy Clin Immunol* 2001;**1**:35-41.
8. Carlsten C, Melén E. Air pollution, genetics, and allergy: an update. *Curr Opin Allergy Clin Immunol* 2012;**12**:455-460.

13

RISCO DO ESTILO DE VIDA E FATORES PROTETORES DA ASMA

Erika von Mutius
Ludwig Maximilian University
Munique, Alemanha

A ocorrência de asma é altamente influenciada por fatores ambientais. Demonstrou-se que as populações com antecedentes genéticos muito semelhantes diferem quanto à prevalência de asma, dependendo da área de residência. Por exemplo, a asma infantil é quase inexistente nas áreas rurais da China, ao passo que em regiões a cerca de 200 km de distância, na capital, Pequim, a prevalência eleva-se para até 5%. Essa forte proteção também é verificada na República da Carélia, que foi dividida pela Cortina de Ferro depois da II Guerra Mundial, em uma parte finlandesa e outra parte russa. No lado russo, o estilo de vida foi mantido como antes, enquanto as pessoas do lado finlandês adotaram um estilo de vida mais ocidentalizado. A prevalência da asma na Carélia russa é muito baixa. Em contraste, as taxas de asma na Carélia finlandesa são cerca de 5,5 vezes mais altas (Figura 1). Nas regiões alpinas, observa-se proteção nas áreas rurais, isto é, entre crianças que crescem em fazendas tradicionais de gado leiteiro (Figura 2), em comparação com seus pares que vivem no mesmo vilarejo, mas não moram em fazendas. Tanto nos estudos da Carélia quanto nos estudos de fazendas, constatou-se que as exposições microbianas do ambiente explicam alguns desses efeitos protetores contra asma e atopia. A proteção não é mediada

só por um potente micróbio em particular, mas por um conjunto de exposições microbianas, inclusive a certas bactérias Gram-negativas e Gram-positivas e fungos (Figura 3). Parece importante que as crianças sejam expostas no início da vida, porque essa é a época em que as respostas imunológicas e os pulmões estão amadurecendo. O efeito das exposições nas fazendas tradicionais e nos ambientes da Carélia mantém-se até a idade adulta.

Por outro lado, o uso de antibióticos e antipiréticos ainda é objeto de debates. Algumas associações podem ser atribuídas à indicação. Em outras palavras, as pessoas com asma são mais propensas a usar antibióticos e antipiréticos por causa da doença do que esses medicamentos causem o aparecimento da doença. Não existe indicação de

que as vacinações possam aumentar o risco de asma.

No entanto, há outros fatores de risco significativos para a asma. O mais importante é o tabagismo ativo, em especial da gestante, que expõe o bebê in utero ou do adolescentes e adultos jovens. Não só aumenta o risco de asma, mas também a remissão que ocorre em uma proporção significativa de adolescentes com asma é comprometida pelo tabagismo ativo. O tabagismo passivo aumenta o risco de asma. A introdução da proibição de fumar na Escócia resultou em redução expressiva das taxas de internações por asma, o que corrobora essas medidas de saúde pública (Figura 4). A poluição provocada por carros e caminhões também tem sido implicada como fator de risco, em especial nas crianças com grande exposição, isto é, que vivem de

MENSAGENS IMPORTANTES

- A ocorrência de asma é altamente influenciada por fatores ambientais
- A exposição a micróbios do ambiente no início da vida pode explicar alguns dos efeitos protetores sobre a asma e a atopia
- Outros fatores de risco significativos de asma são tabagismo ativo e passivo, poluição, fungos e umidade intradomiciliares, ganho de peso ou obesidade
- A nutrição também pode ser uma fonte de fatores de risco ou de proteção

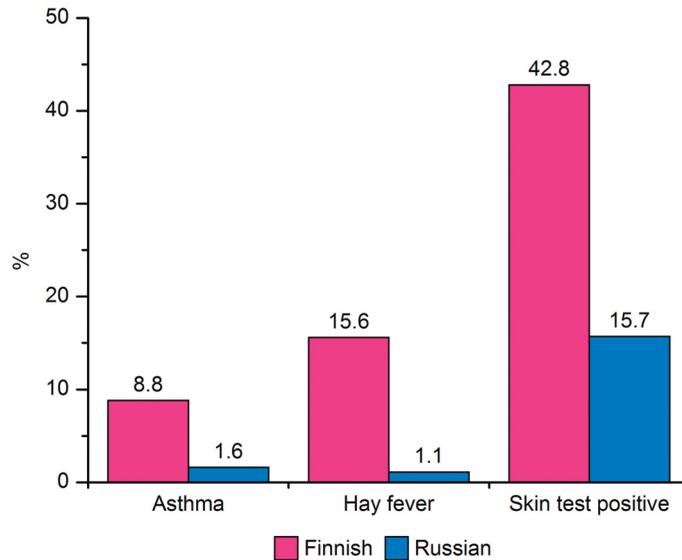


Figura 1 Prevalência de asma e atopia nas crianças de Carélia. (Dados de von Hertzen L, Mäkelä MJ, Petäys T, et al. Growing disparities in atopy between the Finns and the Russians: a comparison of 2 generations. *J Allergy Clin Immunol*. 2006;117:151-157.)



Figura 2 Ambiente protetor em fazenda tradicional.

100 a 500 metros de vias expressas movimentadas. Os fatores intradomiciliares também têm seu papel. Demonstrou-se que a maioria dos fungos e a umidade intradomiciliares aumentam o risco de asma. Ainda não se sabe quais fatores são responsáveis pelo risco associado aos danos causados pela umidade.

Os fatores do estilo de vida também são importantes. O ganho de peso e a obesidade têm sido relacionados com sintomas como os da asma e constatou-se que a perda de

peso reduz a intensidade dos sintomas em pacientes com asma. Assim sendo, a nutrição pode também ser uma fonte de fatores de risco, mas os dados coletados até agora não identificaram certos alimentos como especialmente causadores de asma.

PRINCIPAIS REFERÊNCIAS

1. Pakarinen J, Hyvärinen A, Salkinoja-Salonen M, Laitinen S, Nevalainen A, Mäkelä MJ, et al. Predominance of Gram-positive bacteria in house dust in the low-allergy risk Russian Karelia. *Environ Microbiol*

2008;10:3317-3325.

2. Ege MJ, Mayer M, Normand AC, Genuneit J, Cookson WO, Braun-Fahrlander C, et al. Exposure to environmental microorganisms and childhood asthma. *N Engl J Med* 2011;364:701-709.
3. Mackay D, Haw S, Ayres JG, Fischbacher C, Pell JP. Smoke-free legislation and hospitalizations for childhood asthma. *N Engl J Med* 2010;363:1139-1145.
4. Eder W, Ege MJ, von Mutius E. The asthma epidemic. *N Engl J Med* 2006;355:2226-2235.

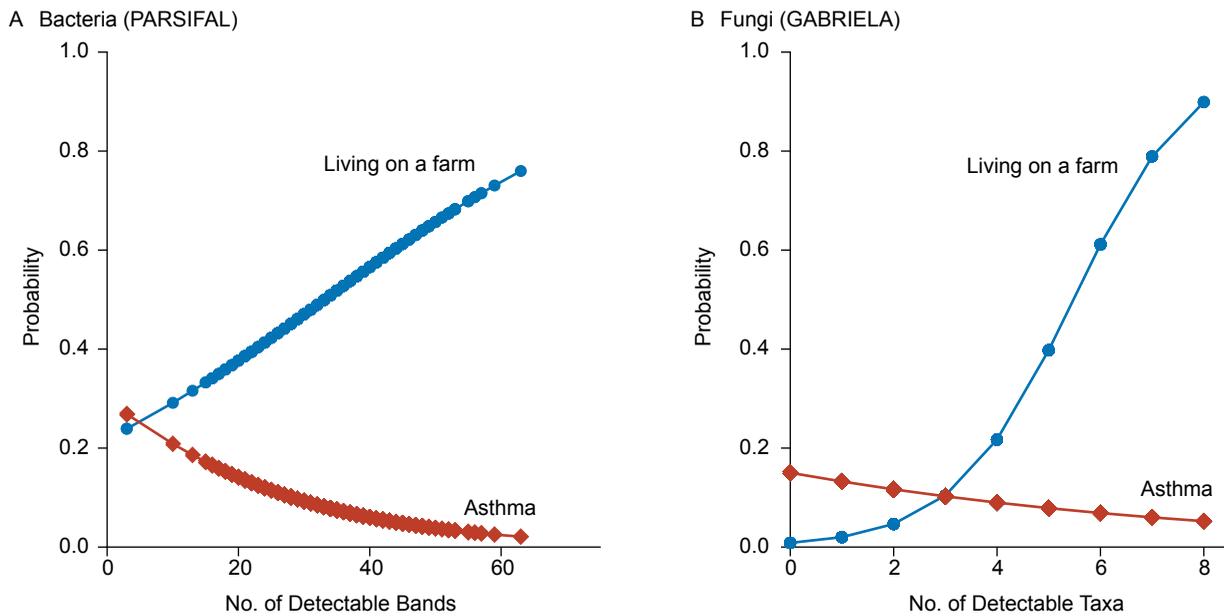


Figura 3 A diversidade de exposição microbiana é inversamente relacionada com a asma. (De *N Engl J Med*, Ege MJ, Mayer M, Normand, et al. *Exposure to environmental microorganisms and childhood asthma*, 364, 701-709 Copyright © 2011 Massachusetts Medical Society. Reimpresso com a permissão de Massachusetts Medical Society.)

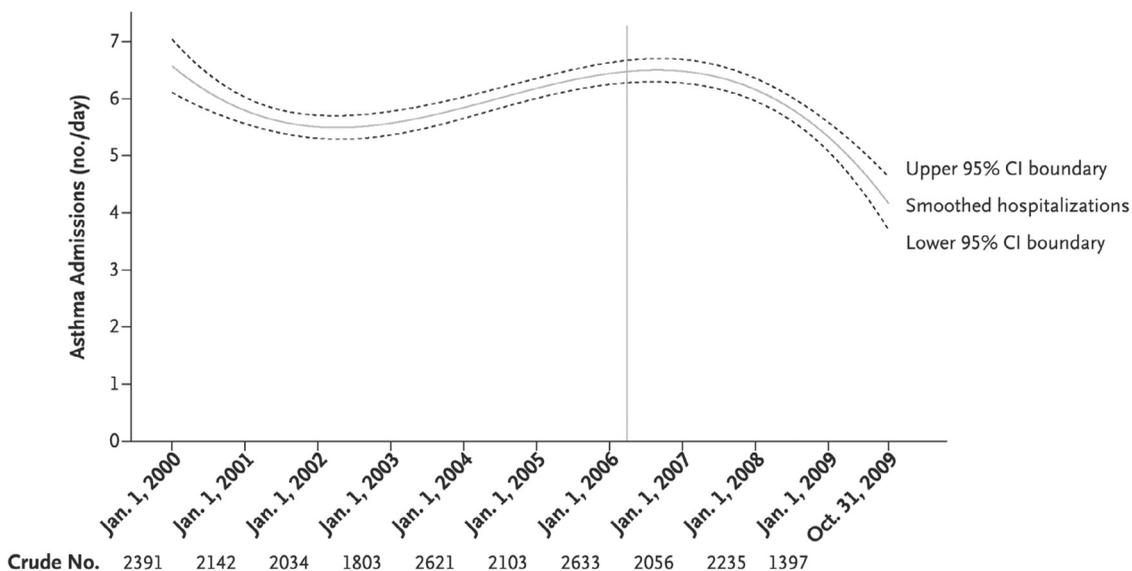


Figura 4 Redução das internações hospitalares depois da proibição do tabagismo na Escócia. (De *N Engl J Med*, Mackay D, Haw S, Ayres JG, et al. *Smoke-free legislation and hospitalizations for childhood asthma*, 363, 1139-1145 Copyright © 2010 Massachusetts Medical Society. Reimpresso com a permissão de Massachusetts Medical Society.)

14

INFECÇÕES E ASMA

Jürgen Schwarze
The University of Edinburgh
Reino Unido

A pesquisa epidemiológica, clínica e mecanicista demonstra que as infecções virais, bacterianas e fúngicas e as bactérias comensais (microbioma) são intimamente associadas ao desenvolvimento da asma e à atividade da doença.

DESENVOLVIMENTO DA ASMA

A bronquiolite viral em crianças pequenas é associada ao maior risco de chiado recorrente e asma na infância. O vírus sincicial respiratório (RSV) é responsável por cerca de 70% dos casos de bronquiolite. Em um estudo longitudinal de caso controle sueco, a bronquiolite grave por RSV na lactância era o fator de risco mais forte para desenvolvimento de asma, independentemente de asma ou alergia nos pais, e continua associada a taxas elevadas de asma, rinite alérgica e sensibilização por aeroalérgenos na idade de 18 anos. Um risco ainda maior de asma ocorre após a doença sibilante induzida por rinovírus (RV) na lactância. Em uma coorte de nascimento de filhos de pais com atopia/asma, a sensibilização alérgica precedeu a doença sibilante por RV e pode ter sido necessária para seu desenvolvimento. Ainda é preciso determinar se a bronquiolite no início da vida causa, contribui e/ou é um marcador do desenvolvimento da asma. A observação de que lac-

MENSAGENS IMPORTANTES

- A bronquiolite viral no início da vida é associada a aumento do risco de desenvolvimento de asma
- Os vírus respiratórios, especialmente os rinovírus, são os gatilhos mais importantes das exacerbações da asma em crianças e adultos
- As bactérias patogênicas, inclusive as atípicas, e a composição dos comensais das vias aéreas (microbioma) podem influenciar a atividade da doença
- A asma aumenta a gravidade das infecções virais inflamatórias e o risco de infecção pneumocócica invasiva
- A infecção fúngica das vias aéreas pode propiciar altas cargas de alérgenos que agravam a asma alérgica
- Algumas infecções, inclusive parasitas helmínticos, podem proteger contra a asma
- A compreensão dos mecanismos pelos quais os componentes microbianos promovem ou inibem a asma pode proporcionar a base para a prevenção e o tratamento da asma

tentes prematuros que receberam imunização passiva contra RSV (palivizumabe), tiveram menos da metade do risco de chiado recorrente dos 2 aos 5 anos de idade, sugere que a bronquiolite viral efetivamente contribui para o desenvolvimento de asma. Além dos vírus, o transporte neonatal de bactérias patogênicas, inclusive *Streptococcus pneumoniae*, *Haemophilus influenzae* e *Moxarella catarrhalis*, foi também implicada no desenvolvimento de asma infantil.

GRAVIDADE E EXACERBAÇÕES DA ASMA

Em pacientes com asma estabelecida, o transporte de *Haemophilus influenzae* e *Streptococcus pneumoniae* nas vias aéreas é mais frequente do que nos indivíduos saudáveis, e as bactérias comensais do filo *bacteroidetes* estão ausentes. A abundância de outros comensais nas vias aéreas (*Comamonadaceae*, *Sphingomonadaceae*, *Oxalobacteraceae*) correlaciona-se com o grau de hiperresponsividade brônquica, um marcador de gravidade da doença.

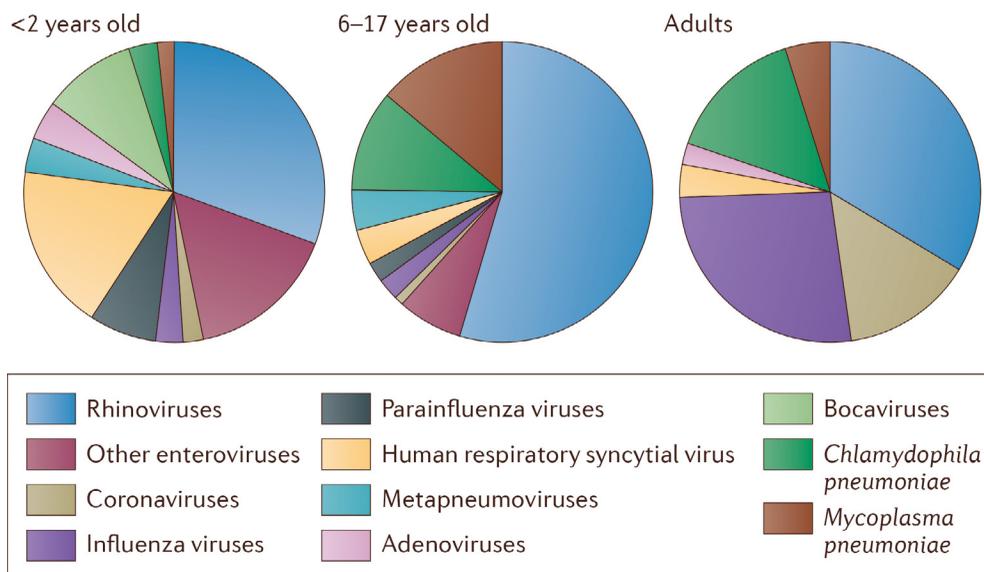


Figura 1 Vírus e bactérias associados às exacerbações de asma. Prevalência dos vírus e bactérias em crianças pequenas (< 2 anos), crianças com mais idade (6 a 17 anos) e adultos apresentada como porcentagem mediana de vários estudos. As estimativas de enterovírus em adultos e de bocavírus em crianças de 6 a 17 anos de idade pode estar sub-representada, uma vez que não existem dados nos estudos publicados. (Reimpresso com a permissão de Macmillan Publishers Ltd: Nat Rev Microbiol, Edwards MR, Bartlett NW, Hussell T, et al, The microbiology of asthma, 10, 459-471, copyright 2012.)

É importante ter em mente que a asma aumenta o risco de infecção pneumocócica invasiva.

Os alérgenos fúngicos com frequência conduzem à asma alérgica e à colonização e infecção fúngicas, por exemplo, o *Aspergillus*, e podem agravar a asma alérgica pelo aumento da exposição aos alérgenos e inflamação induzida por infecção.

A maioria das exacerbações agudas da asma (EAA) é desencadeada por infecções respiratórias virais, sendo o RV detectado em até 80% das EAA em crianças e em 65% dos adultos (Figura 1). Os indivíduos com asma desenvolvem sintomas respiratórios mais graves na infecção por RV do que os controles sem asma, possivelmente devido à menor resposta ao interferon tipo 1 do epitélio infectado e a consequente redução do controle viral. As infecções com as espécies RV-C recém-descobertas podem resultar em EAA especialmente graves. Outros vírus associados às EAA incluem

enterovírus, RSV, vírus da influenza, coronavírus, metapneumovírus e vírus da parainfluenza. É importante ressaltar que, na asma alérgica, as EAA são mais graves quando há coincidência de infecção viral e exposição a um alérgeno causador de asma (Figura 2).

As bactérias atípicas *Chlamydia pneumoniae* e *Mycoplasma pneumoniae* também são detectadas com frequência na asma e podem aumentar o risco de EAA graves. O tratamento com macrolídeos pode reduzir a gravidade dos EAA, o que pode ser devido a seus efeitos antimicrobianos sobre bactérias atópicas, mas também a suas propriedades anti-inflamatórias independentes.

Considera-se que esses mecanismos pelos quais as infecções contribuem para o desenvolvimento de asma e atividade da doença incluem: lesões da barreira mucosa das vias aéreas, com maior risco de infecção e captação de alérgenos;

elevação das respostas pró-inflamatórias e pró-alérgicas inatas das células epiteliais infectadas, fibroblastos e células imunes; respostas imunes adaptativas ampliadas aos alérgenos; aumento da remodelação das vias aéreas; resolução tardia da inflamação; hiperatividade e proliferação de nervos das vias aéreas.

INFECÇÕES QUE PROTEGEM DA ASMA

Os modelos experimentais sugerem que algumas infecções, inclusive por micobactérias, *E. coli* e helmintos podem inibir a asma. As infecções helmínticas endêmicas foram associadas à baixa prevalência de atopia. Nos modelos em animais, as infecções por helmintos podem suprimir o desenvolvimento da doença alérgica das vias aéreas.

É preciso ter uma compreensão ampliada dos componentes microbianos e dos mecanismos que promovem ou inibem a asma para proporcionar a base da prevenção e

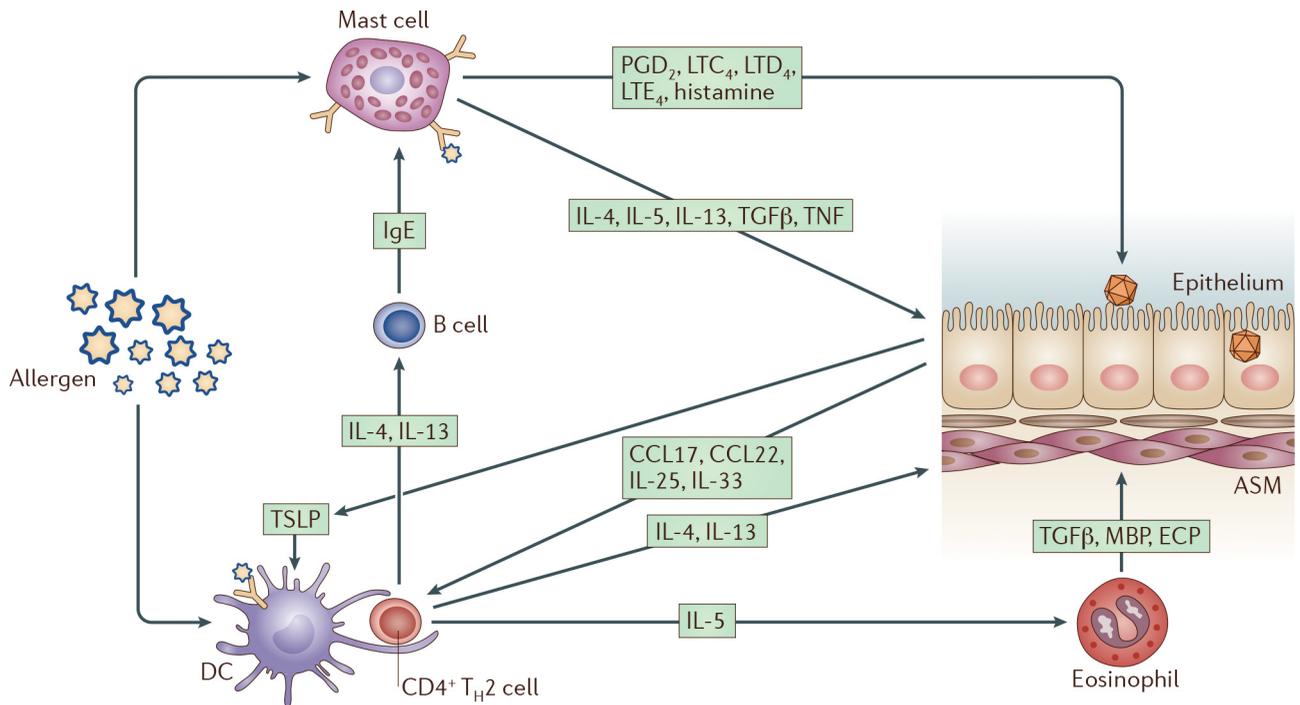


Figura 2 Os vírus respiratórios interagem com alérgenos para promover asma. Depois da sensibilização, a apresentação do alérgeno por células dendríticas (CD) facilita a promoção das células T helper 2 (TH2). Os vírus infectam as células epiteliais, estimulando a liberação das quimocinas promotoras de células TH2, ligando 17 das quimocinas CC (CCL17) e CCL22 e citocinas linfopoiética estromal tímica (TSLP), interleucina-25 (IL-25) e IL-33. As quimocinas tipo TH2 atraem células TH2 para as vias aéreas que, por sua vez secretam IL-4, IL-5 e IL-13. A IL-5 promove eosinofilia e os eosinófilos resultantes liberam os mediadores inflamatórios: proteína básica principal (MBP), proteína catiônica eosinofílica (ECP) e fator de crescimento transformador β (TGF- β), induzindo inflamação do músculo liso das vias aéreas (MLA). A IL-4 e a IL-13 causam uma troca de classe de anticorpos para imunoglobulina E em células B, de modo que as células B secretam IgE específica para o alérgeno. Esse anticorpo, então, liga-se aos mastócitos, e a ligação covalente do alérgeno à IgE ligada a mastócitos ocasiona a desgranulação do mastócito e a liberação de mediadores pré-formados, inclusive histamina, prostaglandina (PGD₂) e leucotrienos (LTC₄, LTD₄ e LTE₄). Esses mediadores causam broncoconstricção e mais inflamação das vias aéreas. Os mastócitos também produzem as citocinas TH2, IL-4 e IL-13, assim como outras citocinas, inclusive TGF β e fator de necrose tumoral (TNF), promovendo mais respostas imunes do tipo TH2 e inflamação. (Reimpresso com a permissão de Macmillan Publishers Ltd: *Nat Rev Microbiol*, Edwards MR, Bartlett NW, Hussell T, et al, *The microbiology of asthma*, 10, 459- 471, copyright 2012.)

o tratamento curativo da asma, ambas ausentes no presente.

PRINCIPAIS REFERÊNCIAS

1. Edwards MR, Bartlett NW, Hussell T, Openshaw P, Johnston SL. The microbiology of asthma. *Nat Rev Microbiol* 2012;10:459-471.
2. Tregoning JS, Schwarze J. Respiratory viral infections in infants: causes, clinical symptoms, virology, and immunology. *Clin Microbiol Rev* 2010;23:74-98.
3. Papadopoulos NG, Christodoulou I, Rohde G, Agache I, Almqvist C, Bruno A, et al. Viruses and bacteria in acute asthma exacerbations--a GA² LEN-DARE systematic review. *Allergy* 2011;66:458-68.
4. Gavala ML, Bertics PJ, Gern JE. Rhinoviruses, allergic inflammation, and asthma. *Immunol Rev* 2011;242:69-90.
5. Johnston SL, Blasi F, Black PN, Martin RJ, Farrell DJ, Nieman RB, et al. The effect of telithromycin in acute exacerbations of asthma. *N Engl J Med* 2006;354:1589-600.
6. Flohr C, Quinnell RJ, Britton J. Do helminth parasites protect against atopy and allergic disease? *Clin Exp Allergy* 2009;39:20-32.

15

FATORES DE RISCO E PROTETORES EMERGENTES NA ASMA

Graham Roberts
University of Southampton
Reino Unido

Apesar de pesquisas consideráveis nas últimas décadas, nossa compreensão do porquê e como a asma se desenvolve ainda é incompleta. Como os capítulos anteriores já descreveram, vários fatores epidemiológicos e variantes genóticas específicas têm sido associados à asma. Nenhum deles, contudo, aumenta solidamente as chances de um indivíduo desenvolver asma da maneira que, por exemplo, a exposição à fumaça do cigarro aumenta drasticamente as chances de desenvolver câncer de pulmão. Assim, ainda estamos tentando compreender a história como um todo. Portanto, este é um bom momento para dar um passo atrás, considerar por que o caso pode ser esse e pensar em como podemos entender melhor o desenvolvimento da asma no futuro.

Os fatores associados à asma nos estudos são grandemente influenciados pela natureza dos pacientes que participam do estudo. Normalmente, a asma é definida pelo diagnóstico médico de asma, com ou sem necessidade de evidência de reversibilidade das vias aéreas após a inalação de um broncodilatador. Os médicos diagnosticam a asma com base em uma síndrome de características clínicas, por exemplo, chiado episódico ou aperto no peito associados a gatilhos

MENSAGENS IMPORTANTES

- É bem provável que muitos fatores distintos sejam importantes para promover o desenvolvimento de vários tipos de asma
- Os fatores de risco e de proteção podem interagir para modular os efeitos uns dos outros
- Grandes estudos com populações bem caracterizadas precisam ser conduzidos com a abordagem de interação gene-ambiente
- Diversos estudos sugerem que o crescimento fetal abaixo do ideal é associado à asma no futuro
- A resposta imune inata deficiente pode preceder o início da asma
- Ainda não se comprovou a relação entre o baixo consumo de micronutrientes específicos ou uma determinada dieta e o futuro início da asma

específicos. Muitos mecanismos patológicos distintos podem resultar em obstrução das vias aéreas, que pode dar origem às características da asma. Os clínicos podem reconhecer asma associada a vírus, asma induzida por exercício ou asma alérgica, enquanto os histopatologistas podem reconhecer asma eosinofílica ou neutrofílica. O paciente será diagnosticado com asma, independentemente da fisiologia diferente e da apresentação clínica precisa. É bem provável que muitos fatores distintos sejam importantes para promover o desenvolvimento de vários tipos de asma (Figura 1). Por exemplo, na coorte de nascimentos da Ilha de Wight, a asma materna e as infec-

ções torácicas no início da infância foram fatores de risco de chiado não atópico, enquanto as doenças alérgicas coexistentes e o sexo masculino foram fatores de risco de sibilância atópica. Além disso, diferentes fatores podem interagir para modular os efeitos uns dos outros. Por exemplo, em um estudo sobre a vida na fazenda, alelos específicos na região do promotor de reconhecimento de CD14 foram associados a menor risco de asma, mas apenas para os que consumiram o leite da fazenda.

Assim, temos uma situação em que subpopulações de indivíduos que têm diferentes suscetibilidades genéticas a distintos mecanis-

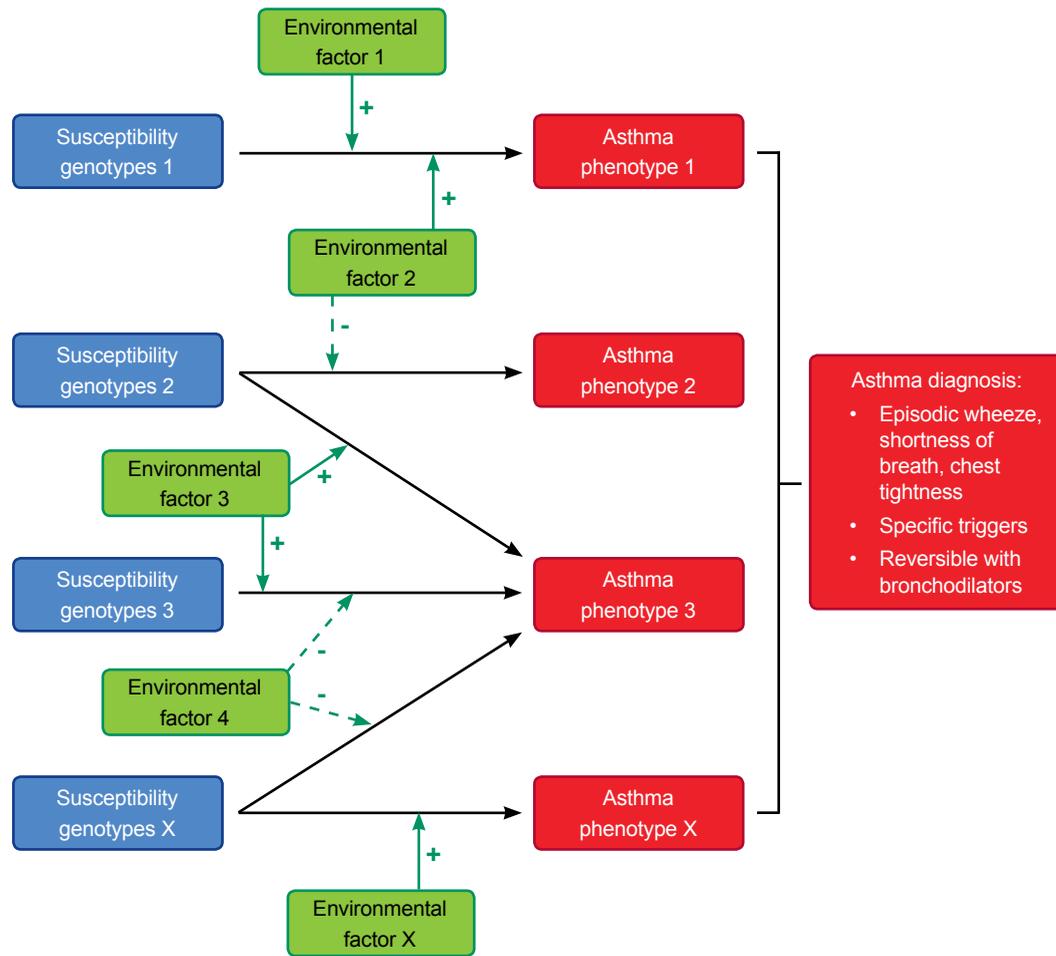


Figura 1 Impacto de diferentes fatores ambientais sobre indivíduos com suscetibilidade genética diferente para dar origem a diferentes fenótipos de asma. A exposição a diferentes fatores ambientais (caixas verdes) originará fenótipos específicos de asma (caixas vermelhas) em indivíduos com perfis específicos de suscetibilidade genotípica (caixas azuis). Um fator ambiental pode ter muitos impactos distintos sobre indivíduos com diferentes suscetibilidades genotípicas.

mos patofisiológicos que poderiam causar asma. O fato de eles desenvolverem asma ou não dependerá ao que eles são expostos em seus ambientes. Isso significa que um indivíduo com sensibilidade específica pode desenvolver asma em um determinado ambiente e em outro não (Figura 1). Uma análise simples em uma população geneticamente homogênea ou com variabilidade mínima das diferentes exposições ambientais não revelará essa complexidade. Grandes estudos com populações bem caracterizadas precisam ser conduzidos com a abordagem de interação gene-am-

biente. Também é preciso captar melhor a heterogeneidade dos fenótipos de asma. Os pesquisadores estão começando a fazer isso usando abordagens imparciais e modelos de medicina de sistemas para asma e doenças alérgicas.

Quais novos fatores de risco e proteção (Figura 2) esses estudos devem focar? Atualmente, há vários estudos que sugerem que o crescimento fetal abaixo do ideal é associado à asma no futuro. São necessários estudos de coorte de nascimento maiores com avaliações por ultrassom e medidas da fun-

ção pulmonar dos lactentes para se compreender quanto o crescimento fetal abaixo do ideal afeta a asma na infância, em especial com relação a outros fatores como atopia e resposta imune inata. O papel dos vírus na patogênese da asma foi ativamente discutido durante muitos anos. O fator ausente nessas discussões foi a resposta imune inata, por exemplo, resposta deficiente à produção de interferon antiviral. Precisamos entender se a resposta imune deficiente precede ou não o início de asma. Por fim, muitos estudos observaram, com sucesso variável, as relações entre a baixa

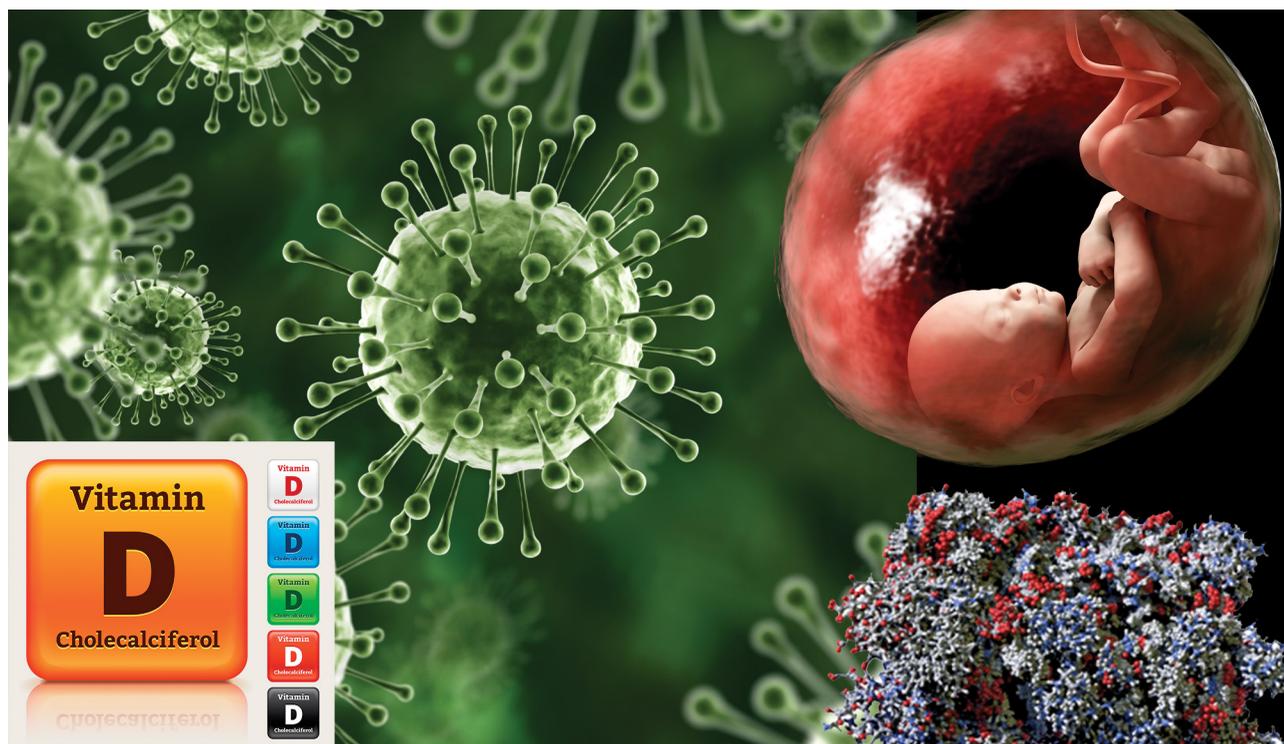


Figura 2 Novos fatores de risco e de proteção para asma: crescimento fetal, resposta a interferon antiviral e dieta.

ingestão de micronutrientes específicos e o início de asma no futuro. Em termos de evolução, desenvolvemos uma dieta que consiste em uma variedade de micronutrientes e, portanto, pode-se esperar que os padrões alimentares tenham maior probabilidade de estar relacionados com o desenvolvimento da asma do que os níveis de micronutriente individualmente.

PRINCIPAIS REFERÊNCIAS

1. British Thoracic Society, Scottish Intercollegiate Guidelines Network. British Guideline on the Management of Asthma. *Thorax* 2008;**63**:iv1-121.
2. Kurukulaaratchy RF, Fenn M, Matthews S, Arshad SH. Characterisation of atopic and non-atopic wheeze in 10 year old children. *Thorax* 2004;**59**:563-568.
3. Bieli C, Eder W, Frei R, Braun-Fahrländer C, Klimecki W, Waser M, et al. A polymorphism in CD14 modifies the effect of farm milk consumption on allergic diseases and CD14 gene expression. *J Allergy Clin Immunol* 2007;**120**:1308-1315.
4. Auffray C, Adcock IM, Chung KF, Djukanovic R, Pison C, Sterk PJ. An integrative systems biology approach to understanding pulmonary diseases. *Chest* 2010;**137**:1410-1406.
5. Antó JM, Pinart M, Akdis M, Auffray C, Bachert C, et al. Understanding the complexity of IgE-related phenotypes from childhood to young adulthood: A Mechanisms of the Development of Allergy (MeDALL) Seminar. *J Allergy Clin Immunol* 2012;**129**:943-954.
6. Pike KC, Crozier SR, Lucas JS, Inskip HM, Robinson S; Southampton Women's Survey Study Group, et al. Patterns of and infant growth are related to atopy and wheezing disorders at age 3 years. *Thorax* 2010;**65**:1099-1106.
7. Pike KC, Rose-Zerilli MJ, Osvald EC, Inskip HM, Godfrey KM, Crozier SR, et al. The relationship between infant lung function and the risk of wheeze in the preschool years. *Pediatr Pulmonol* 2011;**46**:75-82.
8. Turner S, Zhang G, Young S, Cox M, Goldblatt J, Landau L, et al. Associations between postnatal weight gain, change in postnatal pulmonary function, formula feeding and early asthma. *Thorax* 2008;**63**:234-239.
9. Baraldo S, Contoli M, Bazzan E, Turato G, Padovani A, Marku B, et al. Deficient antiviral immune responses in childhood: Distinct roles of atopy and asthma. *J Allergy Clin Immunol* 2012;**130**:1307-1314.
10. Allan K, Devereux G. Diet and Asthma: Nutrition Implications from Prevention to Treatment. *J Am Diet Assoc* 2011;**111**:258-268.
11. Gale CR, Martyn CN, Marriott LD, Limond J, Crozier S, Inskip HM, et al. Dietary patterns in infancy and cognitive and neuropsychological function in childhood. *J Child Psychol Psychiatry* 2009;**50**:816-823.

16

INFLUÊNCIAS PERINATAIS E DO INÍCIO DA VIDA SOBRE O DESENVOLVIMENTO DA ASMA

Patrick G. Holt

*The University of Western Australia
Perth, Austrália*

Na última década, tivemos avanços significativos de nossa compreensão sobre os mecanismos que regem a suscetibilidade ao desenvolvimento da asma na infância. O mais notável é que ficou claro que existem dois grupos importantes de influências ambientais responsáveis pela inflamação das vias aéreas que impulsiona a indução de asma. O primeiro deles é a sensibilização pós-natal a aeroalérgenos perenes e o segundo são as infecções das vias respiratórias inferiores. Um grande corpo de evidências sugere que essas duas agressões ambientais podem atuar de modo independente na promoção do desenvolvimento de asma, mas o risco é maximizado se ocorrerem concomitantemente, o que infere alguma forma de interação sinérgica entre as vias inflamatórias subjacentes que elas desencadeiam. Assim, como se vê na Figura 1, as exposições ambientais dão início a ciclos dirigidos por inflamação, responsáveis por sintomas transitórios das vias aéreas, mas as respostas de reparo/regeneração resultantes levam a alterações patológicas persistentes associadas à remodelação tecidual, resultando em efeitos sobre a função respiratória a longo prazo. Esses efeitos são os mais profundos com relação aos ciclos inflamatórios que ocorrem durante o início da vida, quando o crescimento e a

MENSAGENS IMPORTANTES

- Dois grupos importantes de influências ambientais, agindo independentemente ou em sinergia, são responsáveis pela indução da asma: sensibilização pós-natal precoce a aeroalérgenos perenes e infecções virais das vias respiratórias inferiores
- Esses efeitos são mais profundos no início da vida, porém, interações similares são subjacentes às exacerbações de asma em crianças maiores
- Os sinais iniciais originados na mucosa das vias aéreas infectadas pelo vírus desencadeiam uma “tempestade” local de citocinas Th2 que antagoniza a depuração viral associada a Th1 e estimula a inflamação alérgica “disseminada de tecido para tecido”
- A colonização nasofaríngea por patógenos bacterianos durante a infância ou os baixos níveis de bactérias nas vias aéreas condutoras foram associados ao risco de asma
- Contudo, a imunidade Th2 a bactérias residentes na mucosa e a exposição bacteriana pré-natal foram associadas à redução do risco de asma

diferenciação dos pulmões progredem rapidamente.

Está claro que interações semelhantes são subjacentes às exacerbações moderadas a graves da asma em crianças maiores, porque as características fenotípicas desses eventos refletem o mesmo padrão de comorbidades nos indivíduos afetados (atopia mais infecções respiratórias). A esse respeito, também há progresso recente e expressivo na elucidação da natureza das interações das vias inflamatórias

desencadeadas por exposição concomitante a aeroalérgenos e vírus, empregando-se as exacerbações da asma associadas ao vírus como janelas para os processos subjacentes. Notavelmente, os sinais iniciais associados ao interferon (IFN) gerados na mucosa das vias aéreas infectadas nos estágios iniciais dos eventos de exacerbação, levam à regulação positiva da expressão de FcεR1 em células dendríticas CD) residentes, facilitando consideravelmente a apresentação ampliada de sinais de aeroalérgenos para as

células de memória Th2 específicas para alérgenos em trânsito e uma “tempestade” local de citocinas Th2 que antagoniza a depuração viral associada à resposta Th1 (Figura 2). A translocação subsequente dos sinais de Th2 e IFN para a medula óssea resulta na geração de macrófagos residentes no pulmão “alternativamente ativados”, associados a reparo e remodelação tecidual, e também estimula a regulação ascendente de FcεR1 nas células precursoras das CD residentes no pulmão, que ampliam ainda mais a expressão subsequente de imunidade local Th2.

Além disso, está claro que a translocação de sinais estimuladores de FcεR1 dos locais com inflamação alérgica para a medula óssea também ocorrem na ausência de infecção viral. Embora esses sinais sejam menos intensos do que os da Figura 2, também resultam em regulação ascendente significativa de FcεR1 no compartimento de células mieloides circulantes. Essa população fornece precursores para repor as CD em todos os tecidos periféricos, e isso proporciona um possível mecanismo para “disseminação de tecido para tecido” da inflamação alérgica (Figura 3).

Ainda que a principal ênfase com relação aos fatores de risco microbianos no desenvolvimento da asma recaia atualmente sobre os vírus, evidências emergentes também apontam para um papel adicional importante das bactérias. Notavelmente, a colonização nasofaríngea com patógenos bacterianos durante a lactância foi associada ao risco de início precoce de asma. Além disso, a presença de níveis baixos de bactérias nas vias aéreas condutoras também foi associada ao risco de asma em indivíduos com mais idade. É possível que as bactérias que ocupam o epitélio das vias aéreas durante as exacerbações de asma associadas a vírus, quando as fun-

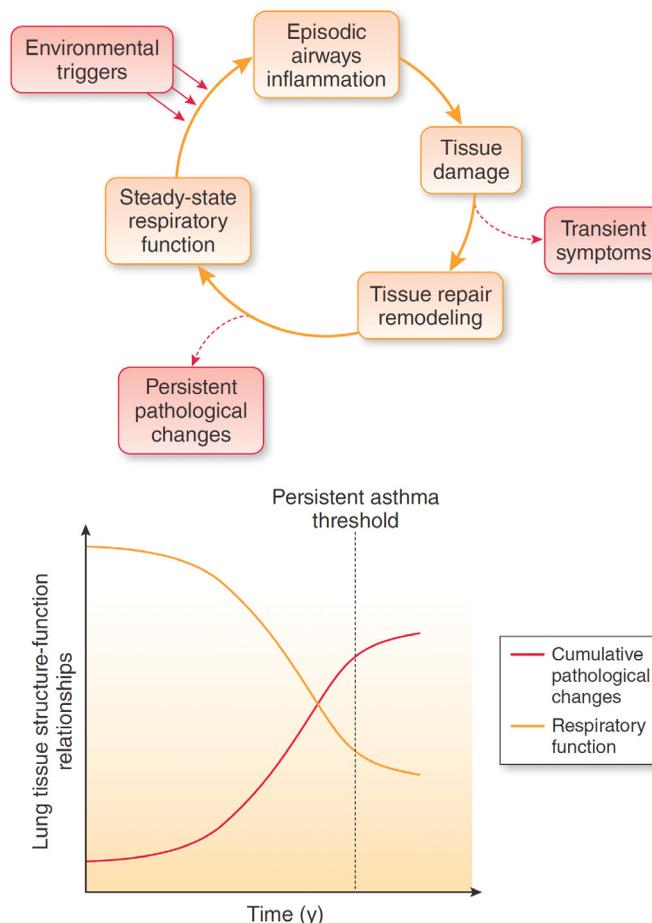


Figura 1 Ciclo inflamatório na patogênese da asma. O desenvolvimento da asma é impulsionado por ciclos repetidos de inflamação desencadeados por estímulos atmosféricos irritantes (acima). Os sintomas são intermitentes no início e estão associados à inflamação aguda e edema e à estenose intermitente das vias aéreas. Com o tempo, a resolução da inflamação entre os episódios de asma clinicamente aparentes torna-se menos completa. A inflamação persistente leva a ciclos repetitivos de reparo e regeneração tecidual, que podem por si próprios ser aberrantes e levar a alterações patológicas que persistem por longos períodos. Conforme essas alterações se acumulam, levam à deterioração da função respiratória (abaixo). Uma vez que essas alterações excedem o limiar crítico, podem não ser reversíveis e resultar em asma persistente, com sintomas constantes de difícil controle com as medicações atualmente aprovadas. (Reimpresso com a permissão de Macmillan Publishers Ltd: *Nat Med*, Holt PG, Sly PD, *The microbiology of asthma*, 18, 726-735, copyright 2012.)

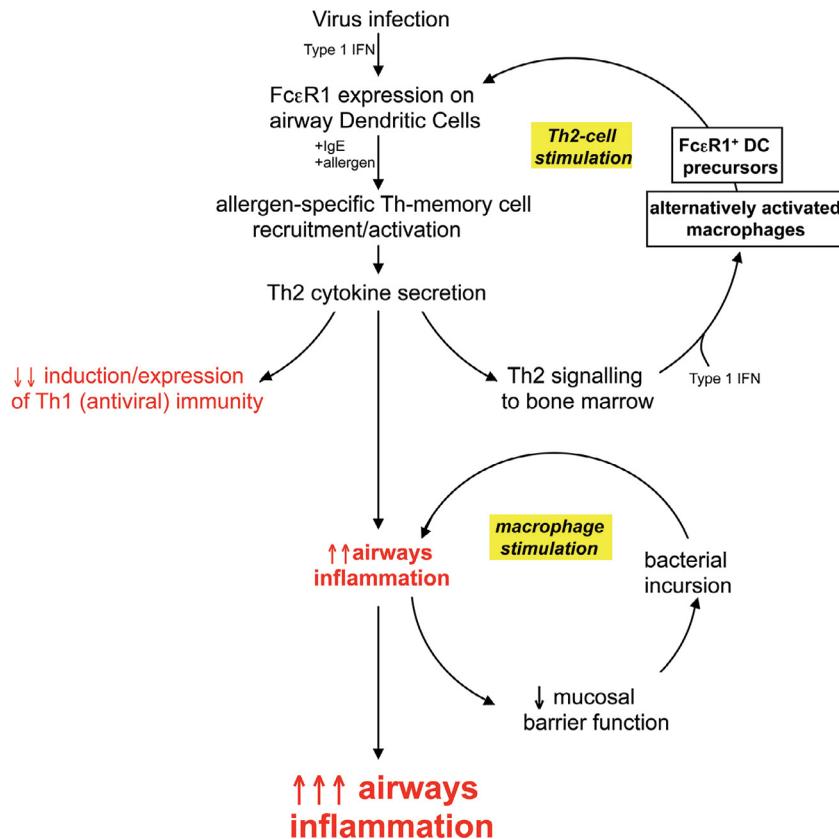


Figura 2 Exacerbações de asma atópica associadas a vírus: aproveitando a IgE específica para aeroalérgenos por meio de FcεR1 em células dendríticas. A produção de IFN tipo 1 iniciada por vírus na mucosa das vias aéreas de indivíduos com asma atópica desencadeia uma cascata que inclui uma alça de amplificação mediada pela medula óssea, através da qual a imunidade Th2 é recrutada para a resposta de defesa do hospedeiro ao patógeno. As possíveis consequências incluem atenuação da imunidade esterilizante e, portanto, a persistência do vírus e a exposição da suscetibilidade aos efeitos pró-inflamatórios das bactérias residentes das mucosas das vias aéreas. (Reproduzida com permissão do American College of Chest Physicians de Holt PG, Sly PD. *Interaction between adaptive and innate immune pathways in the pathogenesis of atopic asthma: operation of a lung/bone marrow axis.* Chest 2011;139:1165-1171.)

ções de “barreira” da mucosa local estão comprometidas, amplifiquem as respostas inflamatórias nocivas no tecido local por interações com os macrófagos locais (Figura 2). Nesse contexto, vale ressaltar que achados recentes indicam que a imunidade Th2 subjacente às bactérias residentes em mucosas de crianças está associada à redução do risco de asma, provavelmente por meio da atenuação mediada por IL-4/IL-13 da ativação de macrófagos induzida por bactérias nas vias aéreas após invasão bacteriana.

Também é pertinente observar os dados contraditórios associados à exposição bacteriana pré-natal. Em particular, as evidências epidemiológicas que sugerem redução de risco de asma em crianças cujas mães tiveram alta exposição a bactérias transportadas pelo ar durante a gravidez foram recentemente complementadas por estudos de modelos animais que confirmam o fenômeno e demonstram um papel chave do sistema de receptores de células toll-like (TLR) materno na mediação desses efeitos. O alvo desse meca-

nismo parece ser a interface feto-mãe, possivelmente envolvendo o enfraquecimento dos mecanismos inflamatório locais que podem interferir na função da placenta.

PRINCIPAIS REFERÊNCIAS

1. Holt PG, Sly PD. Viral Infections and atopy in asthma pathogenesis: new rationales for asthma prevention and treatment. *Nat Med* 2012;18:726-735.
2. Holt PG, Upham JW, Sly PD. Contemporaneous maturation of immunologic and respiratory functions

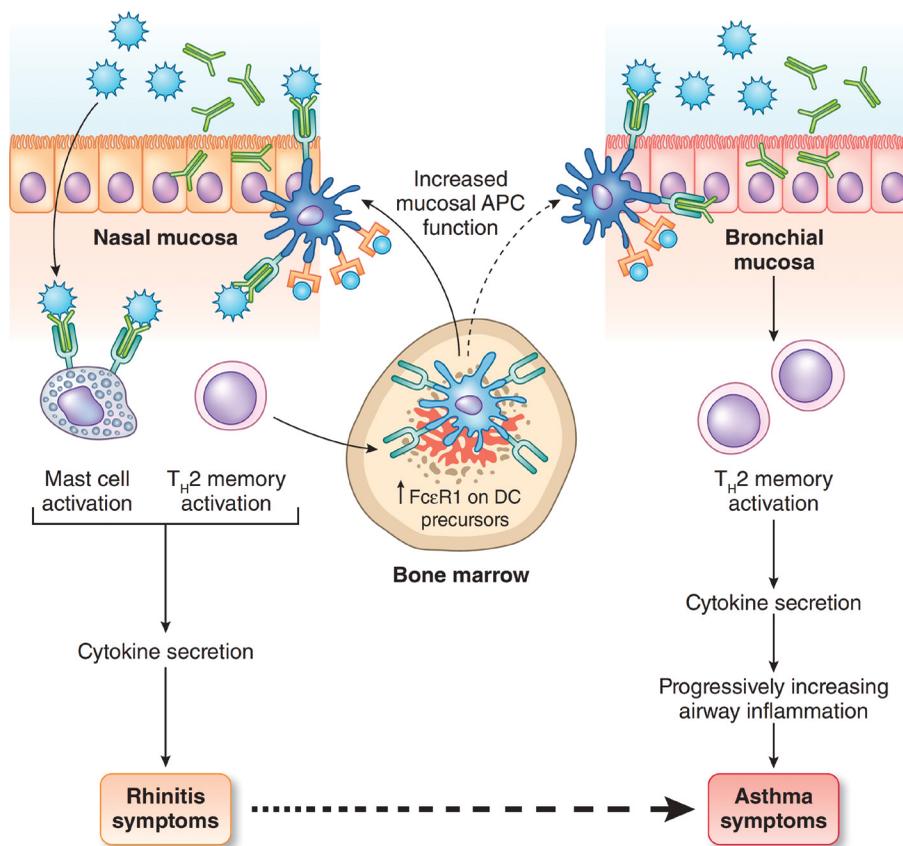


Figura 3 A “marcha atópica” – disseminação sistêmica de reatividade alérgica entre os tecidos. A alça de amplificação da medula óssea, representada na Figura 2, também atua nas respostas inflamatórias alérgicas na ausência de comorbidade viral, embora em menor intensidade. Nessas circunstâncias, as doenças alérgicas crônicas, como rinite alérgica desencadeada por aeroalérgenos, inicialmente na ausência de exacerbações de asma concomitantes, têm o potencial de aumentar a probabilidade do desenvolvimento final de respostas do tipo asma, por meio das funções estimuladoras de Th2 das células apresentadoras de antígeno (CAA) residentes na mucosa das vias aéreas. (Reimpresso com a permissão de Macmillan Publishers Ltd: *Nat Med*, Holt PG, Sly PD, *The microbiology of asthma*, 18, 726-735, copyright 2012.)

- during early childhood: implications for development of asthma prevention strategies. *J Allergy Clin Immunol* 2005;**116**:16-24.
- Olenec JP, Kim WK, Lee WM, Vang F, Pappas TE, Salazar LE, et al. Weekly monitoring of children with asthma for infections and illness during common cold seasons. *J Allergy Clin Immunol* 2010;**125**:1001-1006.e1.
- Sly PD, Boner AL, Björkstén B, Bush A, Custovic A, Eigenmann PA, et al. Early identification of atopy in the prediction of persistent asthma in children. *Lancet* 2008;**372**:1100-1106.
- Subrata LS, Bizzantino J, Mamessier E, Bosco A, McKenna KL, Wikström ME, et al. Interactions between innate antiviral and atopic immunoinflammatory pathways precipitate and sustain asthma exacerbations in Children. *J Immunol* 2009;**183**:2793-2800.
- Bisgaard H, Hermansen MN, Buchvald F, Loland L, Halkjaer LB, Bønnelykke K, et al. Childhood asthma after bacterial colonization of the airway in neonates. *N Engl J Med* 2007;**357**:1487-1495.
- Hilty M, Burke C, Pedro H, Cardenas P, Bush A, Bossley C, et al. Disordered microbial communities in asthmatic airways. *PLoS One* 2010;**5**:e8578.
- Conrad ML, Ferstl R, Teich R, Brand S, Blümer N, Yildirim AO, et al. Maternal TLR signaling is required for prenatal asthma protection by the nonpathogenic microbe *Acinetobacter lwoffii* F78. *J Exp Med* 2009;**206**:2869-2877.
- Hollams EM, Hales BJ, Bachert C, Huvenne W, Parsons F, de Klerk NH, et al. Th2-associated immunity to bacteria in teenagers and susceptibility to asthma. *Eur Respir J*;**36**:509-516.

17

FATORES PSICOLÓGICOS E ASMA

Helen Smith

*Brighton and Sussex Medical School
Reino Unido*

Desde o início do século XX, é reconhecido que a asma é uma doença na qual os fatores psicológicos têm um papel importante. Os clínicos reconhecem que o estresse emocional pode precipitar ou exacerbar a asma e que o estado psicológico do paciente pode afetar o controle da asma, influenciando a apresentação dos sintomas e a adesão ao tratamento (Figura 1). Assim, a relação entre asma e fatores psicológicos pode ser descrita como bidirecional.

ESTADO PSICOLÓGICO E COMORBIDADE PSIQUIÁTRICA EM PACIENTES COM ASMA

Os indivíduos com asma tendem a relatar altos níveis de emoções negativas, e as exacerbações da doença têm sido ligadas temporalmente a períodos de maior emotividade. A prevalência de transtornos depressivos provavelmente é maior nas pessoas com asma em comparação com a população geral: há relatos de uma ampla gama de estimativas de prevalência, sendo que algumas excedem 40%. Curiosamente, a relação entre depressão e asma é evidente em famílias e em indivíduos; estudos familiares sugerem que a prevalência de cada transtorno é superior nos familiares de casos índice que têm o outro.

MENSAGENS IMPORTANTES

- A asma é associada a carga psicológica e comorbidade psiquiátrica substanciais
- O sofrimento psicológico pode ter um papel na percepção dos sintomas de asma e de seu tratamento (por exemplo, adesão, comportamentos que buscam a saúde), o que, por sua vez, afeta o prognóstico, a morbidade e a mortalidade
- Existe regularidade global na relação entre asma e transtornos mentais
- A adoção de conduta biopsicossocial ao consultar um paciente com asma garante que as consequências mais amplas da asma sejam abrangidas, e não somente os sintomas físicos
- As intervenções psicológicas são usadas para ampliar o manejo farmacológico da asma, mas atualmente, há evidências limitadas de sua efetividade

Os pacientes com transtorno afetivo bipolar também parecem ter maior risco do que a população geral de desenvolver doenças alérgicas mediadas por IgE, inclusive asma. De modo semelhante, há maior prevalência de transtornos de ansiedade na asma, afetando até um terço das crianças e adolescentes e 24% dos adultos com asma.

Infelizmente, a literatura sobre a prevalência de transtornos psicológicos e psiquiátricos em pessoas com asma é complicada por definições confusas da doença, diferenças de nomenclatura, amostras pequenas e foco nas populações

ambulatoriais e em internação hospitalar em vez da comunidade. Um Estudo Mundial de Saúde Mental (World Mental Health Survey) abordará, de alguma forma esses problemas metodológicos e proporcionará dados padronizados para 17 países (Tabela 1). As estimativas combinadas de chances ajustadas por idade e sexo de transtornos mentais entre pacientes com asma comparativamente aos que não têm asma foram de 1,6 (IC 95% = 1,4, 1,8) para transtornos de depressão e 1,5 (IC 95% = 1,4, 1,7) para transtornos de ansiedade. Esse estudo também demonstrou uma relação entre asma e

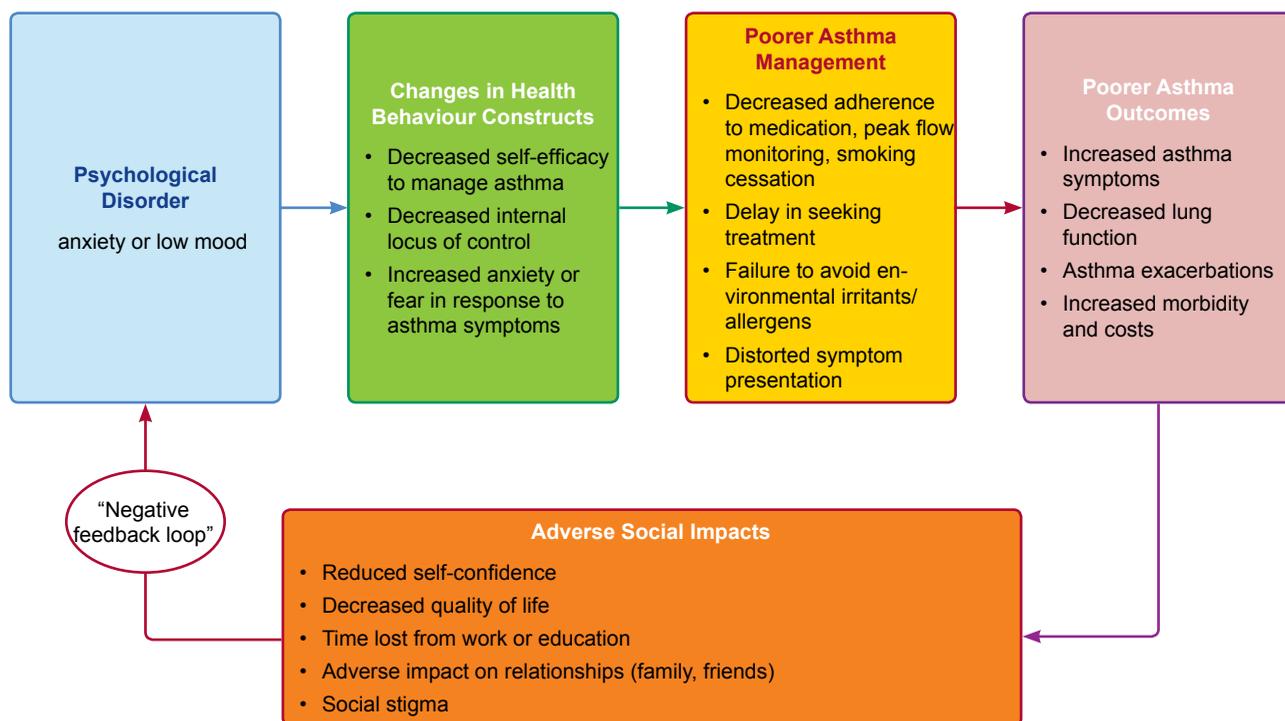


Figura 1 Como o humor deprimido ou a ansiedade pode afetar a asma?

transtornos de abuso de álcool (razão de chances [odds ratio, OR] de 1,7) (IC 95% = 1,4 - 2,1). Embora a prevalência de transtornos mentais e asma varie bastante entre países, a associação dos dois mostrou muito menos variabilidade transversal. Essa compatibilidade é fascinante considerando que os países incluídos diferem expressivamente quanto a cultura, organização dos serviços de saúde e estágio de desenvolvimento socioeconômico. Isso indica que, onde quer que os médicos trabalhem, precisam estar cientes da significativa sobreposição da asma aos distúrbios psicológicos e psiquiátricos.

O QUE LIGA O SOFRIMENTO PSICOLÓGICO E A ASMA?

Os primeiros modelos psicossomáticos apoiavam o papel do sofrimento psicológico como contribuição para a morbidade variável da asma entre os que têm a doença, mas o crescente conhecimento das

vias patofisiológicas sugere também um papel dos fatores psicológicos na gênese da asma. A asma e os transtornos depressivos maiores têm padrões semelhantes de desregulação de sistemas biológicos essenciais, inclusive resposta de estresse neuroendócrino, citocinas e neuropeptídeos. Estudos de pares de gêmeos fornecem evidências adicionais da ligação genética entre sintomas atópicos e sintomas depressivos. São necessários outros trabalhos para desvendar essas relações.

INTERVENÇÕES PSICOLÓGICAS E TRATAMENTOS PARA A ASMA

Reconhecendo a relação entre asma e fatores psicológicos, as intervenções psicológicas às vezes são usadas para complementar o tratamento farmacológico da asma. Muitas terapias foram tentadas, inclusive comportamentais, cognitivas, cognitivo-comportamentais, técnicas de relaxamento, psicoterapia

e aconselhamento psicodinâmico (tanto para o indivíduo quanto para a família). Contudo, ao contrário das terapias farmacológicas para a asma, ainda temos evidências muito limitadas sobre a eficácia dessas intervenções psicológicas em crianças ou adultos.

A escassez de evidências surge porque os estudos de intervenções psicológicas em casos de asma em geral não foram randomizados e os que usaram metodologia randomizada e controlada não tinham poder para confirmar a utilidade da intervenção. Além disso, a combinação de estudos em revisões sistemáticas e metanálises é limitada pela diversidade das intervenções usadas e pela variedade de desfechos medidos. Em uma revisão Cochrane de intervenções psicológicas em adultos, a metanálise identificou o efeito positivo da terapia cognitivo-comportamental sobre a qualidade de vida, biofeedback no pico

TABELA 1

Razão de chances (OR, odds ratio) ajustada para idade-sexo de transtornos mentais entre adultos com asma e sem asma

País	Prevalência ponderada de asma %	OR de depressão maior	OR de distímia	OR de ansiedade geral	OE de transtorno de pânico	OR de fobia social	OR de transtorno de estresse pós-traumático	OR de transtorno do uso de álcool
Américas								
Colômbia	3.0	3.8	7.5	0.6	2	1.1	-	8.9
México	2.2	1.2	0.7	-	0.7	2.9	3.6	1.6
Estados Unidos	11.6	1.4	1.7	1.7	1.3	1.0	1.3	1.8
Ásia e Pacífico Sul								
Japão	5.4	1.2	0.9	1.7	0.8	3.8	4.3	1.6
Pequim, RPC	2.3	2.5	2.8	2.9	-	5.0	-	0.9
Xangai, RPC	5.1	1.4	-	-	-	-	-	0.8
Nova Zelândia	17.2	1.5	1.5	1.7	1.5	1.1	1.8	1.5
Europa								
Bélgica	5.8	1.2	0.2	4	-	0.9	0.5	0.9
França	7.5	1.5	2.6	2.8	0.8	2.1	3.3	0.6
Alemanha	4.5	2.1	5.4	-	4.1	1.0	-	1.8
Itália	4.6	2.2	1.6	-	0.4	3.2	2.8	-
Holanda	8.5	1.4	1.6	0.6	3.0	1.4	5.5	2
Espanha	5.7	2.7	2.5	2.8	1.6	8.1	3.8	2.9
Ucrânia	1.8	2.7	3.6	1.2	6.0	0.8	4.1	5.4
Oriente Médio e África								
Líbano	1.2	-	-	-	-	-	-	-
Nigéria	0.6	-	-	-	-	-	-	-
Israel	7.2	1.4	1.1	1.2	1.7	-	0.6	1.7
África do Sul	5.8	2.1	-	2.7	2.6	3.1	0.8	1.4

A razão de chances (OR) não é listada se menos de 25 participantes tiverem asma ou se a classificação cruzada de transtorno mental e asma for nula. RPC - República Popular da China. (Dados de Scott KM, Von Korff M, Ormel J, et al. *Mental disorders among adults with asthma: results from the World Mental Health Survey. Gen Hosp Psychiatry* 2007;29:123-133.)

de fluxo expiratório (PFE) e terapia de relaxamento em uso de medicamentos. Na revisão equivalente em crianças, a terapia de relaxamento melhorou a PFE. Ambas as revisões concluíram que era possível endossar as intervenções psicológicas com base na literatura atual.

As observações dos clínicos sobre o benefício positivo das intervenções psicológicas para os indivíduos podem desafiar a revisão formal da literatura. Em parte, essa discrepância pode surgir porque, na prática clínica, os tratamentos psicológicos em geral são reservados para

pacientes com asma grave ou mal controlada, enquanto os estudos, com frequência, recrutam pacientes com asma mais leve e controlada e, muitas vezes, não conseguem classificar os participantes quanto à angústia psicológica à inclusão, resultando em populações de estudo menos capazes de se beneficiar (efeito teto) com a intervenção psicológica. Os estudos bem desenhados são prementes.

PRINCIPAIS REFERÊNCIAS

1. Scott KM, von Korff M, Ormel J, Zhang MY, Bruffaerts R, Alons J, et al. *Mental disorders among adults*

with asthma: results from the World Mental Health Survey. *Gen Hosp Psychiatry* 2007;29:123-133.

2. Van Lieshout RJ, MacQueen G. Psychological factors in Asthma. *Allergy Asthma Clin Immunol* 2008;4:12-28.
3. Yorke J, Fleming SL, Shuldham C. Psychological interventions for adults with asthma. *Cochrane Database Syst Rev* 2006; Art. No.: CD002982.
4. Yorke J, Fleming SL, Shuldham C. Psychological interventions for children with asthma. *Cochrane Database Syst Rev* 2005; Art. No.: CD003272.

18

A COMPLEXA REDE DE RISCO DE ASMA E FATORES PROTETORES

Adnan Custovic
University of Manchester
Reino Unido

A grande variabilidade das taxas de asma em todo o mundo e o aumento acentuado de sua prevalência nas últimas décadas sugerem com veemência um papel definitivo dos fatores ambientais nas causas da asma. No entanto, o conhecimento sobre as causas subjacentes da epidemia de asma permanece indefinido. É provável que a resposta esteja em nosso meio ambiente e estilo de vida, que sofreram profundas mudanças em um período relativamente curto (inclusive mudanças nos projetos de moradias, exposição a poluentes, exposição microbiana, tamanho da família e arranjos em creches, dieta, estilo de vida sedentário e exercício).

A diferença marcante da incidência de asma entre áreas urbanas e rurais em um país tem sido sistematicamente relatada em muitas partes do mundo. Os indivíduos que mudam das áreas rurais para as cidades estão mantendo essa proteção. O risco de asma mais elevado foi associado de forma regular aos vários marcadores de prosperidade (inclusive a diminuição do tamanho da família e a alta posição socioeconômica), os quais podem refletir na erradicação de infecções (por exemplo, programas de vacinação), maior saneamento e dieta moderna. Contudo, é digno de nota que, em certas regiões do mundo (por exemplo, América do Sul e áreas pobres do centro das cidades dos

MENSAGENS IMPORTANTES

- Os fatores ambientais têm papel fundamental nas epidemias de asma
- O maior risco de asma é associado aos marcadores de prosperidade
- A exposição reduzida a infecções no início da vida favorece respostas alérgicas e asma
- O desenvolvimento da asma é influenciado por numerosas exposições ambientais
- O efeito de exposições ambientais específicas é diferente entre indivíduos com distintas predisposições genéticas
- Só os indivíduos com uma predisposição em particular serão beneficiados por uma intervenção específica que vise a prevenção da asma; a mesma intervenção entre indivíduos com suscetibilidade distinta pode ser nociva
- A abordagem do tipo “Tamanho único” na prevenção e tratamento da asma tem que ser substituída por uma conduta personalizada e estratificada

EUA), a pobreza tem sido relacionada com a asma.

A “hipótese da higiene” sugere que a menor exposição às infecções no início da vida pode retardar o amadurecimento do sistema imunológico e favorecer respostas alérgicas e asma. Por exemplo, o efeito protetor do contato com outras crianças tem sido relatado usando a entrada precoce em creches como um aliado da exposição. Observou-se proteção similar no contato com os animais (em especial cães e animais de fazenda). Provavelmente, o efei-

to protetor mais consistente contra a asma foi relatado em ambientes de atividade rural. Os dados da Europa indicam que o efeito protetor do ambiente agropecuário contra a asma é confinado aos tipos tradicionais de fazenda (ou seja, criação de gado e cultivo).

Todos esses fatores (aglomeração, instalações de creches, ter animais de estimação e viver em fazendas) podem ser marcadores de maior exposição a vários compostos microbianos (inclusive, entre outros, endotoxinas). As infecções por pa-



Figura 1 O desenvolvimento da asma pode ser influenciado por vários tipos de exposição ambiental.

tógenos (como Salmonella, Toxoplasma gondii, micobactérias, etc.) também podem ser protetoras, embora as associações relatadas possam refletir condições de vida anti-higiênicas.

Alguns tipos de poluição do ar (em particular a exposição ao tráfego) podem ter efeitos adversos sobre a asma. Os poluentes intradomiciliares, em especial a exposição à fumaça de cigarro, também contribuem para a morbidade da asma. A exposição aos alérgenos nas moradias tem atraído interesse considerável como possível fator contribuinte. A alta exposição a alérgenos entre pacientes com asma alérgica é associada à doença mais grave; no entanto, a relação entre exposição a alérgenos e desenvolvimento de asma é mais complexa. Por exemplo, a infestação de baratas é um grande risco de sensibilização à barata e morbidade da asma (especialmente nas moradias de áreas pobres do centro das cidades nos EUA), mas é improvável que a exposição a alérgenos intradomiciliares tenha um papel direto no desenvolvimento da asma.

A relação complexa entre predisposição genética e exposições ambientais no desenvolvimento da asma tem recebido atenção crescente na última década. O desenvolvimento da asma pode ser influenciado por uma série de exposições ambientais, mas a predisposição genética do indivíduo desempenha um papel

fundamental, porque o efeito de exposições ambientais específicas é diferente entre indivíduos com predisposições genéticas distintas. Exemplos recentes de interações gene-ambiente incluem a observação do efeito oposto ao de frequentar creches no primeiro ano de vida sobre o desenvolvimento de asma em crianças com variantes diferentes do gene TLR2. A creche apareceu como protetora para toda a população, camuflando o fato de que, em um subgrupo de indivíduos geneticamente suscetíveis, a frequência diária aumentava o risco de asma.

Um nível adicional de complexidade é a evidência crescente de que o efeito das exposições ambientais sobre a asma depende muito do tempo de exposição. Durante a vida, as crianças passam por um processo constante de desenvolvimento e amadurecimento. Parece provável que existam “janelas de oportunidade” durante certos estágios do desenvolvimento, quando os indivíduos podem ser particularmente vulneráveis a influências extrínsecas. Além disso, os fatores pré-natais (por exemplo, exposições maternas durante a gravidez) podem ter um papel importante, seja por efeitos diretos que atuam *in utero*, seja por modificações epigenéticas.

A asma surge como consequência de fatores ambientais que modulam o risco em indivíduos geneticamen-

te suscetíveis, por meio de interações gene-ambiente. Como consequência, apenas os indivíduos com suscetibilidade em particular serão beneficiados por uma intervenção específica que vise a prevenção da asma; a mesma intervenção entre indivíduos com suscetibilidade distinta pode ser nociva

PRINCIPAIS REFERÊNCIAS

1. Illi S, Depner M, Genuneit J, Horak E, Loss G, Strunz-Lehner C, et al. Protection from childhood asthma and allergy in Alpine farm environments—the GABRIEL Advanced Studies. *J Allergy Clin Immunol* 2012;**129**:1470-1477 e6.
2. Custovic A, Simpson A. The role of inhalant allergens in allergic airways disease. *J Investig Allergol Clin Immunol* 2012;**22**:393-401.
3. Custovic A, Marinho S, Simpson A. Gene-environment interactions in the development of asthma and atopy. *Expert Rev Respir Med* 2012;**6**:301-308.
4. Custovic A, Rothers J, Stern D, Simpson A, Woodcock A, Wright AL, et al. Effect of day care attendance on sensitization and atopic wheezing differs by Toll-like receptor 2 genotype in 2 population-based birth cohort studies. *J Allergy Clin Immunol* 2011;**127**:390-397 e1-9.
5. Martino D, Prescott S. Epigenetics and prenatal influences on asthma and allergic airways disease. *Chest* 2011;**139**:640-647.

19

ASMA NA INFÂNCIA

Nikolaos G. Papadopoulos

University of Athens

Grécia

A asma é definida da mesma maneira em crianças e em adultos. Porém, existem muitas particularidades que fazem da asma infantil uma doença desafiadora, inclusive a escassez relativa de evidências nessa faixa etária. A asma começa cedo e persiste, em geral, toda a vida, seguindo um padrão que não é completamente definido. Os estudos da história natural da doença demonstraram que muitas crianças que têm chiado no início da vida, posteriormente, superam esse problema. No entanto, alguns desses pacientes têm recidiva, enquanto outros desenvolvem asma em diferentes momentos da vida (Figura 1). A gravidade e a atopia são os elementos mais vigorosamente associados à persistência de chiado e asma. Os sintomas de asma coexistem ou acompanham outras afecções relacionadas com alergia, como dermatite atópica e/ou rinite. Nas crianças, a “marcha atópica” tem sido usada como metáfora para caracterizar a transformação longitudinal dessas afecções no mesmo paciente. As comorbidades frequentes, em especial rinite, devem sempre ser consideradas ao avaliar os pacientes.

A apresentação clínica da asma na infância é dinâmica e evolui em paralelo com o desenvolvimento dos sistemas respiratório e imunológico. Os sintomas são típicos e incluem chiado, tosse, falta de ar e aperto no peito. As exacerbações

MENSAGENS IMPORTANTES

- Existem diferenças substanciais entre a asma pediátrica e a asma em adultos que apoiam a necessidade de planos de conduta e diretrizes distintos
- Os fenótipos da asma pediátrica, inclusive a induzida por vírus, por exercício e por alérgenos, salientam a complexidade da doença
- O diagnóstico de asma é difícil no início da infância
- O tratamento da asma pediátrica é multifacetado (inclusive educação, prevenção de gatilhos, medicamentos e intervenções biológicas) e dinâmico (com monitoramento, consideração dos custos e das características geopolíticas)
- A idade e as características específicas do fenótipo da eficácia de diferentes medicações devem ser levadas em consideração

são frequentes em crianças, em geral, precipitadas por um resfriado comum. Em muitos casos, essas exacerbações são a única expressão clínica da doença. Contudo, está ficando cada vez mais claro que a asma tem vários padrões distintos, com diferentes gatilhos, respostas ao tratamento e prognóstico. Esses fenótipos, que refletem diversidade semelhante de mecanismos (endótipos), podem ser úteis no tratamento da doença. Os fenótipos foram relacionados com desfecho epidemiológico, gravidade ou gatilhos; nestes últimos, a distinção entre asma induzida por vírus, induzida por exercício e por alérgenos, proposta por Pediatric Asthma PRACTALL, pode ter implicações práticas (Figura 2). A idade também

é essencial, com grandes diferenças nas apresentações clínicas, que dependem tanto do desenvolvimento fisiológico quanto das características sociais, da capacidade cognitiva e da adesão.

A patologia e a patofisiologia da asma infantil compartilham elementos chave da inflamação e remodelação da asma em adultos. No entanto, a inflamação pode não ser sempre eosinofílica; nos casos mais leves, a inflamação aparece durante as exacerbações, paralelamente com os sintomas e a broncoconstrição. Além disso, fora as exacerbações, a função pulmonar, com muita frequência está dentro da faixa normal. A remodelação está presente em crianças em idade escolar (Fi-

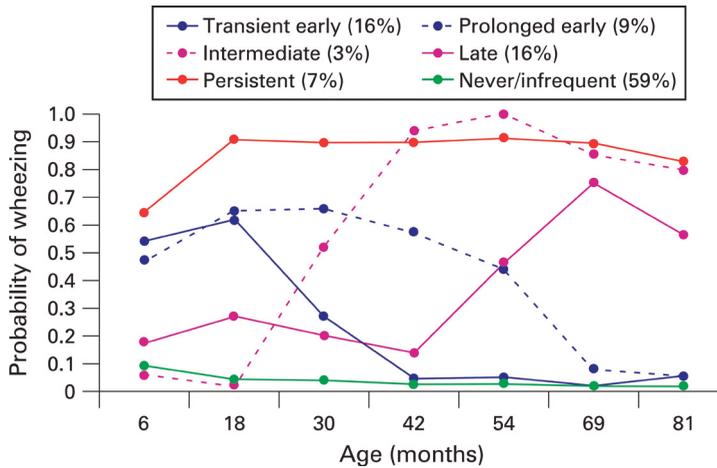


Figura 1 Padrões de persistência do chiado entre 6.265 crianças acompanhadas em esquema longitudinal durante 7 anos (Estudo ALSPAC). (Reproduzido de Thorax, Henderson J, Granell R, Heron J, et al, 63, 974-980, Copyright 2008, com permissão de BMJ Publishing Group.)

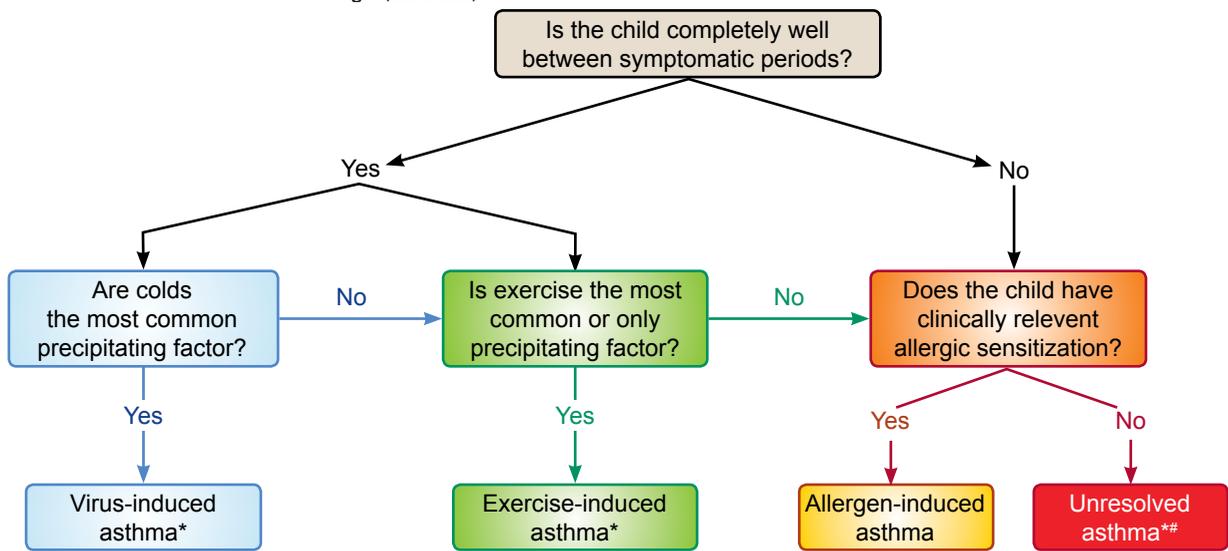


Figura 2 Fenótipos de asma em crianças com > 2 anos de idade. Os fenótipos são um guia útil para o problema predominante, e a sobreposição entre fenótipos, em geral, está presente. *As crianças também podem ser atópicas; #Diversas etiologias, incluindo exposição a irritantes e alergias ainda não evidentes, podem ser incluídas aqui. (Reproduzido de Bacharier LB, Boner A, Carlsen KH, et al., Diagnosis and treatment of asthma in childhood: a PRACTALL consensus report. Allergy 2008;63:5-34, com permissão de Wiley-Blackwell.)

SEÇÃO A - Asma da epidemiologia, fatores de risco e mecanismos a fenótipos e tratamento

gura 3) na mesma extensão que em crianças mais velhas e adultos, mas ainda não está presente em lactentes.

O diagnóstico da asma pode ser um desafio, principalmente em crianças menores. O diagnóstico da asma é, quando muito, provisório em lactentes. Em crianças em idade pré-escolar, a anamnese detalhada e a exclusão de outros distúrbios sibilantes são obrigatórias e um estudo terapêutico bem planejado pode ajudar a estabelecer o diagnóstico.

A função pulmonar deve ser avaliada por oscilometria de impulso. Nas crianças em idade escolar e adolescentes, a avaliação da hiperresponsividade brônquica e a inflamação das vias aéreas são informações adicionais. A sensibilização atópica deve ser sempre avaliada, porque fornece informações sobre possíveis gatilhos e sobre o prognóstico.

A educação do paciente, a identificação e prevenção dos gatilhos, a farmacoterapia, imunoterapia e o monitoramento rigoroso são os pi-

lares do tratamento. Cada um deles tem as peculiaridades relacionadas com a idade. Os programas educativos devem ser talhados para a idade; os programas escolares podem ser bastante proveitosos. No início da vida, os vírus respiratórios são, de longe, os gatilhos mais comuns da doença. Com o aumento da idade, os gatilhos alérgicos passam a ser mais relevantes em termos clínicos.

A farmacoterapia segue a conduta passo a passo, com base no contro-

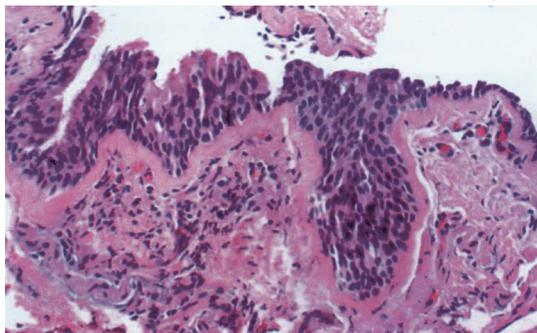


Figura 3 Biópsia brônquica de menina com 6 anos de idade e asma grave persistente. Pode-se constatar o epitélio das vias aéreas intacto, mas hiperplásico, e membrana basal acentuadamente espessada, com inflamação mínima caracterizada por infiltração linfocitária irregular logo abaixo da membrana

basal. (Reproduzido com permissão de American College of Chest Physicians from Jenkins HA, Cool C, Szeffler SJ, et al. *Histopathology of severe childhood asthma: a case series*. *Chest* 2003;124:32-41.)

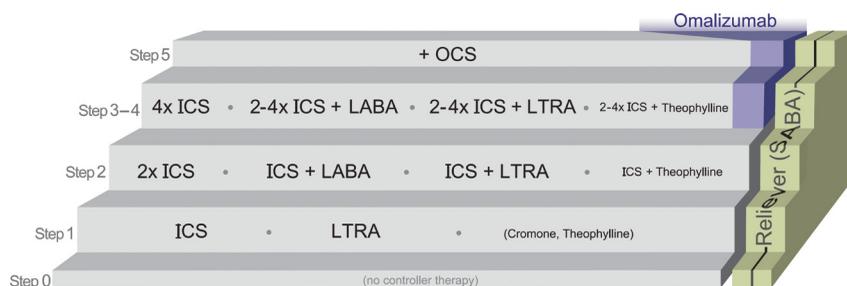


Figura 4 A abordagem passo a passo do tratamento da asma na infância visa o controle da doença. Uma maneira fácil de memorizar essa abordagem passo a passo é que o número de cada etapa sugere o número de medicamentos ou o nível de CS inalados (ICS) a serem usados. (Reproduzido de Papadopoulos NG, Arakawa H, Carlsen KH, et al. *International consensus on (ICON) pediatric asthma*. *Allergy* 2012;67: 976-997, com permissão de Wiley-Blackwell.)

le da doença (Figura 4). Infelizmente, o volume de evidências sobre a eficácia de medicamentos em crianças não é adequado, embora esteja claro que difere dos adultos e mesmo entre grupos pediátricos. Os corticosteroides inalatórios continuam a ser a base do tratamento anti-inflamatório prolongado. As respostas diferenciais aparentes a medicamentos são as dadas aos antagonistas de receptores de leucotrienos e aos agentes beta 2 agonistas de ação prolongada, sendo o primeiro mais eficaz, e o último menos eficaz, em comparação com os estudos em adultos.

A imunoterapia é, atualmente, o único tratamento com potencial modificador da doença para pacientes com asma induzida por alérgenos. É preciso realizar pesquisas in-

tensas para otimizar esse potencial.

O monitoramento rigoroso é essencial. A maior dificuldade de adesão e uso de dispositivos, as mudanças rápidas no desenvolvimento da doença e a necessidade de monitorar o crescimento, aumentam a complexidade da conduta e salientam a importância do monitoramento regular.

As estratégias de prevenção primária ainda estão por ser descobertas, com exceção da prevenção do tabagismo durante a gestação, que é veemente recomendada.

PRINCIPAIS REFERÊNCIAS

1. Papadopoulos NG, Arakawa H, Carlsen KH, Custovic A, Gern J, Lemanske R, et al. International consensus on (ICON) pediatric asthma. *Allergy* 2012;67: 976-997.

- Henderson J, Granell R, Heron J, Sherriff A, Simpson A, Woodcock A, et al. Associations of wheezing phenotypes in the first 6 years of life with atopy, lung function and airway responsiveness in mid-childhood. *Thorax* 2008;63:974-980.
- Bacharier LB, Boner A, Carlsen KH, Eigenmann PA, Frischer T, Götz M, et al. Diagnosis and treatment of asthma in childhood: a PRAC-TALL consensus report. *Allergy* 2008;63:5-34.
- Konstantinou GN, Xepapadaki P, Manousakis E, Makrinioti H, Kouloufakou-Gratsia K, Saxonipapageorgiou P, et al. Assessment of airflow limitation, airway inflammation, and symptoms during virus-induced wheezing episodes in 4- to 6-year-old children. *J Allergy Clin Immunol* 2013;131:87-93.e1-5.
- Jenkins HA, Cool C, Szeffler SJ, Covar R, Brugman S, Gelfand EW, et al. Histopathology of severe childhood asthma: a case series. *Chest* 2003;124:32-41.
- Saglani S, Malmström K, Pelkonen AS, Malmberg LP, Lindahl H, Kajosaari M, et al. Airway remodeling and inflammation in symptomatic infants with reversible airflow obstruction. *Am J Respir Crit Care Med* 2005;171:722-727.
- Eigenmann PA, Atanaskovic-Markovic M, O'B Hourihane J, Lack G, Lau S, Matricardi PM, et al. Testing children for allergies: why, how, who and when: An updated statement of the European Academy of Allergy and Clinical Immunology (EAACI) Section on Pediatrics and the EAACI-Clemens von Pirquet Foundation. *Pediatr Allergy Immunol* 2013;24:195-209.
- Calderon MA, Demoly P, Gerth van Wijk R, Bousquet J, Sheikh A, Frew A, et al. EAACI: A European Declaration on Immunotherapy. Designing the future of allergen specific immunotherapy. *Clin Transl Allergy* 2012;2:20.

20

ASMA EM IDOSOS

Dennis K. Ledford
University of South Florida
Tampa, EUA

A população mundial está envelhecendo, sendo que os maiores aumentos ocorrem nos indivíduos com mais de 85 anos de idade. Vinte e cinco por cento da população dos EUA terá mais de 65 anos em 2050 (Figura 1). A asma ocorre em todas as faixas etárias, seja como novo diagnóstico, seja como doença preexistente em idade menor. A prevalência de asma nos idosos é de 4% a 13%, semelhante à das populações de adultos mais jovens, e a incidência é de aproximadamente 1/1.000/ano. Contudo, a asma provavelmente é subdiagnosticada devido à atribuição dos sinais e sintomas a outras doenças que não a asma nas populações idosas ou à aceitação dos sintomas e limitações como resultado do envelhecimento. Em comparação com a asma que começa em idade menor, o início em idosos tende a ser mais grave e progressivo, mais provável em mulheres e menos reversível. A mortalidade por asma aumenta com o envelhecimento (Figura 2).

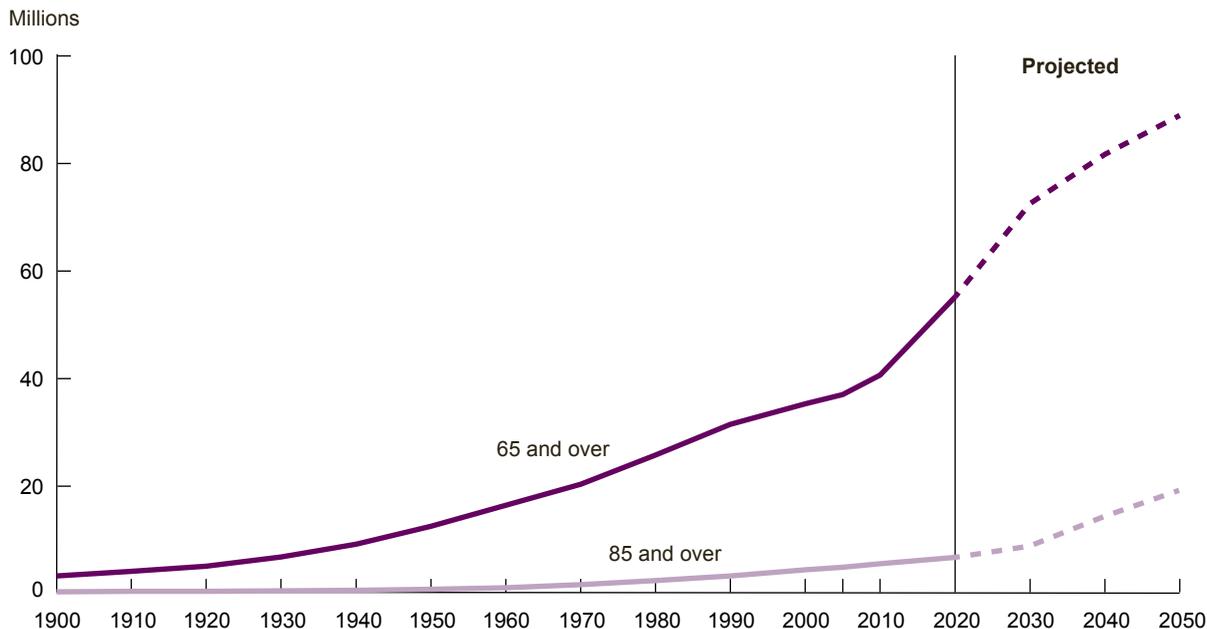
O aumento da idade influencia os sintomas de asma e sua mortalidade. Isso pode ser devido às alterações da fisiologia das vias aéreas com o envelhecimento e à menor resposta ao tratamento. A função pulmonar diminui com a idade devido ao aumento da rigidez da parede torácica, à menor função dos músculos respiratórios e ao aumento do

MENSAGENS IMPORTANTES

- A asma em adultos com mais idade é resultado de ambas doença persistente e doença de início recente
- A função pulmonar normal em idosos tem características de obstrução de fluxo aéreo, o que complica o diagnóstico de asma e desafia a distinção entre doença pulmonar obstrutiva crônica e asma
- Os alérgenos e a sensibilidade alérgica são menos importantes em comparação com as populações mais jovens, mas a alergia permanece relevante nos idosos
- O tratamento da asma não é fundamentalmente diferente. A imunoterapia e o controle ambiental são, em geral, menos eficazes, a tolerância aos corticosteroides inalatórios e aos agentes beta agonistas é menor e a terapia anticolinérgica pode ser uma consideração devido a alterações obstrutivas fixas do envelhecimento
- As infecções são uma causa importante de exacerbações graves. A situação de vacinação deve ser verificada nos idosos com asma
- Os efeitos colaterais da medicação são um grande desafio nos idosos

volume residual por causa da perda da recuperação elástica. O declínio da elasticidade das vias aéreas com a idade é um contribuinte importante para o aumento da obstrução fixa das vias aéreas e do trabalho respiratório. O resultado é uma redução de VEF1/CVF, de modo que os idosos normais têm características espirométricas sugestivas de doença pulmonar obstrutiva. Assim, o diagnóstico de asma em idosos é difícil e, em geral, é diagnosticada erroneamente como doença pulmonar

obstrutiva crônica (DPOC), resultando em subdiagnóstico e subtratamento da asma. A obstrução significativa e irreversível do fluxo de ar em idosos, em geral decorre de DPOC, asma com remodelação ou bronquiectasia com fibrose segmentar. Estudos sobre capacidade pulmonar e difusão e as imagens tomográficas de alta resolução podem ser úteis na identificação de outras doenças que não a asma em idosos com dispneia persistente ou VEF1 menor que 60% do previsto.



NOTE: These projections are based on Census 2000 and are not consistent with the 2010 Census results. Projections based on the 2010 Census will be released in late 2012.

Reference population: These data refer to the resident population.

SOURCE: U.S. Census Bureau, 1900 to 1940, 1970, and 1980, U.S. Census Bureau, 1983, Table 42; 1950, U.S. Census Bureau, 1953, Table 38; 1960, U.S. Census Bureau, 1964, Table 155; 1990, U.S. Census Bureau, 1991, 1990 Summary Table File; 2000, U.S. Census Bureau, 2001, *Census 2000 Summary File 1*; U.S. Census Bureau, Table 1: Intercensal Estimates of the Resident Population by Sex and Age for the U.S.: April 1, 2000 to July 1, 2010 (US-EST00INT-01); U.S. Census Bureau, 2011. *2010 Census Summary File 1*; U.S. Census Bureau, Table 2: Projections of the population by selected age groups and sex for the United States: 2010–2050 (NP2008-t2).

Figura 1 População dos Estados Unidos, com 65 anos ou mais e 85 anos ou mais, selecionada nos anos 1900-2010 e projetada para 2020-2050. (De http://www.agingstats.gov/Main_Site/Data/2012_Documents/docs/Population.pdf, acessado em 20 de maio de 2013.)

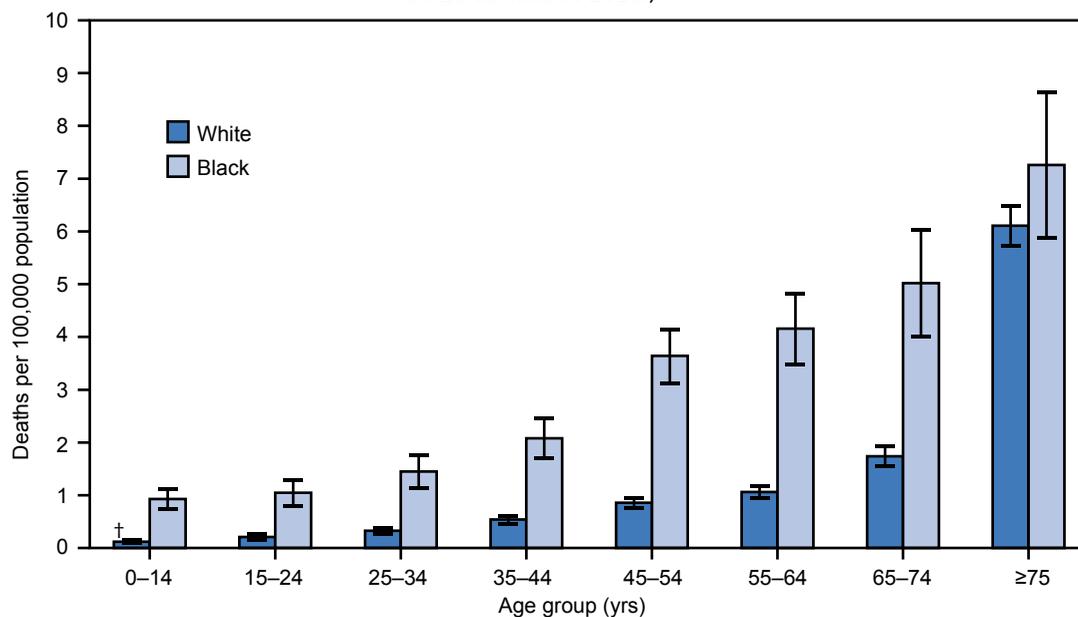


Figura 2 Taxas de morte por asma por raça e idade, Estados Unidos 2007-2009. (Dos Centers for Disease Control and Prevention, *Morbidity and Mortality Weekly Report*, 2012;61:315.)

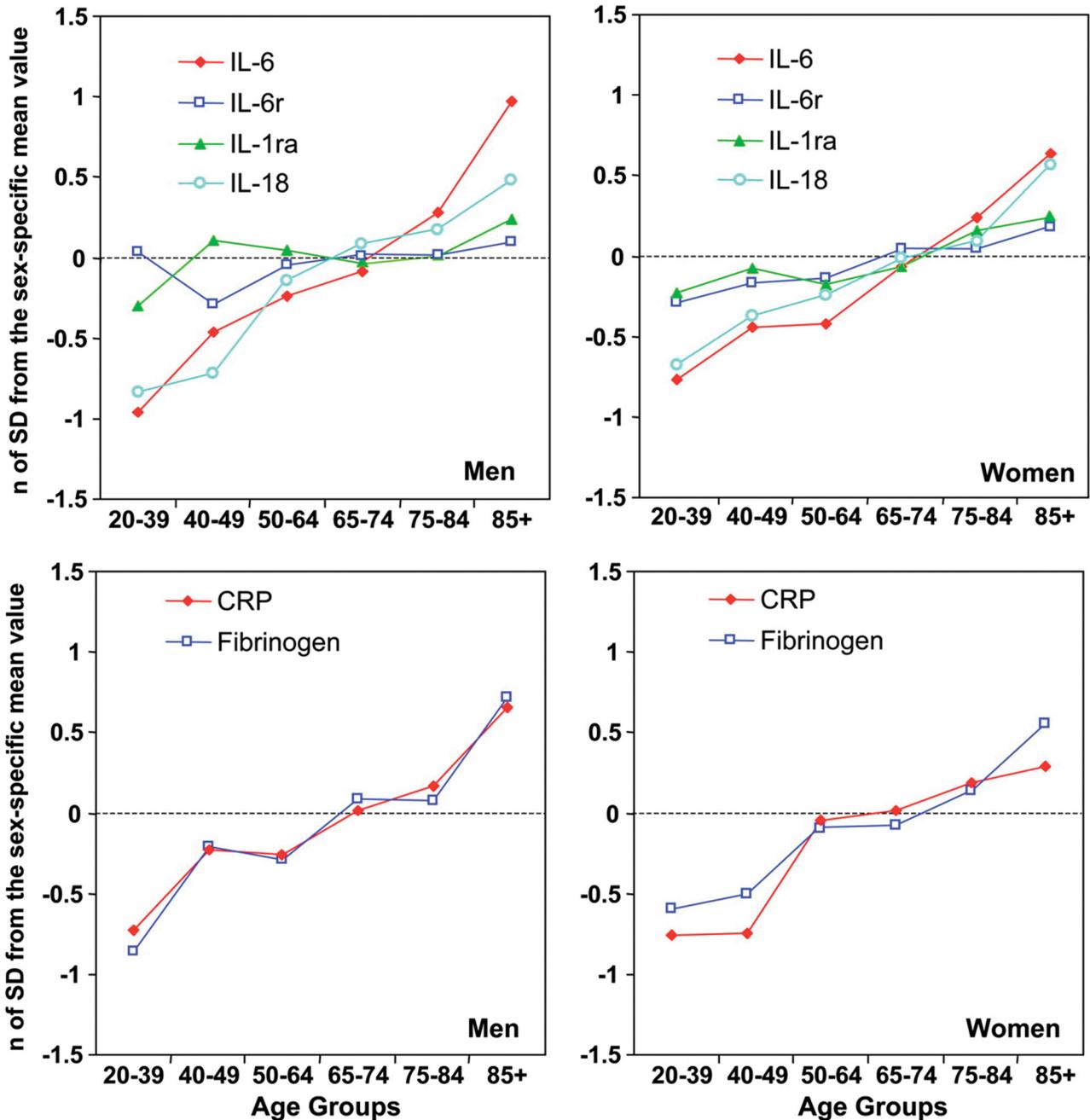


Figura 3 Efeito da idade sobre o estado inflamatório. Valores médios de marcadores inflamatórios de acordo com a faixa etária e sexo expressos como número de desvios padrão da média populacional para tornar os valores independentes de diferentes unidades de medida. (Republicado com permissão de *Blood*, from *The origins of age-related proinflammatory state*, Ferrucci L, Corsi A, Lauretani F, et al, 105, 6, 2005; permissão concedida por Copyright Clearance Center, Inc.)

O envelhecimento afeta o sistema imunológico de várias maneiras (Figuras 3 e 4). Os achados esperados em idosos são diminuição de células T naive com declínio da

capacidade de resposta a novos antígenos, aumento de células T de memória, aumento de células CD8/ células citotóxicas, redução da função das células B, diminuição da

função imunológica inata, aumento de neutrófilos e função eosinofílica relativamente inalterada. A produção de IgE declina com a idade, embora alguns dados não corroborem

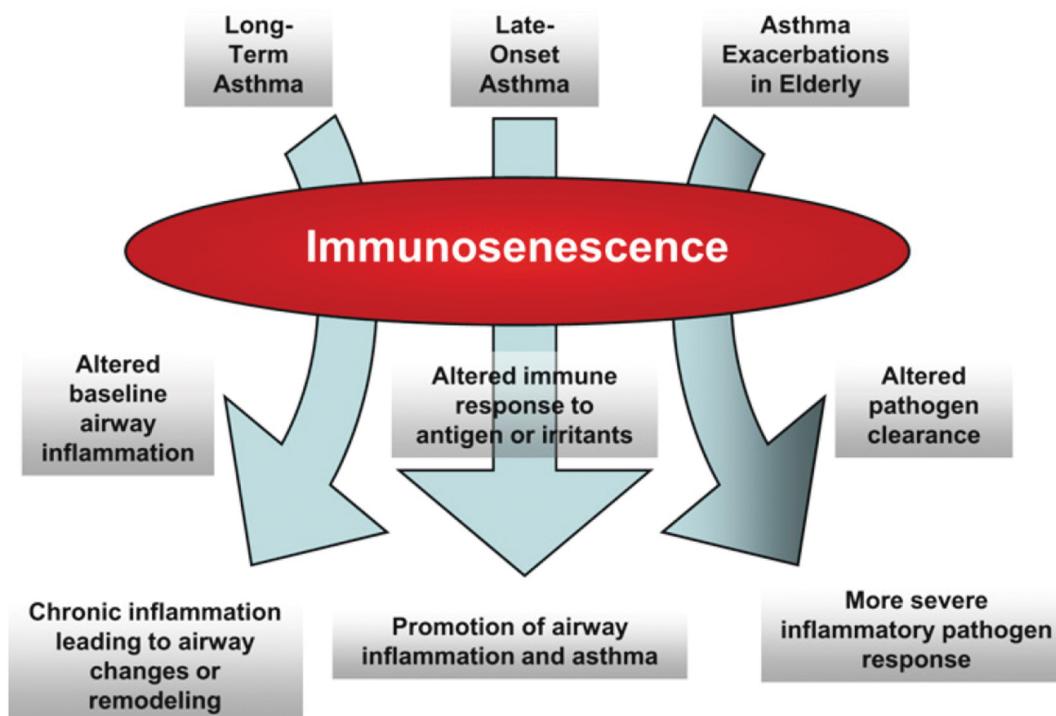


Figura 4 Imunossenescência e possíveis efeitos sobre a asma. (Reimpresso de *J Allergy Clin Immunol*, 126/4, Busse PJ, Mathur SK, Age related changes in immune function: effect on airway inflammation, 690-696, Copyright 2010, com permissão de Elsevier.)

esse ponto. No entanto, as respostas de edema e hiperemia aos testes cutâneos em idosos com asma são preditivas de sintomas, mas são menos confiáveis para prever a resposta à provocação com alérgeno inalado do que nas populações mais jovens. A sensibilização alérgica é mais comum em idosos com asma do que nos controles de mesma idade sem asma, sendo que os estudos em populações caucasianas mostram 28% a 74% de idosos com asma sensíveis a pelo menos um antígeno. Porém, os indivíduos que desenvolvem asma em idade mais avançada têm menos probabilidade de ter IgE específica do que os mais jovens. O envelhecimento da pele reduz a utilidade do teste cutâneo em pele danificada pelo sol. A IL-6 aumenta com a idade e se correlaciona inversamente com a sobrevivência. A IL-6 e a inflamação não

eosinofílica associada podem afetar as vias aéreas.

A asma com início depois dos 40 anos de idade raramente é mediada por IgE e tem muito menos ligação familiar. Quanto maior for a duração da asma, menor será a probabilidade de a função pulmonar voltar ao normal (Figura 5). A partir do valor máximo aos 20 anos de idade, a função pulmonar diminui com a idade. A redução média do VEF1 é 25 a 30 ml/ano, e essa perda é acelerada em certas pessoas pelo tabagismo ou pela asma crônica.

O tratamento da asma em idosos não difere das populações mais jovens, com exceção de que os medicamentos podem ser menos eficazes e menos tolerados. Os medicamentos inalatórios requerem fluxo de ar suficiente para os inaladores de pó ou coordenação para os inaladores dosimetrados, o que

possivelmente limita a efetividade nos idosos. O ressecamento da mucosa bucal e laríngea em indivíduos idosos reduz a tolerância aos corticosteroides inalatórios, e os idosos com asma podem obter menos benefícios dessa medicação. A tolerância aos agentes beta agonistas de curta ação ou ação prolongada é outra preocupação, e a terapia anticolinérgica, não aprovada para asma, mas com eficácia demonstrada, pode ser considerada. Devido às baixas taxas de fluxo e à doença das pequenas vias aéreas, a terapia oral pode ser desejável, considerando os ciclos curtos de corticosteroides orais, a baixa dose de teofina ou um teste com modificadores de leucotrieno. As infecções são uma causa frequente de exacerbações e podem resultar em gravidade que requer hospitalização. Portanto, as recomendações de vacinas incluem a vacina anual contra influenza, a

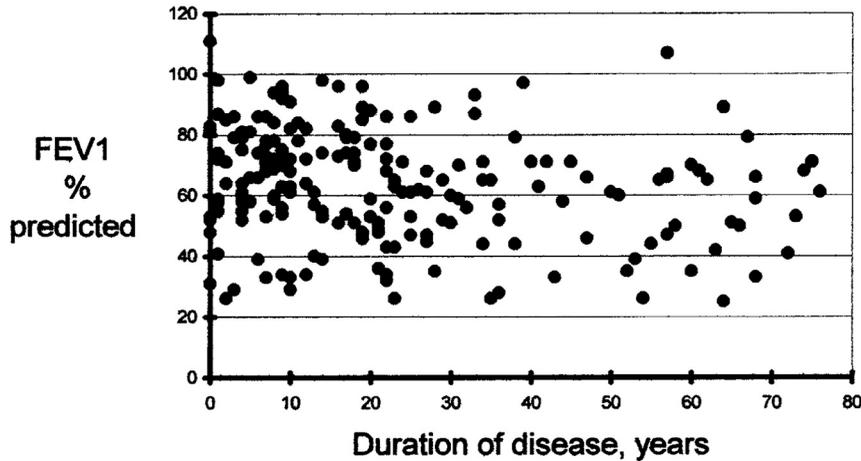


Figura 5 Função pulmonar medida pelo VEF1 em pacientes com diagnóstico de asma feito depois dos 65 anos de idade em uma única clínica de referência. (Reimpresso de *J Allergy Clin Immunol*, 103/4, Reed CE, *The natural history of asthma in adults: the problem of irreversibility*, pp 539-547, Copyright 1999, com permissão de Elsevier.)

vacina pneumocócica periódica e as doses de reforço para aumento da imunidade contra coqueluche na idade adulta. O monitoramento dos efeitos colaterais da terapia é muito importante nos idosos. Esse monitoramento inclui potássio sérico e glicose com agentes beta agonistas inalatórios, em especial quando combinados com altas doses de corticosteroides inalatórios ou orais, densidade óssea quando são necessários corticosteroides inalatórios regulares ou sistêmicos recorrentes, além de 25-hidroxivitamina D sérica com concentrações alvo de 40-50 ng/ml e avaliação da força para detectar miopatia.

PRINCIPAIS REFERÊNCIAS

1. Busse PJ, Mathur SK. Age related changes in immune function: effect on airway inflammation. *J Allergy Clin Immunol* 2010;**126**:690-696.
2. McHugh MK, Symanski E, Pompeii LA, Delclos GL. Prevalence of asthma among adult females and males in the United States: Results from the National Health and Nutrition Examination Survey (NHANES), 2001-2004. *J Asthma* 2009;**46**:759-766.
3. Stupka E, deShazo R. Asthma in seniors: Part 1. Evidence for underdiagnosis, undertreatment and increasing morbidity and mortality. *Am J Med* 2009;**122**:6-11.
4. Reed C. Asthma in the elderly: Diagnosis and management. *J Allergy Clin Immunol* 2010;**126**:681-687.
5. Ferrucci L, Corsi A, Lauretani F, Bandinelli S, Bartali B, Taub DD, et al. The origins of age-related proinflammatory state. *Blood* 2005;**105**:2294-2299.
6. Busse PJ, Lurslurchachai L, Sampson HA, Halm EA, Wisnivesky J. Perennial allergen-specific immunoglobulin E levels among inner-city elderly asthmatics. *J Asthma* 2010;**47**:781-785.
7. Zureik M, Orehek J. Diagnosis and severity of asthma in the elderly: results of a large survey in 1,485 asthmatic recruited by lung specialists. *Respiration* 2002;**69**:223-228.
8. King MJ, Lockey RF. Allergen prick-puncture skin testing in the elderly. *Drugs Aging* 2003;**20**:1011-1017.
9. Kerstjens HA, Engel M, Dahl R, Paggiaro P, Beck E, Vandewalker M, et al. Tiotropium in asthma poorly controlled with standard combination therapy. *N Engl J Med* 2012;**367**:1198-1207.
10. Mai XM, Langhammer A, Camargo CA Jr, Chen Y. Serum 25-hydroxyvitamin D levels and incident asthma in adults: The HUNT study. *Am J Epidemiol* 2012;**176**:1169-1176.
11. Bos IS, Gosens R, Zuidhof AB, Schaafsma D, Halayko AJ, Meurs H, et al. Inhibition of allergen-induced airway remodeling by tiotropium and budesonide: a comparison. *Eur Respir J* 2007;**30**:653-661.

21

ASMA NOS ATLETAS DE ELITE

Louis-Philippe Boulet

Laval University

Quebec, Canadá

PREVALÊNCIA DE ASMA NO ATLETA

A prevalência de asma, atopia, broncoconstrição induzida por exercício (BIE) e a hiperresponsividade das vias aéreas (HRA) é maior nos atletas de alto nível (Tabela 1). A asma tem sido relatada em 2,7% a 22,8% dos atletas de esportes de verão e de 2,8% a 54,8% dos atletas de esportes de inverno, variações que podem estar relacionadas a populações diferentes de atletas e à variação dos testes diagnósticos. A prevalência de HRA é ainda mais alta e varia de 25% a 79% em atletas de esportes de resistência física, ao passo que é cerca de 20% nos atletas de esportes de potência e velocidade.

MECANISMOS DE DESENVOLVIMENTO DE ASMA E FATORES DE RISCO

São crescentes as evidências de que o exercício repetitivo de alta intensidade, em especial quando o atleta é exposto a alérgenos, poluentes, derivados de cloro ou ar frio durante o treinamento, pode promover o desenvolvimento de asma e HRA (Figura 1). Os mecanismos pelos quais esses agentes podem induzir mudanças a longo prazo na função das vias aéreas em atletas ainda precisam ser determinados, mas parecem agir por meio de lesão epitelial nas vias aéreas, inflamação na maioria das vezes, neutrofílica

MENSAGENS IMPORTANTES

- A prevalência de asma e hiperresponsividade das vias aéreas é maior no atleta
- A asma apresenta-se com um fenótipo específico no atleta, com menos inflamação eosinofílica das vias aéreas, às vezes, asma mais difícil de controlar e reversibilidade significativa das alterações da hiperresponsividade das vias aéreas (HRA) após a cessação do treinamento em subgrupos, como nadadores
- Às vezes, considera-se que os fatores ambientais, como inalação repetitiva de derivados de cloro (nadadores), ar frio (esportes de inverno), alérgenos e poluentes têm um papel no desenvolvimento de asma e HRA no atleta
- A asma deve ser diagnosticada precocemente em atletas, assim como deve-se sugerir medidas preventivas para proteger as vias aéreas e otimizar o desempenho
- O uso de medicação deve estar em conformidade com as exigências da Agência Mundial Antidoping

ou paucigranulocítica, e remodelação. A desidratação frequente/intensa das vias aéreas e o estresse mecânico dessas vias pelo exercício intenso podem contribuir para essas alterações.

CARACTERÍSTICAS CLÍNICAS DA ASMA NO ATLETA

Os sintomas respiratórios não são confiáveis para fazer o diagnóstico de asma em atletas, e são necessários testes objetivos que demonstrem obstrução variável das vias aéreas e/ou hiperresponsividade como provocação com metacolina

ou manitol, testes de exercício (em campo ou no laboratório) ou teste de hiperpnéia voluntária em normocapnia.

CONDUTA

A conduta ideal da asma em atletas inclui medidas farmacológicas e não farmacológicas gerais, sugeridas nas diretrizes atuais (Figura 2). Deve-se prestar atenção especial à prevenção da BIE, ao desenvolvimento de tolerância aos efeitos broncoprotectores dos agentes β 2 agonistas inalatórios e à avaliação dos benefícios das medicações para asma, porque

TABELA 1

Prevalência de asma diagnosticada por médicos, broncoconstrição induzida por exercício e hiperresponsividade das vias aéreas em atletas de elite

Tipo de esporte	ADM	BIE	HRA
Atletas de inverno	14-28%	23-35%	23-52%
Nadadores	≅8%	---	36-79%
Outros esportes de resistência física	2-20%	15-19%	9-21%

Adaptado de Langdeau et al. *Sports Med* 2001. (ADM = Asma diagnosticada por médicos; BIE = Broncoconstrição induzida por exercício; HRA = Hiperresponsividade das vias aéreas medida na avaliação de resposta a metacolina ou outros agentes)

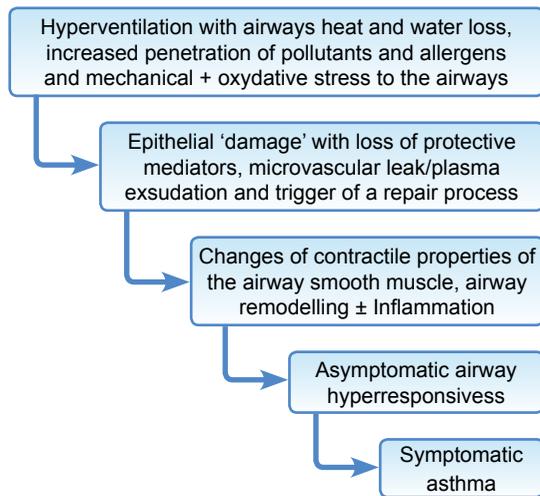


Figura 1 Possíveis mecanismos de desenvolvimento de asma e hiperresponsividade das vias aéreas em atletas.

estes últimos, em geral parecem menos eficazes em atletas de alto nível quanto ao alívio dos sintomas respiratórios (Tabela 2). A resposta global mais fraca, às vezes observada, pode ser resultante do fato de que alguns sintomas respiratórios não se devem à asma, mas, sim, estão associados a outras comorbidades (rinite, refluxo gastroesofágico, disfunção das pregas vocais) ou ao exercício intenso. Também é possível que os atletas apresentem resistência aos medicamentos contra a asma, possivelmente por causa da remodelação predominante das vias aéreas ou por um tipo mais neutrofílico de inflamação dessas vias. O uso de medicação deve estar em conformidade com as exigências da Agência Mundial Anti-doping (<http://www.wada-ama.org/en/>, acessado em 20 de maio de 2013). A rinite é comum nos atletas

e também deve ser tratada conforme as diretrizes atuais.

MEDIDAS PREVENTIVAS E DESFECHOS A LONGO PRAZO

As medidas preventivas incluem prevenção, sempre que possível, de treinamento durante exposição de alto nível a alérgenos/poluentes, temperatura extremamente fria e melhores medidas para reduzir os níveis de subprodutos de cloro em piscinas (Tabela 3).

Curiosamente, há evidências de que a responsividade das vias aéreas pode, pelo menos em parte, normalizar-se ao parar o treinamento. São necessárias mais pesquisas sobre como reduzir o risco de desenvolvimento de asma e/ou HRA no atleta como estas últimas influenciam o desempenho dos atletas e qual é o desfecho depois da cessação do treinamento em vários tipos de esportes.

CONCLUSÃO

A asma e a HRA são comuns no atleta de alto nível. O treinamento de resistência física para competições pode promover o desenvolvimento de asma e HRA por meio de diversos mecanismos. O diagnóstico requer testes de broncoprovocação e, embora a conduta da asma deva ser similar à de outros pacientes com asma, devem ser asseguradas medidas ambientais específicas e de prevenção da tolerância aos agentes β_2 agonistas. A função das vias aéreas pode normalizar-se parcial ou totalmente depois da cessação do treinamento, mas é preciso pesquisar mais como prevenir o desenvolvimento de asma e HRA nessa população, assim como qual é a terapia farmacológica ideal para ela.

PRINCIPAIS REFERÊNCIAS

1. Helenius IJ, Tikkanen HO, Sarna S, Haahtela T. Asthma and increased bronchial responsiveness in elite athletes: atopy and sport event as risk factors. *J Allergy Clin Immunol* 1998;**101**:646-652.
2. Langdeau JB, Turcotte H, Bowie DM, Jobin J, Desgagné P, Boulet LP. Airway hyperresponsiveness in elite athletes. *Am J Respir Crit Care Med* 2000;**161**:1479-1484.
3. Fitch KD, Sue-Chu M, Anderson SD, Boulet LP, Hancox RJ, McKenzie DC, et al. Asthma and the elite athlete: summary of the International Olympic Committee's consensus conference, Lausanne, Switzerland, January 22-24, 2008. *J Allergy Clin Immunol* 2008;**122**:254-260.
4. From the Global Strategy for Asthma Management and Prevention. Global Initiative for Asthma (GINA) 2012. Available from: www.ginasthma.org.
5. Bougault V, Turmel J, Boulet LP. Airway hyperresponsiveness in elite swimmers: Is it a transient phenomenon? *J Allergy Clin Immunol*. 2011;**12**:892-898.

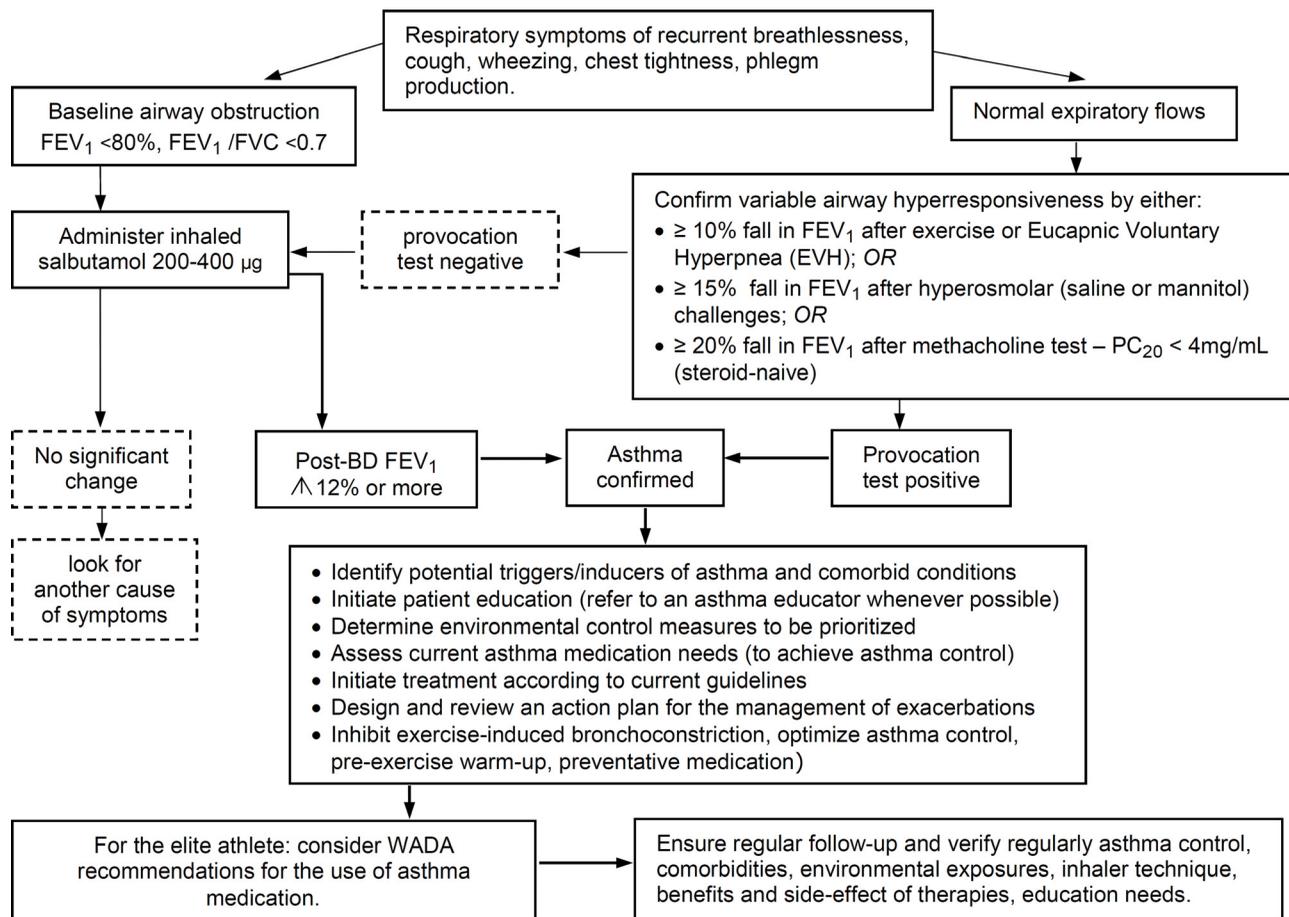


Figura 2 Conduta na asma para o atleta. BD - Broncodilatador; CVF - capacidade vital forçada; VEF1 - volume expiratório forçado no primeiro segundo; WADA - World Anti Doping Agency (Agência Mundial Antidoping). (Adaptado de *J Allergy Clin Immunol*, 122/2, Fitch KD, Sue-Chu M, Anderson SD, et al, *Asthma and the elite athlete: summary of the International Olympic Committee’s consensus conference, Lausanne, Switzerland, January 22-24, 2008, 254-260, Copyright 2008, com permissão de Elsevier.*)

TABELA 2

Considerações específicas sobre o tratamento da asma em atletas de alto nível

- Dificuldades para avaliar “sintomas do tipo asma”
- Devemos tratar o que é considerado HRA assintomática?
- Alterações não reconhecidas da função pulmonar decorrentes de altos valores basais
- Alto nível de exposição a sensibilizadores/irritantes
- Subtratamento/Tratamento em demasia
- Presença de condições que causam confusão (DPV, treinamento excessivo, etc.)
- Resposta reduzida à terapia
- Exigências das autoridades desportivas
- Avaliação dos desfechos a longo prazo

TABELA 3

Exemplos de medidas preventivas para atletas com asma

- Prevenção de treinamento durante:
- exposição de alto nível a alérgenos relevantes
 - dias de poluição intensa
 - temperatura extremamente baixa
- Redução das concentrações de subprodutos do cloro em piscinas
- higiene pessoal dos banhistas
 - controle das concentrações de cloro
 - melhor ventilação do ambiente da piscina
- Assegurar o controle adequado da asma
- Aquecimento antes do exercício

22

ASMA NA GRAVIDEZ

Jennifer A. Namazy
Scripps Clinic
San Diego, EUA

Michael Schatz
Kaiser Permanente Medical Center
San Diego, EUA

A asma é a afecção médica crônica possivelmente mais comum que afeta a gravidez, com prevalência autorrelatada nos Estados Unidos entre 8,4% e 8,8%. Uma metanálise derivada de um corpo substancial de literatura abrangendo várias décadas e incluindo um número muito grande de mulheres grávidas (mais de 1.000.000 para baixo peso ao nascer e mais de 250.000 para parto prematuro) indica que as grávidas com asma têm risco significativamente maior de uma série de desfechos maternos e fetais adversos (Tabela 1 e 2).

Os mecanismos postulados para explicar o aumento dos riscos perinatais em mulheres grávidas com asma, demonstrados em estudos anteriores, incluíram hipóxia e outras consequências fisiológicas da asma mal controlada, medicamentos usados para tratar a doença e fatores patogênicos ou demográficos associados à asma, mas não causados pela doença ou seu tratamento, como a função placentária anormal. Não existem dados que mostrem que o controle da asma abaixo do ideal ou a doença mais grave durante a gravidez esteja associada a maior risco materno ou fetal.

A asma pode piorar, melhorar ou permanecer inalterada durante a gestação e os dados gerais sugerem que esses vários cursos têm

MENSAGENS IMPORTANTES

- As gestantes com asma têm risco maior de desfechos perinatais adversos
- A adesão ao tratamento, especificamente aos corticosteroides inalatórios, tem sido um problema e, em geral, deve-se à preocupação com a segurança desses medicamentos durante a gravidez
- As gestantes com asma devem ser monitoradas mensalmente, para que qualquer mudança de curso possa ser equilibrada com a mudança adequada da terapia
- A educação da paciente é parte importante do tratamento da gestante com asma, e inclui explicação das relações entre asma e gravidez, identificação dos gatilhos da asma, treinamento no uso correto dos inaladores atuais e estabelecimento de um plano de ação para a asma
- Uma das necessidades mais importantes para o futuro é a disponibilidade de mais informações de segurança dos medicamentos para asma usados durante a gravidez, que também podem ser responsáveis pelo controle da asma

frequência aproximadamente igual. É provável que a asma seja mais grave ou piore durante a gravidez nas mulheres com asma mais grave previamente.

Os mecanismos responsáveis pela alteração do curso da asma durante a gestação são desconhecidos. A miríade de alterações associadas à gravidez nos níveis de hormônios sexuais, cortisol e prostaglandinas pode contribuir para mudanças no curso da asma durante a gravidez. Além disso, a exposição aos antié-

nos fetais, que leva à mudanças da função imunológica, pode predispor certas gestantes com asma ao agravamento da doença. Até o sexo do feto pode desempenhar um papel, sendo que certos dados mostram maior gravidade dos sintomas em gestações de feto do sexo feminino.

Uma vez que o diagnóstico da asma for confirmado (Tabela 3), é possível tomar a decisão relativa à medicação de controle ou de resgate (Tabela 4). Os corticosteroides inalatórios são a base da terapia de

TABELA 1

Desfechos maternos adversos relatados como aumentados em gestantes com asma

- Aborto
- Hiperemese gravídica
- Diabetes gestacional
- Corioamnionite
- Hipertensão ou pré-eclâmpsia induzida pela gravidez
- Hemorragia anteparto
- Complicações placentárias
- Trabalho de parto pretermo
- Complicações do trabalho de parto
- Incisão para cesariana
- Nascimento pretermo
- Hemorragia pós-parto

TABELA 2

Adverse fetal outcomes reported to be increased in infants of asthmatic women

- Baixo peso ao nascer
- Nascimento pretermo
- Pequeno para a idade gestacional
- Anomalias congênitas
- Natimorto
- Escore APGAR baixo ao nascer

TABELA 3

Diagnóstico diferencial de dispneia durante a gravidez

- Asma
- Dispneia da gravidez
- Esofagite de refluxo
- Drenagem pós-nasal
- Bronquite
- Disfunção laríngea
- Hiperventilação
- Edema pulmonar
- Embolia pulmonar

controle durante a gravidez. Por ter os dados de segurança gestacional mais publicados, a budesonida é considerada o ICS preferido para a asma durante a gravidez. Isso não significa que as outras preparações de ICS não sejam seguras. Portanto, o ICS que não seja budesonida pode ser continuado nas pacientes que estão bem controladas com esses agentes antes da gravidez, especialmente quando se considera que a alteração das formulações pode prejudicar o controle da asma. A terapia de controle deve ser aumentada em etapas (Tabela 5) até que o controle adequado seja atingido.

A adesão à terapia pode mudar durante a gravidez, com a correspondente mudança do controle da asma. O que se observa com mais frequência é a adesão diminuída em decorrência da preocupação da mãe quanto à segurança das medicações para o feto. Por exemplo, um estudo constatou que menos de 40% das mulheres que se classificaram como “mal controladas” relataram o uso de medicamento de controle durante a gravidez.

A educação da paciente é uma parte importante da conduta da gestante com asma. Cada paciente deve receber as informações básicas sobre a asma e sobre a relação entre a doença e a gravidez. As consultas mensais para avaliar o controle da asma e a adesão ao tratamento são recomendadas para as mulheres que precisam de terapia de controle durante a gestação. Todas as pacientes também devem receber um plano de ação de autotratamento que inclua como reconhecer uma exacerbação grave e quando procurar atendimento de emergência (Tabela 6).

PRINCIPAIS REFERÊNCIAS

1. Kwon HL, Belanger K, Bracken MB. Asthma prevalence among pregnant and childbearing-aged wom-

en in the United States: estimates from national health surveys. *Ann Epidemiol* 2003;**13**:317-324.

2. Namazy JA, Murphy VE, Powell H, Gibson PG, Chambers C, Schatz M. Effects of asthma severity, exacerbations and oral corticosteroids on perinatal outcomes. *Eur Respir J* 2012;[Epub ahead of print].
3. Belanger K, Hellenbrand ME, Holford TR, Bracken M. Effect of pregnancy on maternal asthma symptoms and medication use. *Obstet Gynecol* 2010;**115**:559-567.
4. Gluck JC, Gluck PA. The effect of pregnancy on the course of asthma. *Immunol Allergy Clin N Am* 2006;**26**:63-80.
5. Murphy VE, Gibson PG, Smith R, Clifton VL. Asthma during pregnancy: mechanisms and treatment implications. *Eur Respir J* 2005;**25**:731-750.
6. Louik C, Schatz M, Hernández-Díaz S, Werler MM, Mitchell AA. Asthma in pregnancy and its pharmacologic treatment. *Ann Allergy Asthma Immunol* 2010;**105**:110-117.
7. Namazy JA, Schatz M. Current guidelines for the management of asthma during pregnancy. *Immunol Allergy Clin North Am* 2006;**26**:93-102.
8. Namazy JA, Schatz M. Treatment of asthma during pregnancy and perinatal outcomes. *Curr Opin Allergy Clin Immunol* 2005;**5**:229-233.
9. Tegethoff M, Greene N, Olsen J, Schaffner E, Meinschmidt G. Inhaled glucocorticoids during pregnancy and offspring pediatric diseases: a national cohort study. *Am J Respir Crit Care Med* 2012;**185**:557-563.

TABELA 4

Segurança dos medicamentos usados comumente para o tratamento da asma durante a gravidez*

Medicamento	FDA	Desfecho perinatal
Broncodilatadores inalatórios	Albuterol(C)	Dados tranquilizadores em seres humanos; algumas associações com malformações específicas, mas podem ser aleatórias ou confundidas pela gravidade
Broncodilatadores de curta ação		
Broncodilatadores de ação prolongada	Formoterol(C) Salmeterol(C)	Dados humanos mínimos têm sido tranquilizadores
Teofilina		Sem aumento de malformações congênitas; a toxicidade pode ser um problema
Corticosteroides inalatórios	Budesonide (B) Beclomethasone (C) Fluticasone (C) Mometasone (C) Triamcinolone (C)	Dados tranquilizadores substanciais. Risco de aumento de malformações com doses altas, mas pode ser confundido pela gravidade. A maioria dos dados é de budesonida.
Antagonistas de receptores de leucotrieno	Montelukast (B) Zafirlukast (B)	Quantidade moderada de dados tranquilizadores
Inibidores de 5-LOX	Zileuton (C)	Os estudos com animais não são tranquilizadores
Anti-IgE	Xolair (B)	Risco de baixo peso ao nascer, mas pode ser confundido pela gravidade

*Adaptado de Schatz M, Zeiger RS, Falkoff R, et al. *Asthma and allergic diseases during pregnancy*. In: Adkinson, NF, Yunginger, JW, Busse, WW, et al, editors. *Middleton's Allergy: Principles and Practice*, 8th edition. St. Louis, MO: Mosby, 2013 com permissão de Elsevier.

TABELA 5

Etapas da terapia da asma durante a gravidez*

Etapa	Medicação de controle preferida	Medicação de controle alternativa
1	Nenhuma	-
2	ICS em dose baixa	LTRA, theophylline
3	ICS em dose média	ICS em dose baixa + LABA, LTRA ou teofilina
4	ICS em dose média + LABA	ICS em dose média + LTRA ou teofilina
5	ICS em dose alta + LABA	-
6	ICS em dose alta + LABA + prednisona oral	-

ICS = corticosteroides inalatórios; LTRA – antagonistas de receptores de leucotrieno; LABA = agentes beta agonistas de longa duração. (*De N Engl J Med, Schatz M, Dombrowski MP, *Clinical practice. Asthma in pregnancy*, 360, 1862-1869 Copyright © 2009 Massachusetts Medical Society. Reimpresso com permissão de Massachusetts Medical Society.)

TABELA 6

Educação da paciente para autotratamento da asma durante a gravidez*

Assunto	Recomendação
Informações gerais	Fornecer informações básicas sobre asma e a relação entre asma e gravidez
Uso do inalador	Demonstrar a técnica apropriada para o dispositivo específico e pedir que a paciente realize a técnica; demonstrar o uso do dispositivo espaçador para o inalador dosimetrado se a técnica da paciente não for a ideal
Adesão ao tratamento	Discutir a adesão autorrelatada ao tratamento com a medicação de controle e, quando necessário, abordar as barreiras para a adesão ideal (por exemplo, custo, conveniência, preocupação com efeitos colaterais)
Plano de ação de autotratamento	Fornecer cronograma da medicação de manutenção e doses da terapia de resgate em caso de aumento dos sintomas; explicar quando e como aumentar a medicação de controle e quando e como usar prednisona (para pacientes com uso prévio de prednisona ou asma mal controlada); explicar como reconhecer uma exacerbação grave e quando e como procurar atendimento de urgência ou emergência

*De N Engl J Med, Schatz M, Dombrowski MP, *Clinical practice. Asthma in pregnancy*, 360, 1862-1869 Copyright © 2009 Massachusetts Medical Society. Reimpresso com permissão de Massachusetts Medical Society.)

23

ASMA RELACIONADA
AO TRABALHO**Santiago Quirce***Hospital La Paz Institute for Health
Research, Madrid, Espanha***Enrico Heffler***University of Torino
Itália***DEFINIÇÕES E EPIDEMIOLOGIA**

A asma relacionada ao trabalho abrange duas importantes entidades (Figura 1): asma ocupacional (AO), definida como o tipo de asma causada pelo local de trabalho e a asma exacerbada pelo trabalho (AET), que se refere à piora da asma desencadeada por vários fatores relacionados ao trabalho (por exemplo, irritantes, aeroalérgenos ou exercício) em trabalhadores que sabidamente têm asma preexistente ou simultânea.

Existem duas formas principais de AO:

- A AO alérgica, caracterizada por um período de latência necessário para o desenvolvimento de sensibilização antes do surgimento dos sintomas.
- AO não alérgica induzida por irritante, caracterizada pelo início de asma após uma única (isto é, síndrome da disfunção reativa das vias aéreas, SDRVAS) ou múltiplas exposições a concentrações elevadas de agentes irritantes.

Observou-se um risco significante de excesso de asma após a exposição a substâncias que sabidamente causam AO. A AO é a doença pulmonar ocupacional mais conhecida nos países industrializados e a segunda doença pulmonar mais

MENSAGENS IMPORTANTES

- As exposições ocupacionais são contribuintes expressivos para o ônus da asma
- A asma relacionada ao trabalho pode ser classificada como asma ocupacional (AO) e asma exacerbada pelo trabalho
- A AO em geral deve-se a uma resposta alérgica a agentes de alto ou baixo peso molecular. Com menor frequência, a AO pode resultar de alto nível de exposição no trabalho
- A referência para o diagnóstico de AO é a evidência de relação causal entre exposição ao agente nocivo, sintomas clínicos e alterações da função pulmonar
- Na avaliação da AO, devem ser realizadas investigações clínicas, imunológicas e ambientais apropriadas e gradualmente
- A conduta adequada baseia-se na remoção precoce da exposição com preservação da renda

comum relacionada ao trabalho relatada depois das pneumoconioses nos países em desenvolvimento. Em um grande estudo longitudinal, o risco de asma em adultos atribuível à população devido a exposições ocupacionais variou de 10% a 25%, equivalente a uma incidência de asma de início recente de 250 a 300 casos por milhão de pessoas por ano.

ETIOLOGIA

Foram relatados mais de 400 agentes encontrados no ambiente de trabalho que induzem a AO. Esses agentes são classificados em

compostos de alto peso molecular (APM), que são proteínas que atuam por meio de um mecanismo mediado por IgE, e compostos de baixo peso molecular (BPM) (< 1000 Da), que são sensibilizadores químicos que, com raras exceções, não estão associados ao mecanismo dependente de IgE. A Tabela 1 mostra agentes causais comuns de AO alérgica. Uma lista mais abrangente de agentes etiológicos pode ser encontrada em: <http://www.eaaci.org/sections-a-igs/ig-on-occupational-allergy/allergen-list.html> and http://www.asthme.csst.qc.ca/document/Info_Gen/AgemProf/Ber

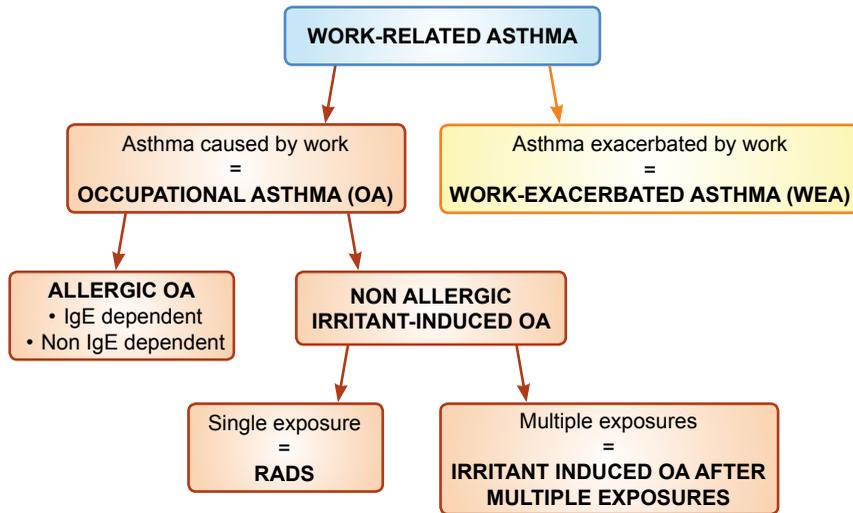


Figura 1 Classificação da asma relacionada ao trabalho. SDRVAS - Síndrome da disfunção reativa das vias aéreas. (Reproduzido de Moscato G, Pala G, Barnig C, et al. European Academy of Allergy and Clinical Immunology. EAACI consensus statement for investigation of work-related asthma in non-specialized centres. *Allergy* 2012;67:491-501, com permissão de Wiley-Blackwell.)

TABELA 1

Agentes específicos comuns e trabalhos associados à asma ocupacional alérgica

Agentes causais	Trabalhos ou setores selecionados
Compostos de alto peso molecular	
Cereais e farinhas	Padeiros e pastificadores, manipuladores de grãos
Epitélio, pelos, secreções de animais	Fazendeiros, pecuaristas, veterinários
Frutos do mar e outras proteínas derivadas de alimentos	Processadores de alimentos, cozinheiros, açougueiros
Proteínas do látex	Profissionais de saúde e assistentes sociais
Enzimas (de origem bacteriana, fúngica e vegetal)	Trabalhadores do setor de detergentes, pesquisadores, padeiros, tecnologia alimentar
Gomas vegetais	Impressão, indústria de alimentos, fabricação de tapetes
Insetos, ácaros	Fazendeiros, trabalhadores de estufas, pesquisadores
Compostos de baixo peso molecular	
Isocianatos	Pintores com spray, laqueadores, trabalhadores do setor de espumas
Metais (por exemplo, platina, sulfato de níquel)	Trabalhadores do setor de ligas e refinaria, galvanização
Sais de persulfato	Cabeleireiros
Acrilato (metacrilato, cianoacrilato)	Manipuladores de cola, dentistas, manicures (unhas postiças)
Aldeídos (por exemplo glutaraldeído)	Funcionários de hospitais e laboratórios
Anidridos ácidos (por exemplo, anidrido trimetílico)	Setor de plásticos, trabalhadores com resina epóxi
Aminas (por exemplo, etanolamina)	Metalúrgicos (fluidos de corte), vários
Colofônio (Soldering flux)	Soldadores
Compostos mistos ou ambíguos relevantes	
Serragem (cedro vermelho, teca, obeche, etc.)	Marceneiros, carpinteiros, trabalhadores de serrarias

SEÇÃO A - Asma da epidemiologia, fatores de risco e mecanismos a fenótipos e tratamento

nstein/ BernsteinAng.htm (acessada em 20 de maio de 2013).

Padeiros e pastificadores, pintores com spray, faxineiros e profissionais de saúde são as profissões associa-

das com mais constância à alta incidência de AO. As principais causas de AO incluem isocianatos, farinha de cereais/poeira de grãos, vapores de solda e pó de madeira.

HISTÓRIA NATURAL E FATORES DE RISCO

A AO é resultado da interação entre muitas influências genéticas, ambientais e comportamentais. A

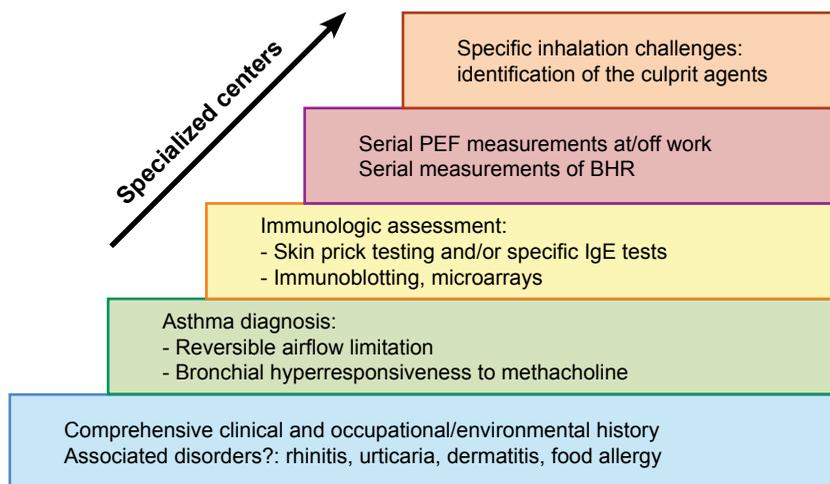


Figura 2 Abordagem passo a passo para a investigação clínica da suspeita de asma relacionada ao trabalho. (FEM - fluxo expiratório máximo; HRB - hiperresponsividade brônquica a metacolina/histamina).

rinoconjuntivite com frequência precede o início de AO mediada por IgE e deve ser considerada um fator de risco importante de AO.

Embora muitos fatores influenciem a resposta do hospedeiro após a exposição a agentes no local de trabalho, quatro determinantes receberam atenção especial: nível de exposição (quanto maior a exposição, maior o risco); atopia, que é considerada um fator de risco de sensibilização mediada por IgE para agentes de APM, embora a própria atopia seja um preditor fraco de desenvolvimento de AO; tabagismo (comprovadamente um fator de risco de desenvolvimento de anticorpos específicos para IgE contra agentes ocupacionais, embora não necessariamente de asma) e predisposição genética.

DIAGNÓSTICO

O objetivo principal do diagnóstico de AO é demonstrar a relação causal entre a exposição a um agente específico encontrado no local de trabalho e as respostas asmáticas. Os fatos que reforçam a suspeita de asma relacionada ao trabalho estão resumidos na Tabela 2. Em

geral, emprega-se uma abordagem gradual (Figura 2). As vantagens e desvantagens de diferentes métodos diagnósticos são apresentadas na Tabela 3.

Testes específicos de provocação inalatória têm sido propostos como padrão de referência no diagnóstico de AO. A avaliação da inflamação das vias aéreas com métodos não invasivos, como óxido nítrico exalado e expectoração induzida para avaliar células inflamatórias e marcadores solúveis de ativação celular, pode ser usada como adjuvante no diagnóstico da AO.

CONDUTA E PROGNÓSTICO

A probabilidade de melhora ou resolução dos sintomas ou de prevenção da deterioração é maior em trabalhadores que não estão mais expostos ao agente causal, nos que têm função pulmonar relativamente normal no momento do diagnóstico e nos que têm menor tempo de sintomas antes do diagnóstico ou antes de evitar a exposição. Assim, o diagnóstico e a prevenção precoces de maior exposição são as bases da conduta em pacientes com AO alérgica (Tabela 4). Sempre que

possível, o paciente deve ser transferido para uma categoria de trabalho na qual não haja exposição. Os pacientes com asma induzida por irritantes, no entanto, geralmente podem continuar trabalhando nas mesmas atribuições, desde que sejam tomadas medidas para evitar futuras exposições a altas concentrações de agentes irritantes.

PRINCIPAIS REFERÊNCIAS

1. Tarlo SM, Balmes J, Balkissoon R, Beach J, Beckett W, Bernstein D, et al. Diagnosis and management of work-related asthma: American College of Chest Physicians Consensus Statement. *Chest* 2008;**134**:15-415.
2. Moscato G, Pala G, Barnig C, De Blay F, Del Giacco SR, Folletti I, et al. European Academy of Allergy and Clinical Immunology. EAACI consensus statement for investigation of work-related asthma in non-specialized centres. *Allergy* 2012;**67**:491-501.
3. Kogevinas M, Zock JP, Jarvis D, Kromhout H, Lillienberg L, Plana E, et al. Exposure to substances in the workplace and new-onset asthma: an international prospective population-based study (ECRHS-II). *Lancet* 2007;**370**:336-341.
4. Jeebhay MF, Quirce S. Occupational asthma in the developing and industrialised world: a review. *Int J Tuberc Lung Dis* 2007;**11**:122-133.
5. Malo JL, Chan-Yeung M. Agents causing occupational asthma. *J Allergy Clin Immunol* 2009;**123**:545-550.
6. Quirce S. Occupational asthma. In: Polosa R, Papale G, Holgate ST, editors. *Advances in Asthma Management*. London: Future Medicine Ltd, 2012; 88-102.
7. Vandenas O, Dressel H, Nowak D, Jamart J. ERS Task Force on the Management of Work-related Asthma. What is the optimal management option for occupational asthma? *Eur Respir Rev* 2012;**21**:97-104.

TABELA 2

Fatos que reforçam a suspeita de asma relacionada ao trabalho*

- Reconhecimento dos trabalhos de alto risco e/ou exposição a sensibilizadores conhecidos
- Coexistência de sintomas de alergia em outros órgãos: rinite, conjuntivite, urticária de contato
- Outros colegas afetados
- Eventos especiais relacionados com o início dos sintomas (uso de novos produtos, novas tarefas, mudança das práticas de trabalho, exposições acidentais)
- Ausência de resposta à terapia convencional da asma
- Fatores de risco pessoais (atopia, rinite, antecedente genético)

*Reproduzido de Quirce S. *Occupational asthma*. In: Polosa R, Papale G, Holgate ST, editoris. *Advances in Asthma Management*. London: Future Medicine Ltd, 2012; 88-102.

TABELA 3

Vantagens e desvantagens dos métodos para diagnóstico de asma ocupacional*

Método	Vantagens	Desvantagens
História clínica	Simple, sensível	Baixa especificidade
Testes imunológicos	Simple, sensível	Válido só para alguns agentes; identifica sensibilização, não a doença; falta de extratos padronizados
Responsividade brônquica à metacolina	Simple, sensível	Não específica de asma ou AO; AO não excluída por teste negativo
Monitoramento em série do FEM no trabalho e fora dele	Relativamente simple, econômico	Depende da cooperação dos pacientes; sem interpretação padronizada
Provocação inalatória específica no laboratório	Se positiva, confirmatória	Se negativa, o diagnóstico não é excluído; alguns centros especializados; equipamento sofisticado
Provocação no local de trabalho	Se negativa em condições normais de trabalho, exclui o diagnóstico	O teste positivo pode ser devido a irritação; requer colaboração (funcionário e empregador)
Biomarcadores de inflamação das vias aéreas	Avaliar a inflamação, especificidade da reação	Diferentes tipos de inflamação; ferramenta de pesquisa, não validada

*Reproduzido de Quirce S. *Occupational asthma*. In: Polosa R, Papale G, Holgate ST, editoris. *Advances in Asthma Management*. London: Future Medicine Ltd, 2012; 88-102.

TABELA 4

Conduta na asma ocupacional

- Exposição no trabalho
 - Em asma ocupacional induzida por sensibilizador, evitar qualquer exposição adicional a agentes causadores. Se isso não for possível, reduzir a exposição ao mínimo
 - Em asma ocupacional induzida por irritantes, evitar qualquer outra exposição de alto nível
- Tratamento da asma, de acordo com as diretrizes
 - Avaliação do controle da asma e da gravidade
 - Farmacoterapia ideal, considerar imunoterapia com alérgenos
 - Prevenir os gatilhos da asma, controle ambiental
 - Educação do paciente
- Ajudar o paciente com pedido de indenização e reabilitação
- Considerar outros colegas afetados e notificar a saúde pública e a empresa

24

TRATAMENTO DA ASMA

Brunilda Marku

Alberto Papi

*University of Ferrara
Itália*

A asma é uma doença inflamatória crônica das vias aéreas, caracterizada por episódios recorrentes de sintomas como dispneia, chiado, aperto no peito e/ou tosse. De acordo com as diretrizes internacionais, o objetivo maior do tratamento da asma é atingir o controle da doença em termos de sintomas, função pulmonar, prevenção de exacerbações e, ao mesmo tempo, evitar os efeitos adversos dos medicamentos para a asma. Embora existam medicações eficazes, a asma ainda é substancialmente mal controlada na vida real. Os motivos são diversos, parcialmente relacionados com o diagnóstico ou tratamento inadequado ou com a baixa adesão ao tratamento inalatório prescrito.

A parceria sólida entre pacientes e médicos/profissionais de saúde é essencial para o tratamento eficaz da asma. Os planos educativos para os pacientes têm importante papel nessa parceria (Figura 1). Os pacientes devem ser informados sobre a doença, como preveni-la, tratá-la e mantê-la sob controle. Os instrumentos para autotratamento, como planos de ação escritos, desenvolvidos com o profissional de saúde, devem ser fornecidos, o controle da asma deve ser avaliado com frequência e o tratamento, revisto em períodos regulares (Figura 2).

MENSAGENS IMPORTANTES

- A meta do tratamento da asma é atingir o controle clínico da doença e de seus riscos
- O tratamento da asma requer uma parceria próxima entre os pacientes e os profissionais de saúde
- Os planos educativos são importantes para o autotratamento da asma
- Prevenir e evitar os fatores de risco que possam precipitar a asma são elementos essenciais do tratamento
- Recomenda-se o tratamento regular
- O tratamento da asma deve ser adaptado a cada paciente para manter o controle da doença com doses mínimas de medicação
- O controle da asma deve ser avaliado em intervalos regulares e o nível de tratamento deve ser ajustado de acordo

As exacerbações da asma são eventos críticos da história natural da doença. São definidas como piora repentina e/ou progressiva dos sintomas da asma e podem ocorrer mesmo nos pacientes com tratamento regular. A prevenção dos fatores de risco pode melhorar o controle da asma, reduzir as exacerbações e os requisitos de tratamento. Assim, as pessoas com asma não devem fumar, devem evitar a exposição ao tabagismo passivo e, sempre que possível, reduzir alérgenos domésticos e sensibilizadores ocupacionais. Alimentos, aditivos e medicamentos que sabidamente agravam os sintomas da asma devem ser evitados. Considerando que as infecções vi-

rais são a causa mais frequente das exacerbações da asma, os pacientes devem ser aconselhados a tomar a vacina contra influenza todos os anos. Rinite, polipose e sinusite são comorbidades que favorecem o controle inadequado da asma; assim sendo, devem ser tratados adequadamente. Uma vez que a gravidez pode prejudicar o controle da doença, as gestantes devem conhecer a importância do tratamento adequado durante a gravidez para sua própria segurança e para a segurança de seus bebês. Em geral, a asma em obesos é de difícil controle. A perda de peso deve ser uma meta para melhorar o controle da asma (Figura 3).

Os medicamentos para asma são classificados como de controle (usados em base regular) e de alívio (usados para o rápido alívio dos sintomas). Eles são administrados por inalação: essa é uma via eficiente para atingir as vias aéreas e limitar os efeitos colaterais sistêmicos. Os principais medicamentos de controle são os corticosteroides inalatórios, que interrompem a inflamação das vias aéreas; os broncodilatadores de ação prolongada (agentes β_2 agonistas) podem ser acrescentados quando a asma não tem controle adequado. Outras medicações secundárias de controle incluem antileucotrienos, teofilina ou anticorpos monoclonais anti-IgE em pacientes selecionados com asma alérgica grave (Figura 4).

As medicações de alívio (agentes β_2 agonistas de rápida ação) são prescritos em todas as fases de gravidade da asma. Eles proporcionam a rápida broncodilatação em um período bem curto. O uso frequente da medicação de alívio é um marcador de asma mal controlada.

A asma está “controlada” quando os pacientes não têm sintomas clínicos, como os sintomas diurnos (ou menos de duas vezes/semana) e/ou sintomas noturnos/despertares por causa da asma, não tem limitação das atividades diárias, não precisam usar a medicação de alívio (ou menos de duas vezes/semana) e têm função pulmonar normal (em termos de VEF1 ou FEM) por mais de 4 semanas (Figura 5). O tratamento da asma deve ser ajustado de acordo com o grau de controle de asma e escalonado até que se atinja um bom controle. O tratamento deve ser reduzido gradualmente quando o controle da asma é estável e se mantém por mais de 3 meses. O escalonamento ascendente e descendente deve ser adaptado a cada paciente, de modo a manter o controle da asma com a dose mínima de medicação (Figura 6).

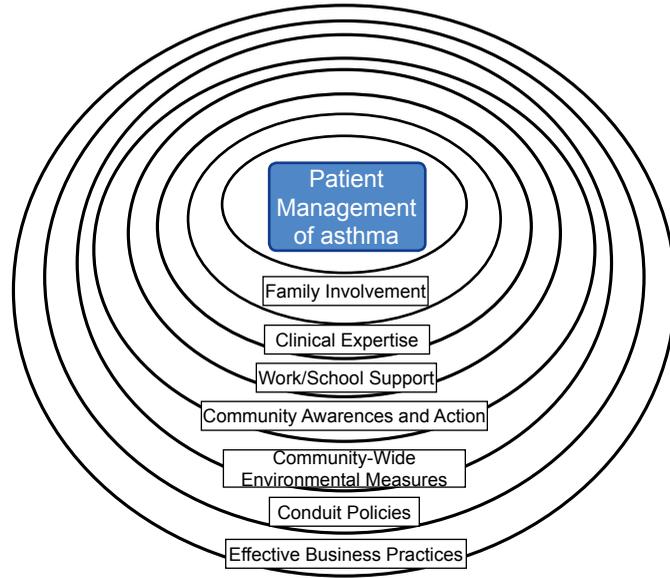


Figura 1 O círculo de influência sobre o tratamento da asma. Cada anel representa o envolvimento dos familiares, colegas de escola ou de trabalho, organizações, práticas comerciais e programas que giram em torno do paciente, representado no centro do círculo. (Reproduzido com permissão de American College of Chest Physicians from Clark NM, Partridge MR. Strengthening asthma education to enhance disease control. *Chest* 2002;121:1661-1669.)

As exacerbações da asma devem ser tratadas aumentando-se o uso de medicação de alívio e podem requerer administração de corticosteroides sistêmicos até que a melhora dos sintomas seja obtida. Com menos frequência, as exacerbações graves podem levar a internações, complementação de oxigênio e ventilação mecânica.

PRINCIPAIS REFERÊNCIAS

1. From the Global Strategy for Asthma Management and Prevention. Global Initiative for Asthma (GINA) 2012. Available from: www.ginasthma.org.
2. Rabe KF, Adachi M, Lai CK, Soriano JB, Vermeire PA, Weiss KB, Weiss ST. Worldwide severity and control of asthma in children and adults: the global asthma insights and reality surveys. *J Allergy Clin Immunol* 2004;114:40-47.

Your Regular Treatment:	
1. Each day take _____	
2. Before exercise, take _____	
WHEN TO INCREASE TREATMENT	
Assess your level of Asthma Control	
In the past week have you had:	
Day/night asthma symptoms more than 2 times ?	No Yes
Activity or exercise limited by asthma?	No Yes
Waking at night because of asthma?	No Yes
The need to use your [rescue medication] more than 2 times?	No Yes
If you are monitoring peak flow, peak flow less than _____ ?	No Yes
<i>If you answered YES to three or more of these questions, your asthma is uncontrolled and you may need to step up your treatment.</i>	
HOW TO INCREASE TREATMENT	
STEP-UP your treatment as follows and assess improvement every day:	
Maintain this treatment for _____ days [specify number]	
WHEN TO CALL THE DOCTOR/CLINIC:	
Call your doctor/clinic: _____ [provide phone numbers]	
If you don't respond in _____ days [specify number]	
_____ [optional lines for additional instruction]	
EMERGENCY/SEVERE LOSS OF CONTROL	
✓ If you have severe shortness of breath, and can only speak in short sentences,	
✓ If you are having a severe attack of asthma and are frightened,	
✓ If you need your reliever medication more than every 4 hours and are not improving.	
1. Take 2 to 4 puffs _____ [reliever medication]	
2. Take _____ mg of _____ [oral glucocorticosteroid]	
3. Seek medical help: Go to _____ ; Address _____	
Phone: _____	
4. Continue to use your _____ [reliever medication] until you are able to get medical help.	

Figura 2 Exemplo de plano de ação por escrito, desenvolvido em conjunto com o profissional de saúde para o autotratamento. (Reproduzido de Global Strategy for Asthma Management and Prevention, 2012 with permission of Global Initiative for Asthma [GINA]).

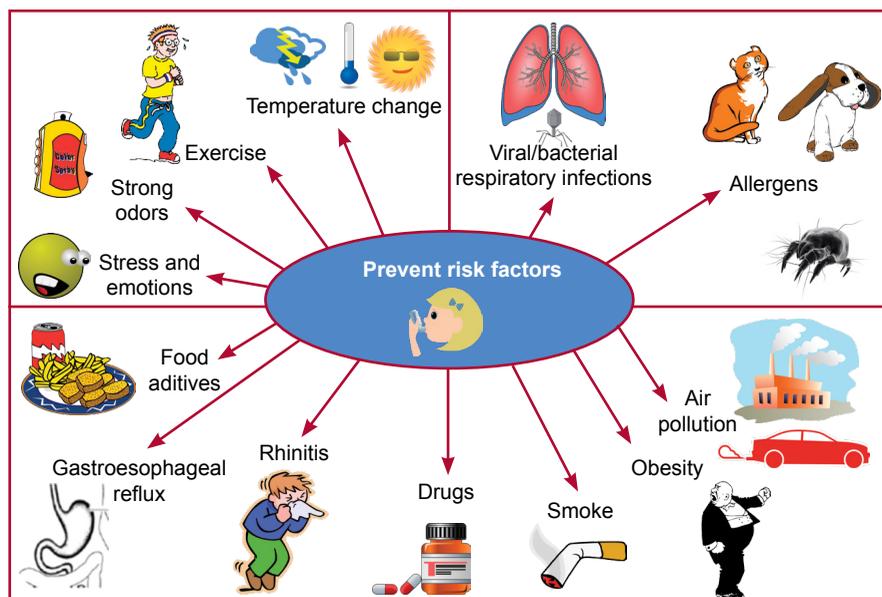


Figura 3 Fatores de risco de exacerbações de asma e/ou controle deficiente.

← Reduce		Treatment Steps			Increase →	
Step 1	Step 2	Step 3	Step 4	Step 5		
Asthma education. Environmental control. (If step-up treatment is being considered for poor symptom control, first check inhaler technique, check adherence, and confirm symptoms are due to asthma.)						
As needed rapid-acting β_2 -agonist	As needed rapid-acting β_2 -agonist					
Controller options***	Select one	Select one	To Step 3 treatment, select one or more	To Step 4 treatment, add either		
	Low-dose inhaled ICS*	Low-dose ICS plus long-acting β_2 -agonist	Medium-or high-dose ICS plus long-acting β_2 -agonist	Oral glucocorticosteroid (lowest dose)		
	Leukotriene modifier**	Medium-or high-dose ICS Low-dose ICS plus leukotriene modifier	Leukotriene modifier Sustained release theophylline	Anti-IgE treatment		
		Low-dose ICS plus sustained release theophylline				

* ICS = inhaled glucocorticosteroids

**= Receptor antagonist or synthesis inhibitors

*** = Recommended treatment (shaded boxes) based on group mean data. Individual patient needs, preferences, and circumstances (including costs) should be considered.

Figura 4 Etapas de tratamento da asma. As medicações da asma são divididas entre as de alívio e as de controle. As medicações de alívio devem ser prescritas em cada etapa. Os principais medicamentos de controle são os corticosteroides inalatórios; broncodilatadores de ação prolongada (agentes β_2 agonistas) podem ser acrescentados quando a asma não tem controle adequado. Quando os pacientes não são controlados com as doses ideais de glicocorticoides inalatórios em combinação com agentes β_2 agonistas de ação prolongada, outros medicamentos adjuvantes secundários devem ser considerados. (Reproduzido de Global Strategy for Asthma Management and Prevention, 2012 com permissão da Global Initiative for Asthma [GINA]).

A. Assessment of current clinical control (preferably over 4 weeks)			
Characteristic	Controlled (All of the following)	Partly Controlled (Any measure present)	Uncontrolled
Daytime symptoms	None (twice or less/week)	More than twice/week	Three or more features of partly controlled asthma*†
Limitation of activities	None	Any	
Nocturnal symptoms/awakening	None	Any	
Need for reliever/rescue treatment	None (twice or less/week)	More than twice/week	
Lung function (PEF or FEV ₁)‡	Normal	<80% predicted or personal best (if known)	

B. Assessment of Future Risk (risk of exacerbations, instability, rapid decline in lung function, side-effects)

Features that are associated with increased risk of adverse events in the future include:
 Poor clinical control, frequent exacerbations in past year*, ever admission to critical care for asthma, low FEV₁, exposure to cigarette smoke, high dose medications

* Any exacerbation should prompt review of maintenance treatment to ensure that it is adequate
 † By definition, an exacerbation in any week makes that an uncontrolled asthma week
 ‡ Without administration of bronchodilator.

Figura 5 Níveis de controle da asma avaliando sintomas diurnos e noturnos, limitação de atividades, necessidade de medicação de alívio, função pulmonar e exacerbação. (Reproduzido de *Global Strategy for Asthma Management and Prevention, 2012* com permissão de *Global Initiative for Asthma [GINA]*).

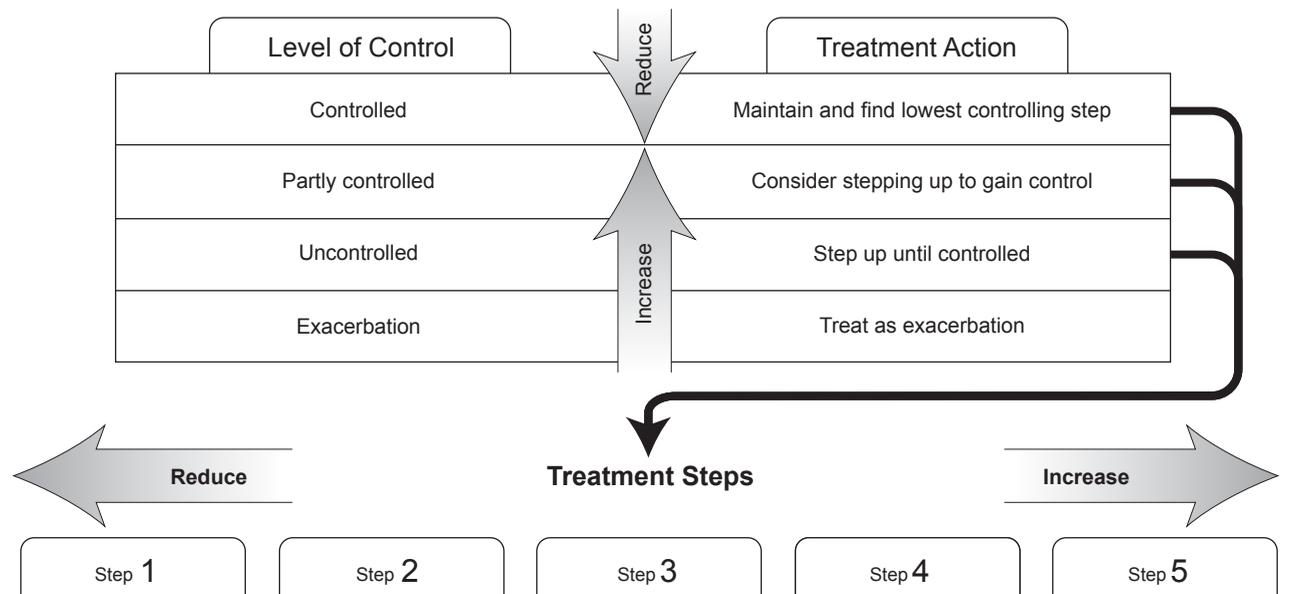


Figura 6 A intensificação e redução do tratamento devem ser adaptadas a todos os pacientes, de modo a manter o controle da asma com a dose mínima de medicação. (Reproduzido de *Global Strategy for Asthma Management and Prevention, 2012* com permissão da *Global Initiative for Asthma [GINA]*).

SEÇÃO A - Asma da epidemiologia, fatores de risco e mecanismos a fenótipos e tratamento

25

MONITORAMENTO DA ASMA

James Fingleton

*Medical Research Institute
Wellington, Nova Zelândia*

Richard Beasley

A natureza variável da asma indica que o monitoramento ativo é necessário para otimizar o tratamento. O objetivo do monitoramento é avaliar o controle da doença e permitir alterações proativas na conduta. Quando é bem-sucedida, essa abordagem leva à redução dos sintomas, melhor qualidade de vida e menos eventos graves, como hospitalizações. O monitoramento proativo também permite a redução imediata da medicação, quando apropriado, minimizando os efeitos colaterais.

Existem muitas formas de monitoramento, baseadas na comunidade e na clínica (Figura 1), mas para terem sucesso, todas dependem da colaboração entre o paciente e a equipe médica. O monitoramento não tem finalidade terapêutica em si mesmo e, para ser útil, precisa atingir os resultados. As opções de monitoramento incluem considerar os sintomas, o uso de medicação de alívio, medidas de obstrução do fluxo de ar e biomarcadores (Tabela 1).

SINTOMAS E USO DE MEDICAÇÃO

A forma mais simples e comum de monitoramento é baseada no reconhecimento dos principais sintomas. Para a maioria das pessoas com asma, os sintomas e a necessidade de agentes inalatórios de alívio são indicadores precisos da atividade da doença. Quando os pacientes recebem um plano de

MENSAGENS IMPORTANTES

- O monitoramento da asma é uma colaboração entre o paciente e a equipe médica
- O monitoramento bem-sucedido ajuda a alcançar um bom controle e reduz a hospitalização
- O monitoramento só é útil se os resultados forem atingidos
- O monitoramento da asma deve ser incorporado a um plano de conduta escrito, específico para asma
- Para a maioria das pessoas com asma, o automonitoramento por meio do reconhecimento de sintomas essenciais é suficiente
- As pessoas com asma mais grave ou as que têm dificuldade de reconhecer as alterações da gravidade podem beneficiar-se com o monitoramento mais detalhado
- O monitoramento também pode ser útil em situações específicas, como avaliar a resposta a um tratamento experimental o diagnóstico de doença ocupacional das vias aéreas
- Tecnologias emergentes (monitores eletrônicos, telemonitoramento) e biomarcadores têm grande potencial, mas são necessárias mais pesquisas

conduta escrito e consensual (Figura 2), são capazes de responder às alterações dos sintomas com as mudanças adequadas na medicação e de buscar atendimento imediato quando necessário.

Os pacientes com doença moderada a grave e os que têm pouca percepção das alterações do controle da asma, podem ser beneficiados com a adição das medidas de fluxo expiratório máximo em casa.

Em termos clínicos, a adesão do paciente ao medicamento de con-

trole, o histórico de exacerbações e o controle da asma devem ser revistos. Questionários curtos, como o Teste de Controle da Asma (ACT), podem melhorar a regularidade da avaliação ao longo do tempo.

MEDIDAS DE OBSTRUÇÃO DO FLUXO DE AR/RESPONSIVIDADE DAS VIAS AÉREAS

Na asma, o grau de estenose nas vias aéreas varia com o tempo e, em geral, é avaliado com testes de função pulmonar, como espirometria ou monitoramento do fluxo



Figura 1 Diferentes formas de monitoramento da asma.

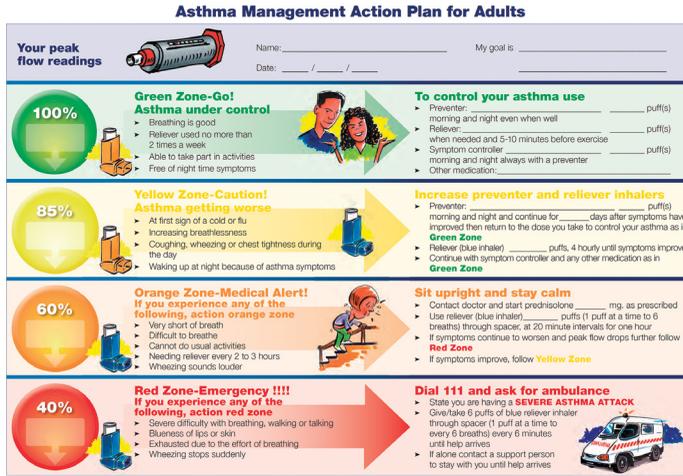


Figura 2 Exemplo de um plano de conduta da asma. (Asthma New Zealand)

máximo (FEM). A espirometria requer equipamentos mais caros e treinamento de pessoal e é usada principalmente em instalações de atendimento primário ou hospitalar, enquanto os medidores de FEM podem ser usados em qualquer lugar, inclusive em casa.

Todas as medidas de FEM mostram alguma variação natural ao longo do tempo, mas grandes variações do FEM sugerem asma mal controlada. Pacientes com asma e variabilidade significativa do FEM apresentam melhora desse parâmetro e redução da variabilidade, uma vez tratados com corticosteroides inalatórios (Figura 3).

O monitoramento do FEM é simples, relativamente barato e amplamente disponível, e, portanto, é proeminente nas diretrizes atuais

da asma. Contudo, os valores dependem do esforço, uma única leitura fornece informações limitadas e os diários são revisados apenas retrospectivamente. Há, portanto, interesse em métodos de monitoramento eletrônico do FEM, que podem fornecer uma avaliação mais precisa e contemporânea.

TECNOLOGIAS EMERGENTES/ MONITORAMENTO ELETRÔNICO

As formas mais simples de monitoramento eletrônico são os diários, que levam o paciente a fazer uma leitura de FEM e, em seguida, introduzi-la no diário. Eles podem melhorar a adesão ao tratamento e ao monitoramento e são amplamente usados em estudos clínicos; porém, até agora não se comprovou que melhoram os desfechos do paciente.

TABELA 1

Educação da paciente para autotratamento da asma durante a gravidez

Agentes causais	Trabalhos ou setores selecionados
Sintomas e uso de medicação	<ul style="list-style-type: none"> Sintomas e limitação de atividades Uso de medicação de alívio Adesão à medicação de controle Questionários sobre sintomas, por exemplo, TCA Monitoramento eletrônico de sintomas
Exacerbation history in past year	<ul style="list-style-type: none"> Número de exacerbações Número de cursos de esteroides orais
Measures of Air-flow obstruction / responsiveness	<ul style="list-style-type: none"> Medidor de fluxo máximo Espirometria Responsividade das vias aéreas
Biomarkers / Inflammometry	<ul style="list-style-type: none"> Escarro induzido Óxido nítrico exalado Biomarcadores sanguíneos

- Técnicas de primeira linha que podem ser usadas em qualquer ambiente, inclusive em casa
- Técnicas adequadas para cuidados primários e secundários
- Técnicas mais adequadas de atendimento especializado
- Técnicas emergentes sem comprovação de benefício clínico no monitoramento a longo prazo

O telemonitoramento, no qual a informação sobre os sintomas e o FEM são coletados com regularidade e revisados remotamente, tem o potencial de melhorar os desfechos se ajudarem a reconhecer a priori do controle, e o tratamento for alterado de acordo. Estudos sugeriram que os pacientes gostam dos sistemas de telemonitoramento, mas nem sempre mostraram melhora do controle ou redução das exacerbações. As possíveis alternativas podem incluir inaladores com dispositivos de monitoramento embutidos que reconhecem o uso de medicação de alívio e levam o paciente a buscar uma revisão médica precoce, pois os sintomas, leituras de FEM e uso de inalador de resgate aumentam por até 10 dias antes que uma exacerbação seja reconhecida e tratada (Figura 4).

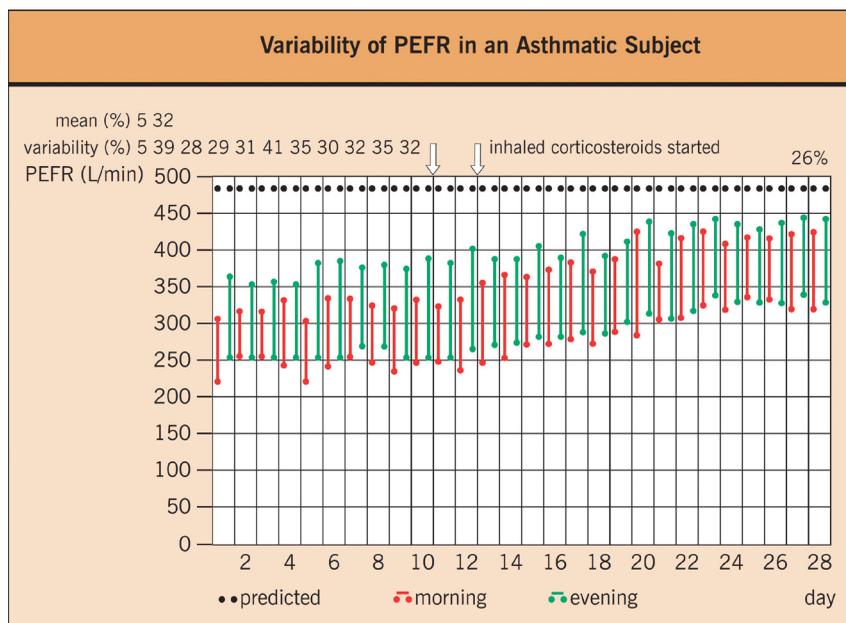


Figura 3 Exemplo de um diário de fluxo de pico expiratório mostrando fluxo melhor e variabilidade reduzida em resposta ao início de um esteroide inalatório. (Reimpresso de *Allergy*, 3rd edition, Platts-Mills TAE, Adachi M, Pauwels RA, et al, *Asthma*, 26, Copyright 2006, com permissão de Elsevier.)

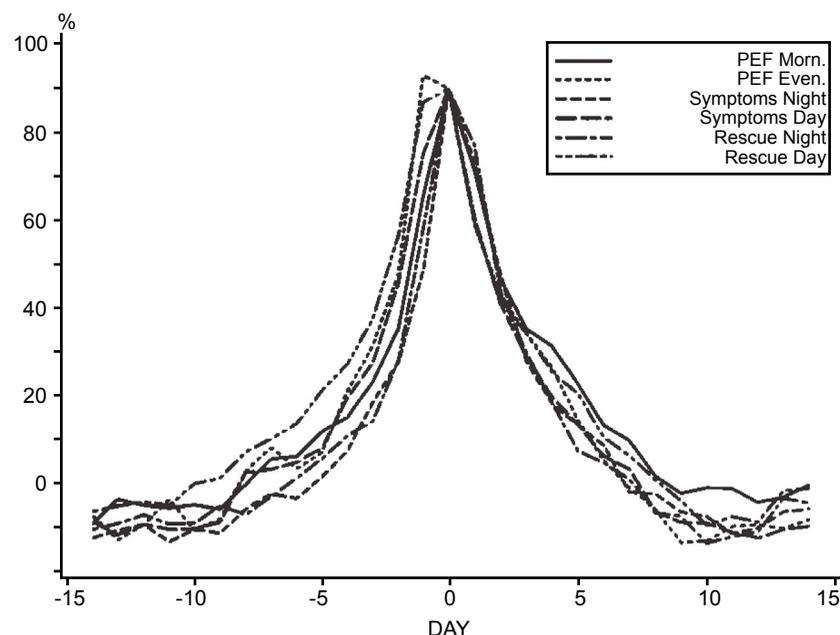


Figura 4 Mudança de pico de fluxo expiratório, sintomas e uso de inalação de resgate em uma exacerbação. Dia 0 é o dia em que a exacerbação foi diagnosticada. (Reproduzido com permissão da American Thoracic Society. Copyright © 2013 American Thoracic Society. Tattersfield AE, Postma DS, Barnes PJ, et al. Exacerbations of asthma: a descriptive study of 425 severe exacerbations. The FACET International Study Group. *Am J Respir Crit Care Med* 1999;160:594-599. Official Journal of the American Thoracic Society.)

BIOMARCADORES/ INFLAMOMETRIA

Como se sabe que algumas pessoas com asma têm “percepção pobre” da piora do controle, e que as medidas de obstrução ao fluxo de ar dependem de esforço, há um interesse considerável em identificar biomarcadores que possam determinar com eficiência os pacientes com alto risco de exacerbação futura ou que possam se beneficiar com a mudança do tratamento. Até o momento, não há biomarcadores adequados para uso generalizado na orientação do tratamento, mas estão sendo pesquisadas com diferentes técnicas, inclusive exame de escarro induzido e medida de óxido nítrico exalado, bem como possíveis biomarcadores sanguíneos, que podem orientar os médicos sobre o tipo e a gravidade da inflamação pulmonar e o tipo de tratamento ao qual o paciente pode responder. À medida que o nosso conhecimento sobre biomarcadores for melhorando, a perspectiva da verdadeira medicina personalizada, na qual o monitoramento proativo leva à medicação correta para um indivíduo no momento certo, deve tornar-se realidade.

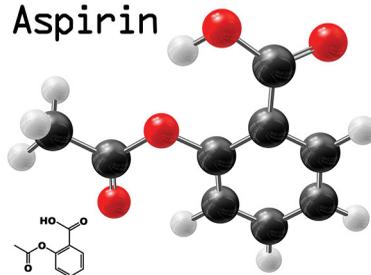
PRINCIPAIS REFERÊNCIAS

1. Gibson PG, Powell H, Coughlan J, Wilson AJ, Abramson M, Haywood P, et al. Self-management education and regular practitioner review for adults with asthma. *Cochrane Database Syst Rev* 2003;(1):CD001117.
2. Ryan D, Price D, Musgrave SD, Malhotra S, Lee AJ, Ayansina D, et al. Clinical and cost effectiveness of mobile phone supported self monitoring of asthma: multicentre randomised controlled trial. *BMJ* 2012;344:e1756.
3. Tattersfield AE, Postma DS, Barnes PJ, Svensson K, Bauer CA, O’Byrne PM, et al. Exacerbations of asthma: a descriptive study of 425 severe exacerbations. The FACET International Study Group. *Am J Respir Crit Care Med* 1999;160:594-599.

SEÇÃO B



Aspirin



DOENÇAS ASSOCIADAS À ASMA

- * Atopia e asma
- * Doenças das vias aéreas superiores e asma
- * Asma e obesidade, as epidemias gêmeas
- * Doença respiratória exacerbada por aspirina
- * Doença do refluxo gastroesofágico e asma
- * Doenças cardiovasculares e asma
- * Alergia alimentar e asma
- * Pele e pulmão: dermatite atópica, urticária e asma

1

ATOPIA E ASMA

Anthony J. Frew

*Royal Sussex County Hospital
Brighton, Reino Unido*

A associação entre atopia e asma é reconhecida há muito tempo: a asma e outras afecções alérgicas em geral ocorrem em famílias, e muitos pacientes estão cientes dos desencadeantes alérgicos da asma. O eczema atópico é, com frequência, o primeiro sinal de que uma criança tem fenótipo atópico e pode evoluir para o desenvolvimento de rinite e asma conforme vá crescendo. Cerca de 75% dos adultos com asma têm rinite alérgica e 50% das pessoas com rinite alérgica têm asma, ainda que isso nem sempre seja reconhecido em termos clínicos. Os estudos genéticos identificaram vários genes candidatos, alguns dos quais estão ligados à regulação de citocinas de padrão Th2 ou à função da barreira epidérmica. Contudo, a variabilidade do fenótipo clínico sugere que o desenvolvimento de doença atópica clinicamente aparente envolve complexas interações gene-ambiente (Figura 1).

Tanto a asma quanto o chiado infantil aumentaram constantemente nos últimos 50 anos, em paralelo com o aumento das taxas de outras afecções atópicas, como rinite, eczema e alergia alimentar. Estudos sobre a história natural da asma mostraram que o chiado nos primeiros três anos de vida em geral se resolve, ao passo que a asma persistente normalmente começa depois dos três anos de idade. O chiado até a idade de 18 meses não

MENSAGENS IMPORTANTES

- Asma e atopia estão intimamente ligadas
- A atopia é fator de risco de asma, especialmente em crianças
- A asma e a rinite comumente são coexistentes
- A epidemiologia sugere que as causas da asma e da sensibilização alérgica são, provavelmente, diferentes
- Tratar a rinite pode atenuar os sintomas de asma, em especial a tosse
- Os desencadeadores de alergia são importantes na asma, mas a prevenção de alérgenos tem sido decepcionante como meio de controle da asma

está relacionado ao risco de desenvolver atopia aos sete anos de idade, mas ser atópico está ligado ao chiado que persiste até mais tarde na infância. Em outras palavras, o chiado no início da vida pode ser induzido por infecção, mas a atopia é o principal fator de risco de asma persistente.

É preciso considerar a interação da alergia com outros processos inflamatórios para produzir as características agudas e crônicas da asma em uma estrutura complexa (Figura 2). O fato de um dos pais ser atópico aumenta o risco de desenvolver asma, mas esse risco interage com os riscos conferidos pelo tabagismo materno: crianças com um dos pais atópico têm sete vezes mais chances de desenvolver sensibilização alérgica e 5,7 vezes mais de ter chiado se a mãe fumar durante ou depois da gravidez, em comparação

com mães não fumantes.

Porém, o aumento geral das taxas de asma não é o único “responsável” pela sensibilização alérgica. Fizemos muitas coisas para melhorar nossas condições de vida, as quais deixaram nossas casas mais acessíveis aos ácaros, sendo que a concentração de alérgenos nas casas europeias aumentou drasticamente nos últimos 50 anos, mas a taxa global de sensibilização aos ácaros da poeira doméstica (APD) não mudou tanto quanto a taxa de asma.

A asma e a rinite em geral são coexistentes. A mucosa nasal e das vias aéreas são semelhantes e apresentaram padrões similares de inflamação celular depois da exposição a alérgenos. A rinite está presente em cerca de 75% das pessoas com asma; ao contrário, a asma está presente em mais ou menos 50% das

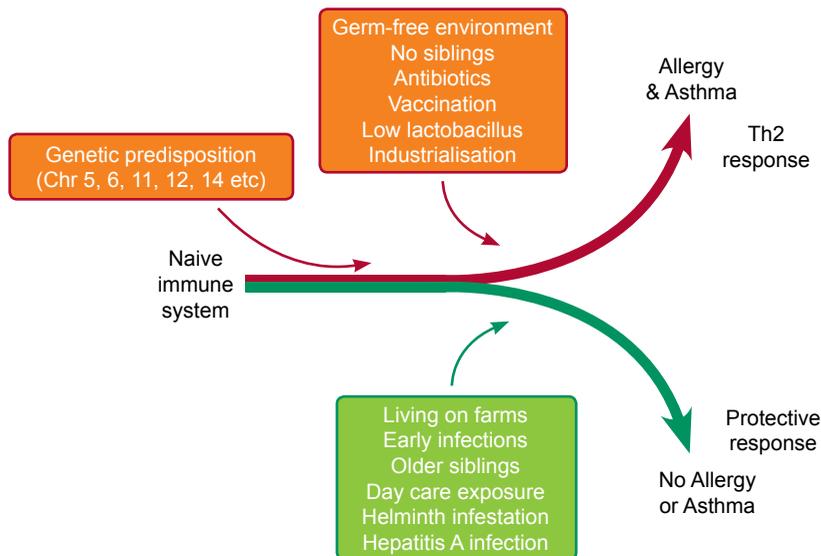


Figura 1 Fatores de risco de desenvolvimento de atopia e asma.

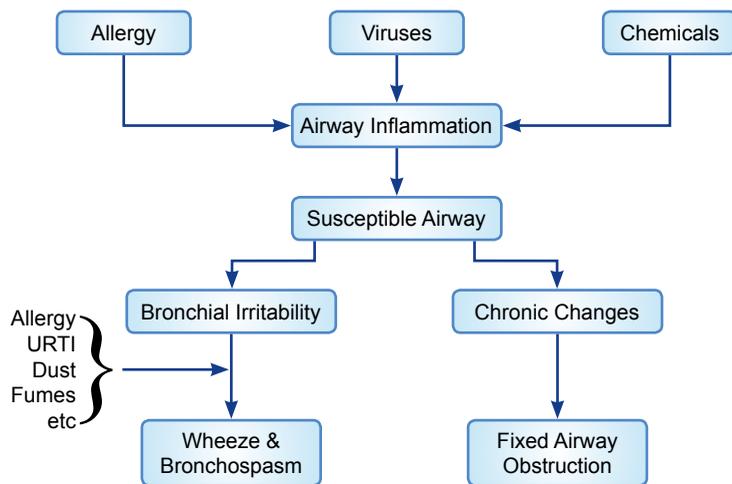


Figura 2 Estrutura conceitual que mostra como a alergia e outros processos inflamatórios interagem para produzir as características agudas e crônicas da asma. ITRS = infecção do trato respiratório superior.

peças com rinite. Tratar a rinite melhora o controle da asma. Isso pode ser causado pelo enfraquecimento dos efeitos sistêmicos da inflamação eosinofílica no nariz ou pode ser simplesmente devido à redução das secreções nasais que gotejam para a laringe. De qualquer modo, é importante reconhecer a rinite nos pacientes com asma e tratá-la apropriadamente.

A ligação entre eczema atópico e asma está bem definida. Ser atópico

é um fator de risco de desenvolver asma, de modo que eczema e asma estão ligados, mas não existem evidências de que tratar o eczema altere a história natural da asma.

PRINCIPAIS REFERÊNCIAS

1. Sly PD, Boner AL, Björkstén B, Bush A, Custovic A, Eigenmann PA, et al. Early identification of atopy in the prediction of persistent asthma in children. *Lancet* 2008;372:1100-1106.
2. Neuman Å, Hohmann C, Orsini N, Pershagen G, Eller E, Kjaer HF, et al. Maternal smoking in pregnancy and asthma in preschool children: a pooled analysis of eight birth cohorts. *Am J Respir Crit Care Med* 2012;186:1037-1043.
3. Rochat MK, Illi S, Ege MJ, Lau S, Keil T, Wahn U, et al. Allergic rhinitis as a predictor for wheezing onset in school-aged children. *J Allergy Clin Immunol* 2010;126:1170-1175.e2.

2

DOENÇAS DAS VIAS AÉREAS SUPERIORES E ASMA

Peter W. Hellings
University Hospitals Leuven
Bélgica

Devido à sua posição estratégica na entrada das vias aéreas, o nariz tem um papel fundamental na homeostasia das vias aéreas. Ao aquecer, umidificar e filtrar o ar inspirado, o nariz é essencial para a proteção e homeostasia das vias aéreas inferiores. O nariz e os brônquios estão ligados anatomicamente e ambos são revestidos por um epitélio respiratório pseudoestratificado e equipados com um arsenal de mecanismos de defesa imune adquirida. Não é difícil imaginar que a patologia nasal que desvia da função do nariz possa tornar-se um gatilho de patologia das vias aéreas inferiores em indivíduos suscetíveis. No entanto, é claro que a interação naso-brônquica não está restrita às repercussões bronquiais da função nasal prejudicada. O nariz e os brônquios parecem comunicar-se por mecanismos reflexos e por vias sistêmicas (Figura 1). A broncoconstrição depois de exposição do nariz ao ar gelado sugere que os reflexos neurais conectam nariz e pulmões. A interação neural que conecta a liberação de mediadores inflamatórios nos brônquios depois de estímulo inflamatório nasal foi demonstrada recentemente pela liberação brônquica de mediadores neurais depois de provocação por alérgeno nasal. A natureza sistêmica da interação entre nariz e brônquios envolve a corrente sanguínea

MENSAGENS IMPORTANTES

- A doença global das vias aéreas deve ser avaliada em pacientes com sintomas crônicos de vias aéreas superiores ou inferiores
- A rinite alérgica e não alérgica representa fatores de risco de desenvolvimento de asma
- A rinossinusite crônica com ou sem pólipos nasais em geral ocorre junto com a asma
- A interação entre a inflamação crônica das vias aéreas superiores e inferiores tem sido estudada principalmente em indivíduos alérgicos
- A presença de asma é um preditor negativo do desfecho depois de cirurgia sinusal endoscópica de rinossinusite crônica com ou sem pólipos

e a medula óssea (Figura 2). Além disso, os fatores genéticos também podem ter um papel na manifestação de doença nasal ou brônquica.

No contexto de doença global das vias aéreas, é importante reconhecer a ligação epidemiológica e patofisiológica entre as vias aéreas superiores e inferiores (Figura 3). A rinite alérgica e a não alérgica são fatores de risco importantes de desenvolvimento de asma. Assim sendo, não é surpreendente que a maioria dos pacientes com asma apresente inflamação das vias aéreas superiores, seja sintomática ou não. Além da rinite, os pacientes com asma são mais suscetíveis a desenvolver rinossinusite aguda ou crônica recorrente (RSC). Curiosamente, a

maioria dos pacientes com RSC que não relatam asma mostram hiperresponsividade brônquica ao fazer o teste de provocação com metacolina. As características histopatológicas e imunológicas da RSC e da asma são amplamente sobrepostas. Recentemente, comprovou-se que a aplicação nasal de enterotoxina B de *Staphylococcus aureus* agrava a eosinofilia brônquica induzida por alérgeno em um modelo de camundongo. O tratamento clínico da RSC também mostrou ser benéfico para a asma, assim como a cirurgia sinusal endoscópica (CSE). É interessante que a presença de doenças das vias aéreas inferiores pode ter um impacto negativo sobre o desfecho da CSE. Desfechos ruins também foram relatados depois de

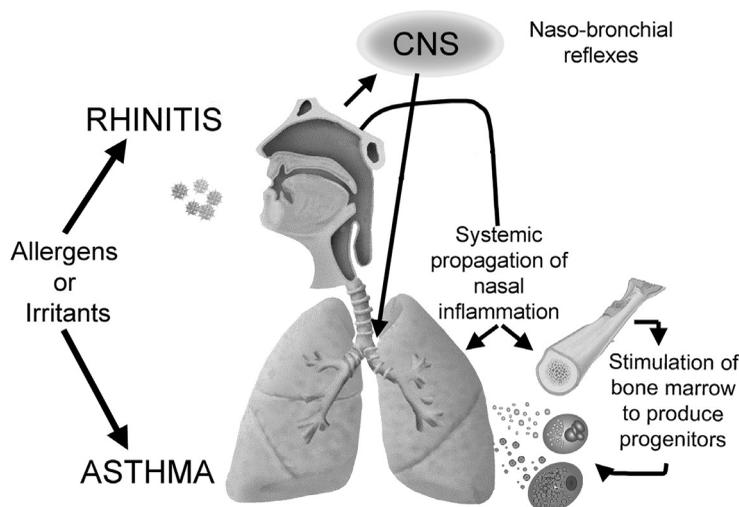


Figura 1 Mecanismos que explicam a interação naso-brônquica. (Modificado de Bergeron C, Hamid Q. Relationship between Asthma and Rhinitis: Epidemiologic, Pathophysiologic, and Therapeutic Aspects. *Allergy Asthma Clin Immunol* 2005;1:81-87. Reimpresso com permissão segundo Creative Commons Attribution License ou equivalente.)

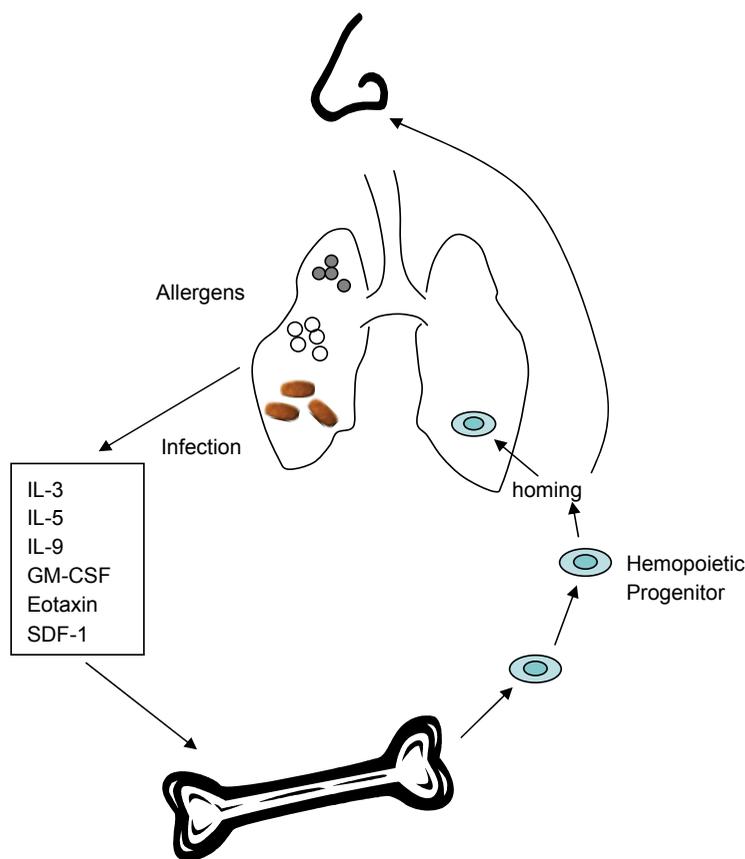


Figura 2 Inflamação sistêmica em asma e rinite. (Reproduzido com a permissão de American College of Chest Physicians from Denburg JA, Keith PK. Eosinophil progenitors in airway diseases: clinical implications. *Chest* 2008;134:1037- 1043.)

CSE em pacientes com asma intolerante à aspirina. A asma intolerante à aspirina é uma síndrome clínica distinta, caracterizada pela tríade sensibilidade à aspirina, asma e pólipos nasais (PN) e tem prevalência estimada de um por cento na população geral e dez por cento entre as pessoas com asma. Nos pacientes com PN, constatou-se maior colonização nasal por *Staphylococcus aureus* e presença de IgE específica direcionada contra enterotoxinas de *Staphylococcus aureus*. Curiosamente, as taxas de colonização e a presença de IgE em tecido dos PN foram maiores nos indivíduos com PN e asma associada ou sensibilidade à aspirina. Por sua atividade superantigênica, as enterotoxinas podem ativar células inflamatórias de modo não específico para antígeno.

Até agora, não foi realizado nenhum estudo clínico bem conduzido sobre os efeitos da terapia clínica de PN em casos de asma. Depois de CSE dos PN em pacientes com asma concomitante, houve melhora significativa da função pulmonar e verificou-se redução do uso de esteroides sistêmicos, enquanto isso não ocorreu no caso de pacientes

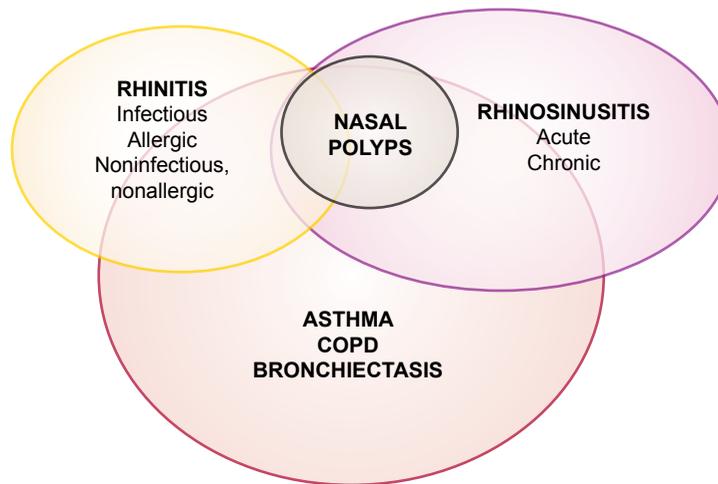


Figura 3 Doença global das vias aéreas. (Reproduzido de Hellings PW, Prokopakis EP. *Global airway disease beyond allergy. Curr Allergy Asthma Rep.* 2010;10:143-149 com a gentil permissão de Springer Science + Business Media.)

com asma intolerante à aspirina. Os dados sobre os efeitos de cirurgia de PN sobre a asma apontam, na maioria, para benefícios da cirurgia em diferentes parâmetros de asma.

As vias aéreas superiores nos pacientes com doença pulmonar obstrutiva crônica (DPOC) continua a ser menos estudada do que nos pacientes com asma, apesar de a maioria dos pacientes com DPOC atendidos em uma unidade de doenças respiratórias de hospital universitário realmente terem sintomas sinusais/nasais (Figura 1). Vários mediadores pró-inflamatórios foram encontrados nos lavados nasais de pacientes com DPOC e os sintomas nasais corresponderam à deterioração geral da qualidade de vida. Um grande número de pacientes com bronquiectasia apresentou sintomas de rinosinusite, anormalidades radiológicas à TC e capacidade olfativa reduzida. O impacto do tratamento das vias aéreas em pacientes com DPOC e bronquiec-

tasia ainda precisa ser bem investigado.

PRINCIPAIS REFERÊNCIAS

1. Hens G, Hellings PW. The nose: gatekeeper and trigger of bronchial disease. *Rhinology* 2006;**44**:179-187.
2. Fokkens WJ, Lund VJ, Mullol J, Bachert C, Alobid I, Baroody F, et al. EPOS 2012: European position paper on rhinosinusitis and nasal polyps 2012. A summary for otorhinolaryngologists. *Rhinology*. 2012;**50**:1-12.
3. Hens G, Raap U, Vanoirbeek J, Meyts I, Callebaut I, Verbinnen B, et al. Selective nasal allergen provocation induces substance P-mediated bronchial hyperresponsiveness. *Am J Respir Cell Mol Biol* 2011;**44**:517-523.
4. Greiner AN, Hellings PW, Rotiroti G, Scadding GK. Allergic rhinitis. *Lancet* 2011;**378**:2112-2122.
5. Ponikau JU, Sherris DA, Kephart GM, Kern EB, Gaffey TA, Tarara JE, et al. Features of airway remodeling and eosinophilic inflammation in chronic rhinosinusitis: is the histopathology similar to asthma? *J Allergy Clin Immunol* 2003;**112**:877-882.
6. Hellings PW, Hens G, Meyts I, Bullens D, Vanoirbeek J, Gevaert P, et al. Aggravation of bronchial eosinophilia in mice by nasal and bronchial exposure to *Staphylococcus aureus* enterotoxin B. *Clin Exp Allergy* 2006;**36**:1063-1071.
7. Hens G, Vanaudenaerde BM, Bullens DM, Piessens M, Decramer M, Dupont LJ, et al. Sinonasal pathology in nonallergic asthma and COPD: 'united airway disease' beyond the scope of allergy. *Allergy* 2008;**63**:261-267.
8. Hurst JR, Wilkinson TM, Donaldson GC, Wedzicha JA. Upper airway symptoms and quality of life in chronic obstructive pulmonary disease (COPD). *Respir Med* 2004;**98**:767-770.
9. Guilemany JM, Angrill J, Alobid I, Centellas S, Pujols L, Bartra J, et al. United airways again: high prevalence of rhinosinusitis and nasal polyps in bronchiectasis. *Allergy* 2009;**64**:790-797.

3

ASMA E OBESIDADE, AS EPIDEMIAS GÊMEAS

Peter G. Gibson
University of Newcastle
NSW, Austrália

A asma e a obesidade são epidemias de doenças crônicas globais relacionadas. A prevalência de ambas é alta e tem variação geográfica considerável (Figura 1). A obesidade pode potencializar o desenvolvimento de asma e sua gravidade clínica. Como todas as epidemias de doenças crônicas, a asma e a obesidade em geral começam na infância, sendo que várias outras doenças crônicas podem ocorrer na mesma pessoa. A conduta de prevenção e tratamento da epidemia de asma e obesidade precisa ser prolongada e sistemática.

A obesidade modifica a expressão clínica da asma, resultando no fenótipo asma-obesidade (Tabela 1). A deposição de tecido adiposo nas regiões torácica e abdominal leva à restrição pulmonar e a mudanças fisiológicas, como redução do volume de reserva expiratório (a primeira alteração dos volumes pulmonares estáticos) e fechamento das vias aéreas durante a respiração corrente. Isso resulta na perda do “espaço respiratório fisiológico”, a defasagem entre o fluxo de ar expiratório corrente e máximo (Figura 2). Na obesidade, os sintomas de asma são piores e a resposta da doença ao tratamento fica prejudicada. O tecido adiposo fica inflamado com a infiltração de macrófagos e mastócitos, levando à produção

MENSAGENS IMPORTANTES

- Asma e obesidade estão relacionadas a epidemias de doenças crônicas
- A obesidade modifica a asma, resultando no fenótipo asma-obesidade
- As alterações fisiológicas na obesidade e asma incluem redução de volume de reserva expiratório e fechamento das vias aéreas durante a respiração corrente
- O tecido adiposo fica inflamado, levando à produção de citocina e adipocina pró-inflamatórias
- A inflamação das vias aéreas é alterada para um padrão não eosinofílico
- Essas alterações podem contribuir para a resistência ao tratamento obesidade e asma
- O tratamento da asma em pacientes obesos requer intervenção no âmbito individual e social
- As intervenções efetivas da saúde pública são urgentes

de citocina e adipocina pró-inflamatórias (Figura 3). Isso resulta em inflamação sistêmica crônica de alto grau, com níveis elevados de proteína C reativa e aumento do risco cardiovascular. Na asma-obesidade, as mudanças das adipocinas, como a leptina, são ampliadas (Figura 4), e o padrão de inflamação das vias aéreas é alterado para o não eosinofílico, com elevação de neutrófilos nas mulheres com obesidade e asma. Essas alterações podem contribuir para a resistência ao tratamento de obesidade e de asma.

A obesidade resulta de um desequilíbrio entre consumo de calorias

e gasto de energia. Isso inclui a ingestão de quantidades excessivas de alimentos, ricos em gorduras saturadas e a diminuição da atividade física. Essas duas mudanças são cada vez mais prevalentes nas sociedades urbanas modernas e identificam importantes dimensões sociais e políticas para a obesidade e seu tratamento. O consumo de uma refeição rica em gorduras saturadas leva à inflamação sistêmica com elevação de proteína C reativa na obesidade e asma. Além disso, há mudanças nas vias aéreas dos pacientes asmáticos que indicam a ativação de respostas imunes inatas

com expressão acentuada do gene receptor Toll-like 4 e elevação de neutrófilos e da ativação das vias, como se vê na Figura 3. As consequências funcionais associadas incluem responsividade broncodilatadora reduzida.

O tratamento da asma-obesidade requer intervenção tanto no âmbito individual quanto no social. A perda de peso leva à melhora da asma e pode até levar à resolução da doença em certos indivíduos. A perda de peso pode ser conseguida por meio de restrição calórica e cirurgia bariátrica. O aumento da atividade física durante a perda de peso pode minimizar a perda de massa magra (músculo esquelético). As metas de redução de peso precisam ser claramente definidas para os indivíduos e podem visar a reversão da obesidade ou a melhorar a asma. É necessário perder muito peso para reverter a obesidade, contudo, apenas uma discreta perda de 10% do peso corporal é suficiente para melhorar as complicações clínicas da obesidade, inclusive a asma.

As intervenções efetivas da saúde pública são urgentes no âmbito social para tratar a epidemia de obesidade e seu impacto nocivo sobre a asma.

PRINCIPAIS REFERÊNCIAS

1. Bousquet J, Khaltaev N, editors. Global surveillance, prevention and control of chronic respiratory diseases : a comprehensive approach. Geneva: WHO Press, 2007.
2. Lugogo NL, Kraft M, Dixon AE. Does obesity produce a distinct asthma phenotype? *J Appl Physiol* 2010;108:729-734.
3. Gibson PG. Obesity and Asthma. *Ann Am Thorac Soc* 2013;in press.
4. Lugogo N, Bappanad, Kraft M. Obesity, metabolic dysregulation, and oxidative stress in asthma. *Biochem Biophys Acta* 2011;1810:1120-1126.
5. Berthon BS, Macdonald-Wicks LK, Gibson PG, Wood LG. An investi-

TABELA 1

Características do fenótipo asma-obesidade *
Piora do controle da asma
Resposta menor à medicação de controle
Presença de comorbidades relacionadas à obesidade
Presença de distúrbios metabólicos/imunológicos relacionados com a obesidade

* Reproduzido de Lugogo NL, Kraft M, Dixon AE, Does obesity produce a distinct asthma phenotype? *J Appl Physiol* 2010;108:729-734 com permissão de The American Physiological Society.

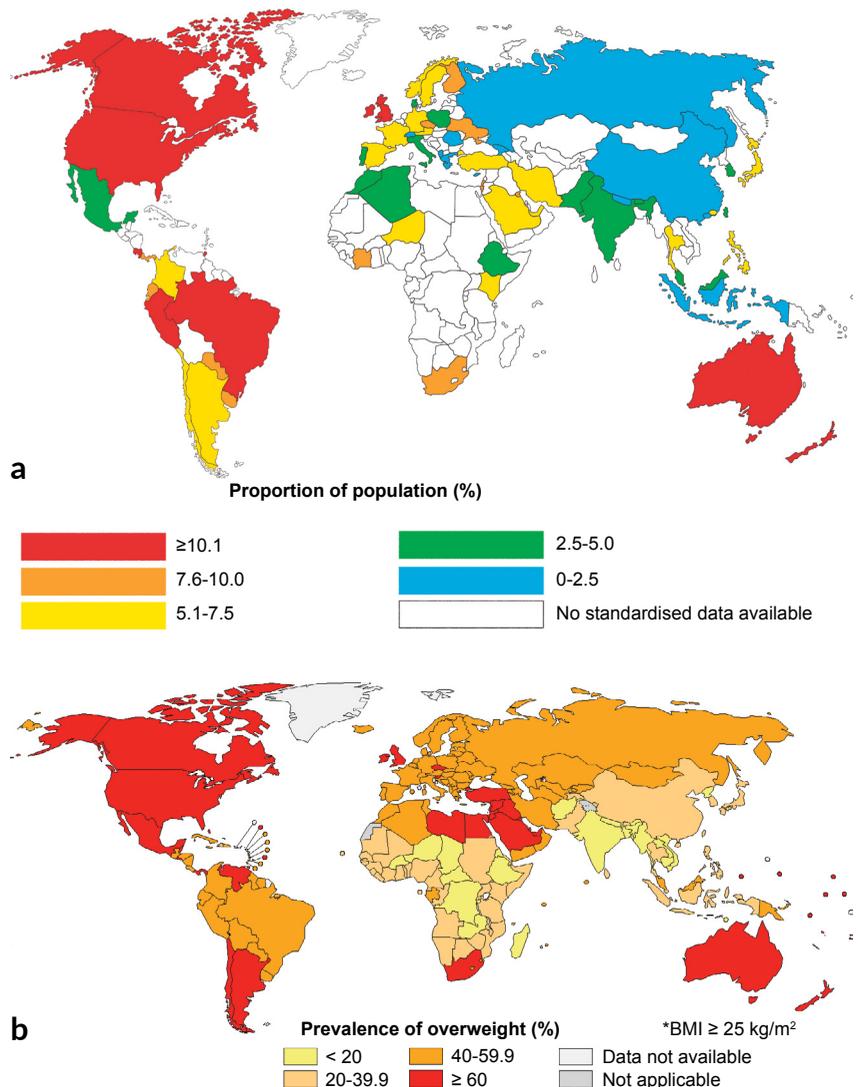


Figura 1 Mapa mundial de prevalência de asma (painel a) e obesidade (painel b). (Painel a reproduzido de Masoli M, Fabian D, Holt S, et al. The global burden of asthma: executive summary of the GINA Dissemination Committee report. *Allergy* 2004;59:469-8 com permissão de Wiley-Blackwell. Painel b reproduzido de Organização Mundial de Saúde, Global Health Observatory.)

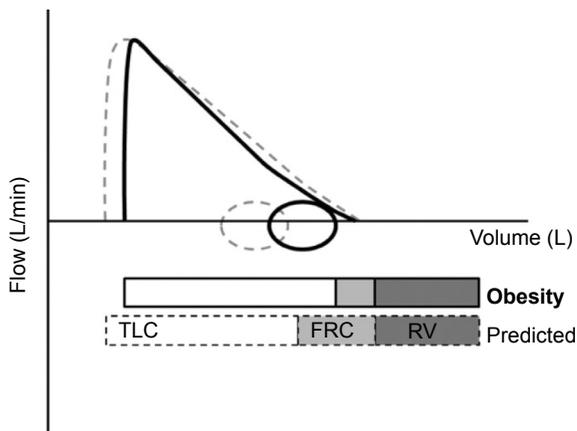


Figura 2 Efeitos da obesidade (linhas sólidas) sobre a fisiologia da asma. Em comparação com o normal (linhas tracejadas), a obesidade causa redução dos volumes pulmonares estáticos (barras) e limitação do fluxo de ar durante a respiração corrente na curva de volume de fluxo expiratório, resultando em perda do “espaço respiratório”, a defasagem entre o fluxo corrente e o fluxo expiratório máximo. VPT - volume total do pulmão; CRF- capacidade residual forçada; VR - volume residual. (Reproduzido de Farah CS, Salome CM. Asthma and obesity: a known association but unknown mechanism. *Respirology* 2012;17:412-421 com permissão de John Wiley and Sons, Inc.)

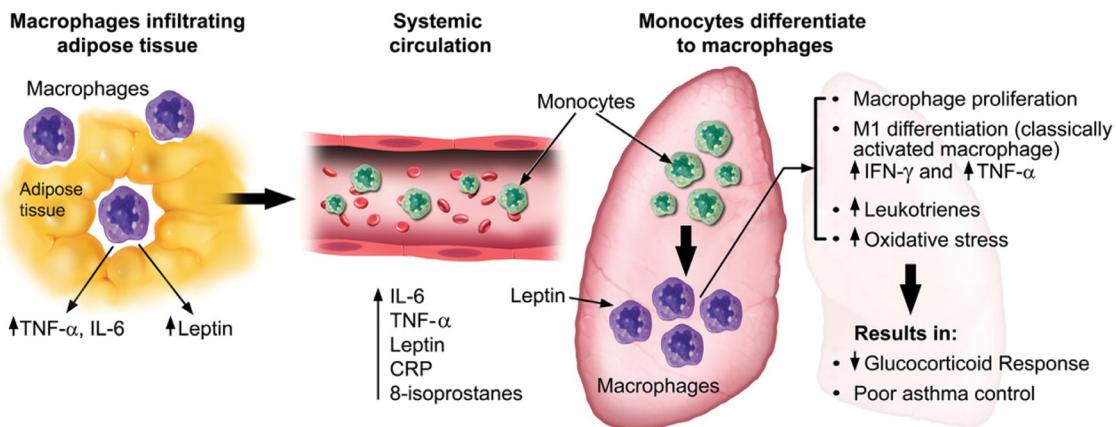


Figura 3 Vias inflamatórias na obesidade, que levam à alteração das respostas inflamatórias pulmonares e sistêmicas na asma. (Reimpresso de *Biochem Biophys Acta*, 1810/11, Lugogo N, Bappanad, Kraft M. Obesity, metabolic dysregulation, and oxidative stress in asthma, 1120-1126, Copyright 2011, com permissão de Elsevier.)

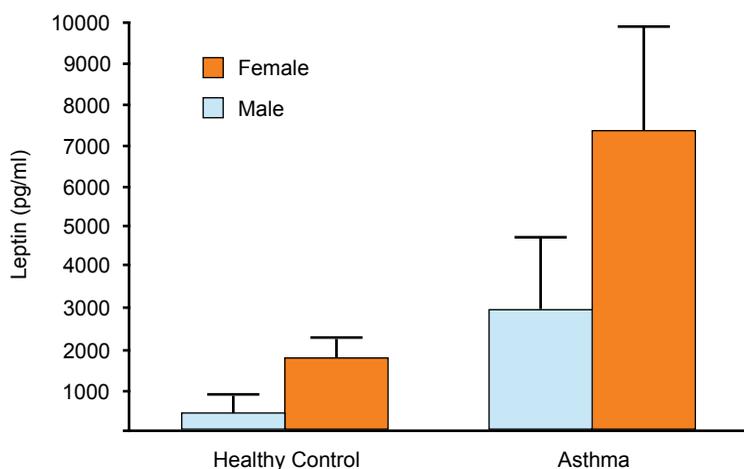


Figura 4 Leptina elevada em obesidade e asma e efeitos sobre os sexos. (Reproduzido de Berthon BS, Macdonald-Wicks LK, Gibson PG, et al. An investigation of the association between dietary intake, disease severity and airway inflammation in asthma. *Respirology* 2013;18:447-454 com permissão de John Wiley and Sons, Inc.)

gation of the association between dietary intake, disease severity and airway inflammation in asthma. *Respirology* 2013;18:447-454.

6. Wood LG, Garg ML, Gibson PG. A high-fat challenge increases airway inflammation and impairs bronchodilator recovery in asthma. *J Allergy Clin Immunol* 2011;127:1133-1140.

J Allergy Clin Immunol 2011;127:1133-1140.

4

DOENÇA RESPIRATÓRIA EXACERBADA POR ASPIRINA

Marek L. Kowalski
 Medical University of Łódź
 Polônia

Sevim Bavbek
 Ankara University
 Turquia

DEFINIÇÃO E CARACTERÍSTICAS CLÍNICAS DA DREA

A doença respiratória exacerbada por aspirina (DREA) é uma síndrome clínica distinta, observada em 5% a 10% dos pacientes com asma e é caracterizada por história de dispneia aguda, em geral acompanhada por sintomas nasais (rinorreia e/ou congestão nasal) duas horas depois da ingestão de ácido acetilsalicílico (AAS) (Figura 1). Esses pacientes têm rinossinusite crônica grave, com pólipos nasais recorrentes e não toleram outros medicamentos anti-inflamatórios não esteroidais (AINE), que são fortes inibidores da ciclooxigenase-1 (COX-1). A síndrome já foi chamada de “tríade da aspirina” ou de “asma sensível à aspirina”. Os pacientes com DREA são bastante heterogêneos com relação a gravidade da asma, presença de sensibilização atópica (até 70% podem ser atópicos) e responsividade geral ao tratamento. Contudo, em média, a DREA está associada a risco maior de asma grave, exacerbações frequentes e morte súbita.

PATOGÊNESE DA DREA E HIPERSENSIBILIDADE AOS AINE

O mecanismo de hipersensibilidade ao AAS e aos AINE em pacientes com asma não é imunológico, mas está relacionado com a inibição de COX-1, uma enzima que converte o

MENSAGENS IMPORTANTES

- A doença respiratória exacerbada por aspirina (DREA) é um fenótipo distinto da asma com rinossinusite crônica coexistente, pólipos nasais e hipersensibilidade à aspirina e outros medicamentos anti-inflamatórios não esteroidais
- A DREA caracteriza-se por maior risco de doença não controlada das vias aéreas superiores e inferiores
- Os pacientes com DREA requerem uma conduta abrangente e multidisciplinar para o diagnóstico
- O tratamento da asma e da rinossinusite em paciente com DREA é similar a outras formas de asma e rinossinusite
- A dessensibilização à aspirina pode ser uma opção eficaz de tratamento para alguns pacientes com DREA

ácido araquidônico em prostaglandinas, tromboxanos e prostaciclina. De acordo com a “teoria da prostaglandina/ciclooxigenase” proposta por Andrew Szczeklik, a inibição da COX-1 por AAS ou outro AINE, que priva o sistema da prostaglandina E2 (PGE2), desencadeia a ativação de células inflamatórias (mastócitos, eosinófilos e plaquetas) com subsequente liberação de mediadores inflamatórios, incluindo leucotrienos cisteínicos (Figura 2). As anormalidades basais do metabolismo do ácido araquidônico (por exemplo, deficiência de PGE2 e superprodução de leucotrienos), infecções virais persistentes, enterotoxinas de *Staphylococcus aureus* e predisposição genética subjacente

podem ter um papel importante na patogênese da inflamação eosinofílica crônica, típica na mucosa das vias aéreas superiores e inferiores de pacientes com DREA.

DIAGNÓSTICO DE HIPERSENSIBILIDADE A AINE

Na maioria dos pacientes, o diagnóstico de hipersensibilidade a AAS/AINE pode basear-se em história de sintomas respiratórios induzidos pela ingestão de aspirina ou outro AINE. A confirmação por provocação controlada com aspirina pode ser necessária em alguns pacientes. A provocação oral com aspirina (Figura 3) é o padrão de referência para o diagnóstico, mas a provocação brônquica ou nasal com

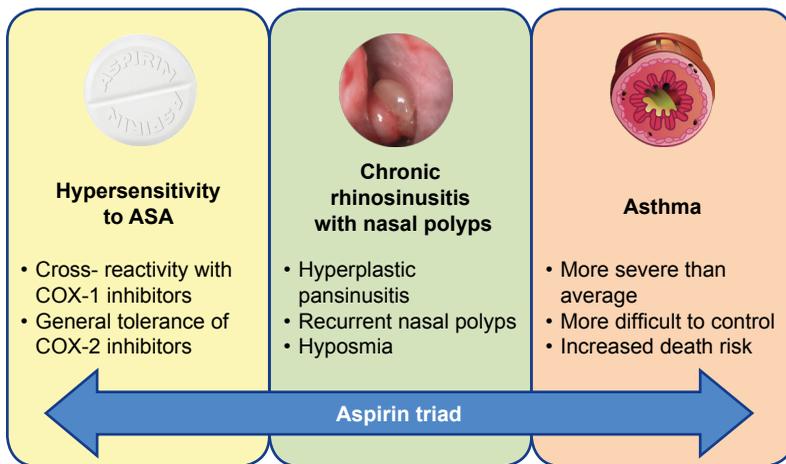


Figura 1 Características clínicas da doença respiratória exacerbada por aspirina.

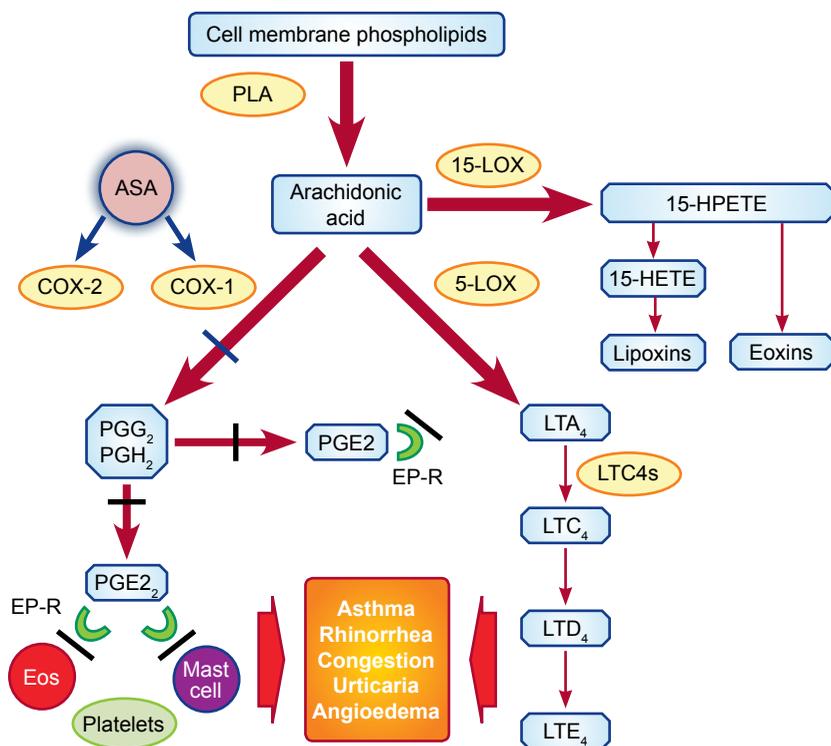


Figura 2 Mecanismo patológico das reações de hipersensibilidade induzidas pela aspirina em pacientes com DREA. (Reproduzido e modificado de Kowalski ML. *Diagnosis of aspirin sensitivity in aspirin exacerbated respiratory disease*. In: Pawankar R, Holgate ST, Rosenwasser LJ, editors. *Allergy frontiers: diagnosis and health economics*. New York: Springer, 2009; 349-372, com a gentil permissão de Springer Science + Business Media.)

lisina-AAS pode ser um instrumento diagnóstico alternativo valioso. Vários testes de ativação celular in

vitro foram avaliados, mas nenhum deles pode ser recomendado para o diagnóstico de rotina.

TRATAMENTO DA DREA

O afastamento do AAS e de outros AINE que sejam fortes inibidores da COX-1 é essencial para evitar crises graves de asma. Como alternativa aos AINE, recomenda-se o acetaminofeno ou os inibidores preferenciais/seletivos da COX-2 (Tabela 1). O tratamento da asma e da rinossinusite em casos de DREA é semelhante ao de outras formas de asma e rinossinusite, sendo que as diretrizes internacionais de tratamento devem ser seguidas. Os glicocorticosteroides inalatórios em doses adequadas, em geral combinados com agentes beta-2 agonistas de ação prolongada, são eficazes no controle da inflamação e dos sintomas da asma, mas em alguns pacientes, pode ser necessário o tratamento crônico com prednisona oral.

A adição de um agente antagonista de receptores de leucotrieno, como o montelucaste, à terapia anti-inflamatória padrão pode ser eficaz no alívio de sintomas e melhora da função respiratória em alguns pacientes com DREA, mas o grau de melhora é semelhante ao dos indivíduos com asma tolerantes ao AAS. Os esteroides nasais tópicos são preferidos para controlar os sintomas de rinossinusite e podem desacelerar a recorrência de pólipos nasais. Normalmente, são necessários procedimentos cirúrgicos (polipectomia, cirurgia endoscópica sinusal funcional ou etmoidectomia) em certos estágios da doença.

A conduta especial para esses pacientes é a dessensibilização ao AAS. Nos pacientes dessensibilizados, verifica-se alívio dos sintomas crônicos das vias aéreas superiores e inferiores, redução das hospitalizações e atendimentos em pronto-socorros e menor necessidade de cirurgia nasal/sinusal. No entanto, apenas uma fração dos pacientes com DREA é beneficiada com a dessensibilização à aspirina e, no

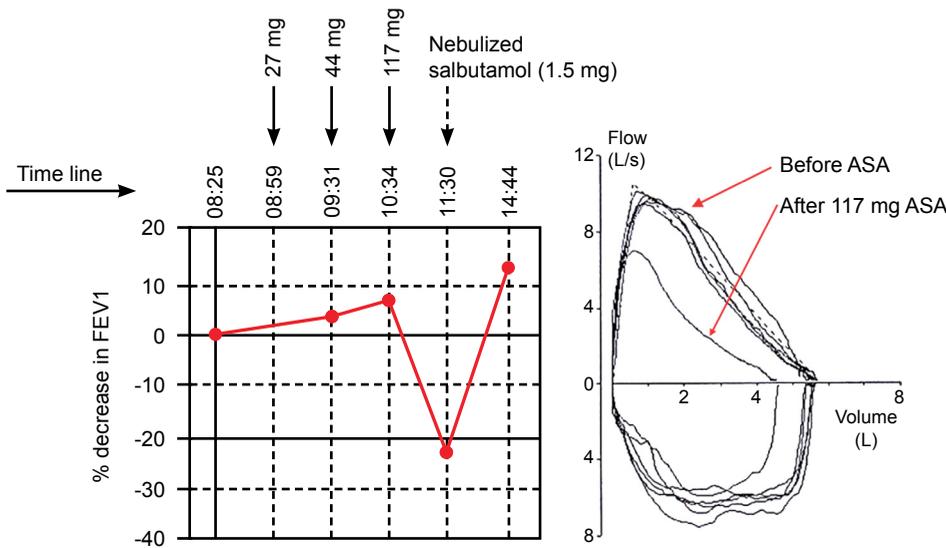


Figura 3 Relatório de teste de provocação com aspirina em paciente com DREA. A queda significativa do VEF1 (> 20% do basal) corrobora o diagnóstico de intolerância à aspirina.

presente, não é possível prever os respondedores.

PRINCIPAIS REFERÊNCIAS

1. Stevenson DD, Szczeklik A. Clinical and pathologic perspectives on aspirin sensitivity and asthma. *J Allergy Clin Immunol* 2006;**118**:773-786.
2. Kowalski ML, Makowska JS, Blanca M, Bavbek S, Bochenek G, Bousquet J, et al. Hypersensitivity to nonsteroidal anti-inflammatory drugs (NSAIDs) - classification, diagnosis and management: review of the EAACI/ENDA(®) and GA2LEN/HANNA*. *Allergy* 2011;**66**:818-829.
3. Lee RU, Stevenson DD. Aspirin-exacerbated respiratory disease: evaluation and management. *Allergy Asthma Immunol Res* 2011;**3**:3-10.
4. Chang JE, White A, Simon RA, Stevenson DD. Aspirin-exacerbated respiratory disease: burden of disease. *Allergy Asthma Proc* 2012;**33**:117-121.
5. Shrestha Palikhe N, Kim SH, Jin HJ, Hwang EK, Nam YH, Park HS. Genetic mechanisms in aspirin-exacerbated respiratory disease. *J Allergy (Cairo)* 2012;**2012**:794890.

TABELA 1

Tolerância de pacientes com DREA aos AINE*

Grupo A: Reação cruzada dos AINE na maioria dos pacientes hipersensíveis (60%-100%)

Diclofenaco	Etodolaco
Fenoprofeno	Flurbiprofeno
Ibuprofeno	Indometacina
Cetoprofeno	Cetorolaco
Meclofenamato	Ácido mefenâmico
Nabumetona	Naproxeno
Piroxicam	Sulindac

Grupo B: Reação cruzada dos AINE em minoria dos pacientes hipersensíveis (2%-10%)

Tipo de rinite/asma
acetaminofeno (doses abaixo de 1000 mg)
meloxicam
nimesulida
Tipo urticária/angioedema
acetaminofeno
meloxicam
nimesulida
inibidores seletivos da COX-2 (celecoxibe, rofecoxibe)

Grupo C: AINE bem tolerados por todos os pacientes hipersensíveis**

Tipo de rinite/asma
inibidores seletivos da ciclooxigenase (celecoxibe, parvcoxibe)
trissalicilato, salsalato
Tipo urticária/angioedema
novos inibidores seletivos da COX-2 (etoricoxibe, parocoxibe)

* Reproduzido de Kowalski ML, Makowska JS, Blanca M, et al. Hypersensitivity to non-steroidal anti-inflammatory drugs (NSAIDs) - classification, diagnosis and management: review of the EAACI/ENDA(®) and GA2LEN/HANNA*. *Allergy* 2011;**66**:818-829.

** Foram relatados casos isolados de hipersensibilidade

5

DOENÇA DO REFLUXO
GASTROESOFÁGICO E ASMA

Richard F. Lockey
University of South Florida
EUA

A doença do refluxo gastroesofágico (DRGE) é o aumento do movimento retrógrado do conteúdo gástrico para o esôfago. O refluxo laringofaríngeo é o que atinge a laringe. A DRGE está presente quando a frequência e duração do refluxo ácido excedem os parâmetros definidos, segundo quantificação com sonda de pH colocada no esôfago. Independentemente da definição mais formal, é uma doença por si só, muitas vezes, associada a complicações esofágicas, como erosão e estenose esofágica e esôfago de Barrett, sendo que o último pode causar adenocarcinoma do esôfago. Os fatores que contribuem ou causam a DRGE estão ilustrados na Figura 1.

Dez a 20% da população adulta geral nos países ocidentais e 5% na região da Ásia-Pacífico têm DRGE. A presença de DRGE em alguns estudos pediátricos é entre 2% e 8%. Os sintomas típicos, em especial em adultos, incluem pirose e desconforto esofágico (azia), bem como regurgitação do conteúdo gástrico para a parte posterior da faringe (acidez) (Tabela 1). Outros sintomas são eructação, indigestão, náusea, vômitos, odinofagia, disfagia e halitose. Garganta apertada, pigarro, tosse, aperto no peito, gotejamento pós-nasal e rouquidão são possíveis sintomas da DRGE,

MENSAGENS IMPORTANTES

- A doença do refluxo gastroesofágico (DRGE) é o aumento do movimento retrógrado do conteúdo gástrico para o esôfago
- O refluxo laringofaríngeo é o que atinge a laringe
- Dez a 20% da população adulta geral nos países ocidentais e 5% das pessoas da região da Ásia-Pacífico têm DRGE
- As queixas de asma e/ou vias aéreas superiores são associadas à DRGE
- Estudos clínicos controlados e duplo-cegos demonstram que o tratamento da DRGE assintomática em adultos e crianças não melhora a asma
- Assim como a DRGE pode agravar a asma, a asma ou o tratamento da asma podem agravar a DRGE
- O diagnóstico de DRGE em adultos e crianças é primariamente de suspeita e realizado pela anamnese detalhada
- O tratamento inclui mudanças do estilo de vida e, quando necessário, bloqueadores de H₂, inibidores da bomba de prótons e procinéticos

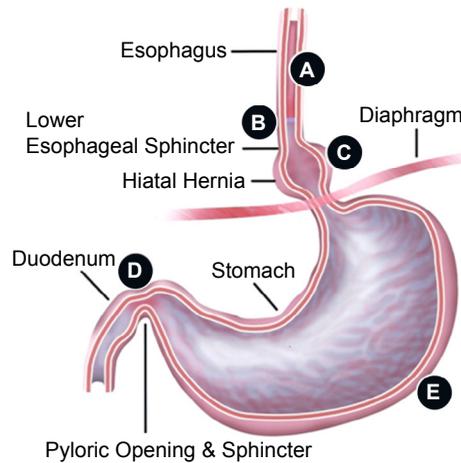
particularmente com refluxo laringofaríngeo. A tosse, associada à DRGE laringofaríngea, em geral é descrita como originária da parte laríngea da faringe, enquanto a tosse associada à asma geralmente se origina no tórax; contudo, essa distinção é subjetiva, pois pode estar diferenciando sintomas de tosse e de pigarro. Os mesmos sintomas podem ocorrer em crianças, nas quais também é possível verificar regurgitação recorrente com ou sem vômito, perda de peso ou gan-

ho de peso deficiente, irritabilidade e problemas comportamentais.

As queixas de asma e/ou vias aéreas superiores são associadas à DRGE. Os estudos epidemiológicos demonstram prevalência variável de 12% a 25% em indivíduos com asma. A variabilidade depende muito do método usado para definir DRGE. Ao contrário, a asma também parece ser mais comum nos indivíduos com DRGE. Duas hipóteses são propostas para explicar essa associação; o broncoespasmo

Figura 1 Fatores que contribuem ou causam DRGE.

- Depuração incompleta do conteúdo esofágico decorrente de secreção reduzida das glândulas submucosas salivares e esofágicas e peristaltismo deficiente
- Disfunção da parte inferior do esôfago, com relaxamento prolongado e inadequado do esfíncter e redução da pressão basal e do tônus do esfíncter esofágico inferior
- A hérnia de hiato pode comprometer a função da parte inferior do esôfago, fazendo com que o conteúdo gástrico fique aprisionado acima do diafragma, exacerbando o refluxo
- A demora do esvaziamento gástrico pode aumentar o conteúdo disponível no estômago para o refluxo até o esôfago
- Várias doenças, como a asma, que estão associadas a tosse crônica e esforço expiratório durante a respiração, podem aumentar a pressão intra-abdominal, empurrando o conteúdo gástrico para o esôfago



da DRGE não aumenta o controle da asma, mas diminui o uso de albuterol; isso beneficiou um subgrupo de pacientes.

Assim como a DRGE pode agravar a asma, a asma ou o tratamento da asma podem agravar a DRGE ou os sintomas a ela associados. Os agentes beta agonistas e a teofina reduzem o tônus do esfíncter do esôfago, aumentam a produção de ácido gástrico e os corticosteroides inalatórios induzem a tosse e causam irritação laríngea crônica e rouquidão, esta última também associada à DRGE. A asma também é associada a tosse e chiado crônicos, que aumentam a pressão intra-abdominal e, teoricamente, resultam em pressão do conteúdo gástrico para cima, através do esfíncter esofágico inferior até o esôfago, agravando a DRGE.

O diagnóstico de DRGE baseia-se na anamnese detalhada, uma vez que é impossível confirmar o diagnóstico com sonda de pH e/ou endoscopia em todos os indivíduos com a doença (Figura 2). Quando há suspeita de complicações, está indicada uma consulta com gastroenterologista.

O tratamento (Figura 3) inclui mudanças no estilo de vida, isto é, evitar refeições fartas, manter o peso ideal, não fazer refeições três horas antes de dormir, não deitar antes de duas horas depois das refeições, elevar a cabeceira da cama com blocos de 15 cm ou com uma cunha de espuma para elevar o tronco e a cabeça. Também pode ser benéfico evitar alimentos que contenham ácido, bebidas carbonatadas e alimentos gordurosos. Os medicamentos incluem bloqueadores de H₂, inibidores da bomba de prótons e agentes procinéticos, este último para as pessoas com esvaziamento gástrico lento. A DRGE em geral se resolve aos 4 anos na maioria das crianças. Quando não há resolução, o tratamento é semelhante ao dos

TABELA 1

Sinais e sintomas de DRGE *

Gastroesofágicos	Azia, dor torácica/epigástrica/cervical, acidez, eructação, indigestão, náusea/vômito/hematemese
Respiratórios	Tosse, chiado, dispneia, hemoptise
Laríngeos	Rouquidão, pigarro, dispneia suspirosa, irritação, bolo histérico, alterações de voz, desconforto
Nasais	Congestão, coceira, espirros, desconforto
Sinusais	Cefaleia, pressão, secreção purulenta
Orelhas	Otalgia
Dentais	Perda do esmalte dental

*Reproduzido de Theodoropoulos DS, Lockey RF, Boyce HW Jr. *Gastroesophageal reflux and asthma: a review of pathogenesis, diagnosis, and therapy.* *Allergy.* 1999;54:651-661, com permissão de Wiley-Blackwell.

da asma é atribuído à aspiração ou ao refluxo do conteúdo gástrico para a traqueia, enquanto o segundo implica reflexos vagais mediados pela estimulação dos receptores da mucosa esofágica por pH baixo e distensão. Ambos os mecanismos provavelmente contribuem para a asma em graus variáveis.

Estudos clínicos duplo-cegos controlados demonstram que o tratamento da DRGE assintomática não melhora a asma em adultos

ou crianças; no entanto, outros estudos controlados mostram que os indivíduos com DRGE e asma e experiência sintomática com DRGE tratados tiveram melhora da qualidade de vida com relação à asma, com número reduzido de exacerbações, embora haja efeitos questionáveis sobre os sintomas da asma, uso de albuterol e função pulmonar. Uma revisão Cochrane de estudos controlados com adultos e crianças com asma indica que o tratamento

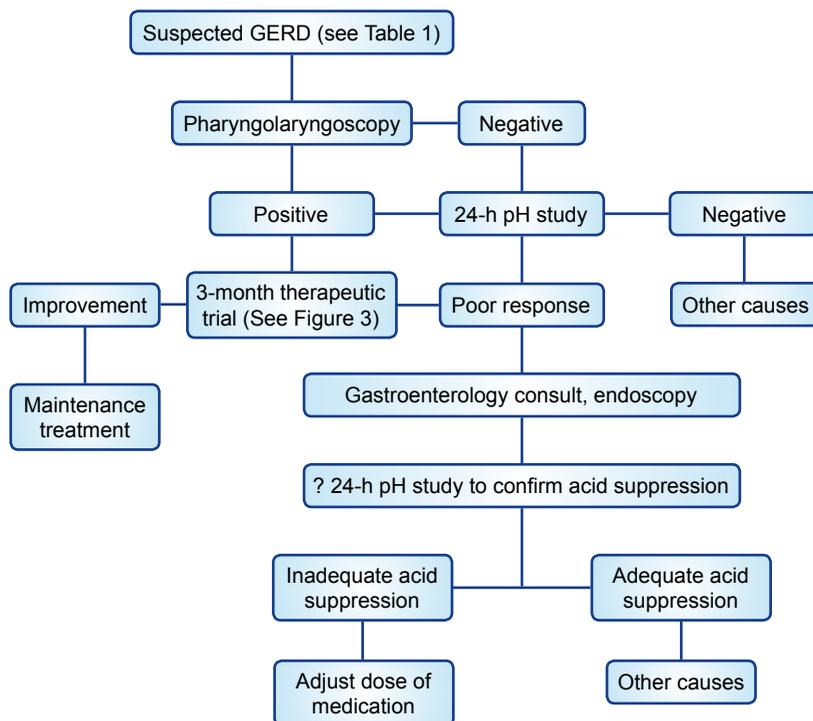


Figura 2 Diagnóstico de DRGE. (Modificado de Theodoropoulos DS, Lockey RF, Boyce HW Jr. Gastroesophageal reflux and asthma: a review of pathogenesis, diagnosis, and therapy. *Allergy*. 1999;54:651-661, com permissão de Wiley-Blackwell.)

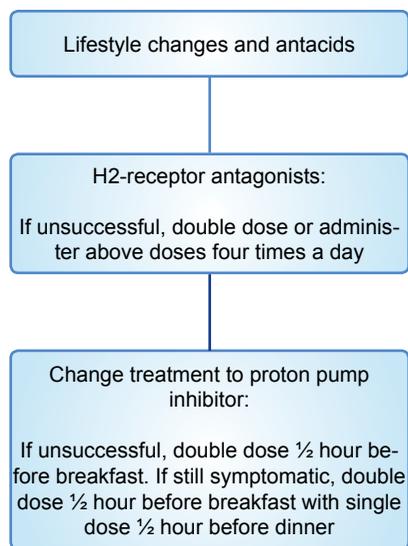


Figura 3 Tratamento de manutenção para DRGE. (Modificado de Theodoropoulos DS, Lockey RF, Boyce HW Jr. Gastroesophageal reflux and asthma: a review of pathogenesis, diagnosis, and therapy. *Allergy*. 1999;54:651-661, com permissão de Wiley-Blackwell.)

adultos. Raramente a cirurgia anti-refluxo é indicada.

Outro problema, o refluxo laringofaríngeo, que se acredita ser decorrente da regurgitação do conteúdo gástrico na parte laringea da faringe, pode resultar em sintomas laringofaríngeos e das vias aéreas superiores. O refluxo laringofaríngeo também é uma comorbidade da asma, se não por outro motivo, pela tosse a ele associada. Além disso, a doença das vias aéreas é, com frequência associada à asma, e a DRGE documentada é associada a uma variedade de sintomas laringeos e das vias aéreas superiores.

Em resumo, independentemente de haver uma associação real à DRGE, isto é, se a DRGE pode exacerbar a asma, ou o contrário, se a asma pode exacerbar a DRGE, ambas parecem razoáveis, devido à íntima associação do esôfago à traqueia

e aos pulmões e à origem embriológica similar do sistema nervoso compartilhado por ambos. Independentemente disso, o tratamento da DRGE sintomática em qualquer paciente, em especial os que têm asma, é essencial para prevenir complicações da DRGE, bem como para aumentar a qualidade de vida do paciente com ou sem asma.

PRINCIPAIS REFERÊNCIAS

1. Havemann BD, Henderson CA, El-Serag HB. The association between gastro-oesophageal reflux disease and asthma: a systematic review. *Gut* 2007;56:1654-1664.
2. Theodoropoulos DS, Ledford DK, Lockey RF, Pecoraro DL, Rodriguez JA, Johnson MC, et al. Prevalence of upper respiratory symptoms in patients with symptomatic gastroesophageal reflux disease. *Am J Respir Crit Care Med* 2001;164:72-76.
3. Littner MR, Leung FW, Ballard ED 2nd, Huang B, Samra NK; Lansoprazole Asthma Study Group. Effects of 24 weeks of lansoprazole therapy on asthma symptoms, exacerbations, quality of life and pulmonary function in adult asthmatic patients with acid reflux symptoms. *Chest* 2005;128:1128-1135.
4. Harding SM, Richter JE, Guzzo MR, Schan CA, Alexander RW, Bradley LA. Asthma and gastroesophageal reflux: acid suppressive therapy improves asthma outcome. *Am J Med* 1996;100:395-405.
5. Ledford DK, Lockey RF. Asthma and comorbidities. *Curr Opin Allergy Clin Immunol* 2013;13:78-86.

6

DOENÇAS
CARDIOVASCULARES E ASMA**Mario Cazzola***University of Rome "Tor Vergata"**Itália*

Alguns estudos relatam associação significativa da asma à doença cardiovascular, mas há conflito na literatura em torno do risco de doença cardiovascular relacionado com a asma identificado em grandes estudos epidemiológicos longitudinais.

A asma de início na idade adulta é associada a maior aterosclerose carotídea em mulheres, e pacientes com hiperresponsividade brônquica a metacolina apresentaram espessura aumentada da túnica íntima média da carótida. As relações entre asma e doença cardiovascular em mulheres parecem ser maiores do que se observa em homens (Figura 1). Em geral, a doença alérgica é mais comum em mulheres depois da adolescência e acredita-se que os hormônios sexuais modulem a resposta imune. Considera-se que o estrógeno aumenta a imunidade humoral. Ser do sexo feminino aumenta ligeiramente a associação da asma a todas as doenças cardiovasculares, principalmente insuficiência cardíaca, excluindo-se angina, doença coronariana e infarto agudo ou antigo do miocárdio. Ao contrário das mulheres, os homens têm associação positiva entre asma, angina e doença coronariana, mas associação negativa com infarto agudo ou antigo do miocárdio. O aumento da idade resulta em progressão da prevalência de diag-

MENSAGENS IMPORTANTES

- Há conflito na literatura em torno do risco de doença cardiovascular relacionado com a asma, identificado em grandes estudos epidemiológicos longitudinais
- As relações entre asma e doença cardiovascular parecem ser mais fortes em mulheres
- Um mecanismo comum pode contribuir para alergias e aterosclerose e a inflamação sistêmica associada à asma pode afetar adversamente a função cardiovascular
- A função pulmonar reduzida, o aumento das infecções das vias aéreas e o uso de agentes $\beta 2$ agonistas pode aumentar o risco de doença cardiovascular
- Os padrões de risco de infarto do miocárdio são semelhantes entre os agentes $\beta 2$ agonistas inalatórios de curta ação, agentes $\beta 2$ agonistas de ação prolongada e corticosteroides inalatórios

nóstico de doença cardiovascular e doença hipertensiva. Aparentemente, o tabagismo não modifica a prevalência da doença cardiovascular em comparação com a população geral.

Um mecanismo comum pode contribuir para alergias e aterosclerose. A IgE tem potencial pró-aterogênico, porque atua sobre os mastócitos e plaquetas, embora os estudos epidemiológicos indiquem que a atopia pode ser um fator de proteção independente contra infarto do miocárdio. Em qualquer caso, asma e aterosclerose ocorrem em quadros de inflamação. Os estu-

dos com animais demonstraram aumento de vulnerabilidade miocárdica em coelhos com alergia sistêmica e asma. Sugeriu-se que a exposição a alérgenos das vias aéreas resulta em deterioração da resposta vasodilatadora da aorta em um modelo de resposta alérgica pulmonar em ratos. Esse achado sugere que a inflamação sistêmica associada à asma pode afetar adversamente a função cardiovascular. Na asma, a inflamação sistêmica ocorre com um aumento de citocinas inflamatórias circulantes, como interleucina IL-6 e fator de necrose tumoral α e também da proteína C reativa de alta sensibilidade, provavelmente

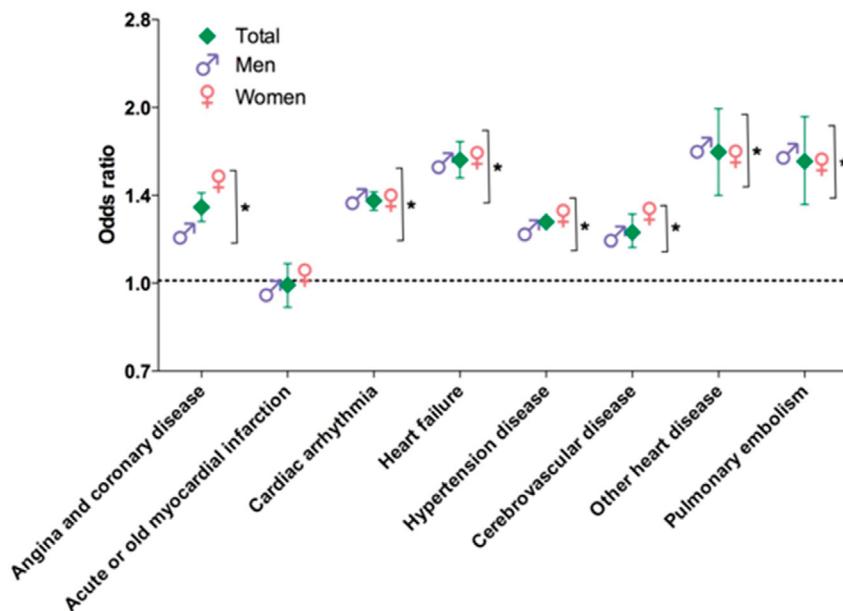


Figura 1 Associação entre asma e comorbidades cardiovasculares na Itália. (Este artigo foi publicado em *Respir Med*, 106, Cazzola M, Calzetta L, Bettoncelli G, et al, *Cardiovascular disease in asthma and COPD: a population-based retrospective cross-sectional study*, 249-56, Copyright Elsevier 2012.)

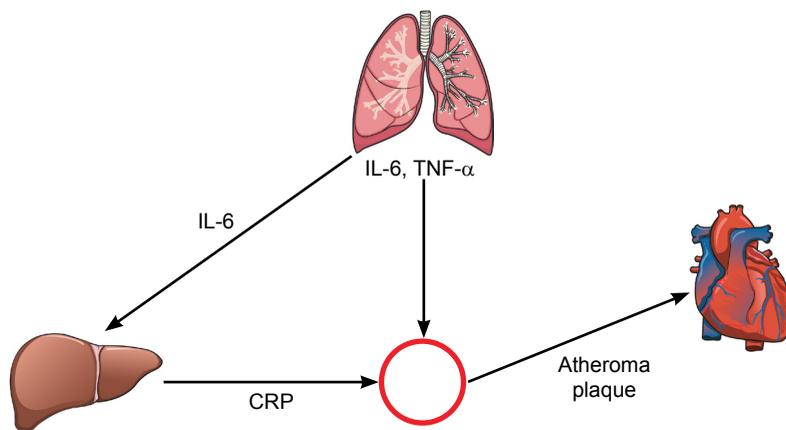


Figura 2 A inflamação pulmonar “transborda” para a circulação sistêmica e produz efeitos sistêmicos, por exemplo, complicações cardiovasculares.

te devido à disseminação sistêmica da inflamação pulmonar local, que leva ao efeito de transbordamento (Figura 2). O componente sistêmico pode retornar e perpetuar a reação local original, levando ao desenvolvimento de reações locais remotas.

No entanto, o papel da inflamação sistêmica em pacientes com asma

ainda não está claro e, consequentemente, está em debate. A asma é um estado inflamatório prolongado complicado por diminuição da função das vias aéreas e uso de agentes $\beta 2$ agonistas. Esses fatores podem aumentar o risco de doença cardiovascular. Os padrões de risco de infarto do miocárdio são semelhantes

entre os agentes $\beta 2$ agonistas inalatórios de curta ação, agentes $\beta 2$ agonistas de ação prolongada e corticosteroides inalatórios. É provável que a apresentação inicial com sintomas que evocam asma (presumivelmente dispneia) seja, em grande parte dos casos, o aparecimento de doença cardíaca isquêmica. Todavia, destaca-se que alguns estudos epidemiológicos têm sido incapazes de registrar associação concreta entre asma e infarto agudo do miocárdio prévio.

PRINCIPAIS REFERÊNCIAS

1. Cazzola M, Calzetta L, Bettoncelli G, Cricelli C, Romeo F, Matera MG, et al. Cardiovascular disease in asthma and COPD: a population-based retrospective cross-sectional study. *Respir Med* 2012;**106**:249-256.
2. Cazzola M, Calzetta L, Bettoncelli G, Novelli L, Cricelli C, Rogliani P. Asthma and comorbid medical illness. *Eur Respir J* 2011;**38**:42-49.
3. Cazzola M, Segreti A, Calzetta L, Rogliani P. Comorbidities of asthma: current knowledge and future research needs. *Curr Opin Pulm Med* 2013;**19**:36-41.
4. Iribarren C, Tolstykh IV, Miller MK, Sobel E, Eisner MD. Adult asthma and risk of coronary heart disease, cerebrovascular disease, and heart failure: a prospective study of 2 matched cohorts. *Am J Epidemiol* 2012;**176**:1014-1024.
5. Khan UI, Rastogi D, Isasi CR, Coupey SM. Independent and synergistic associations of asthma and obesity with systemic inflammation in adolescents. *J Asthma* 2012;**49**:1044-1050.
6. Warnier MJ, Rutten FH, Kors JA, Lammers JW, de Boer A, Hoes AW, et al. Cardiac arrhythmias in adult patients with asthma. *J Asthma* 2012;**49**:942-946.

7

ALERGIA ALIMENTAR E ASMA

Ronald van Ree
Academic Medical Center
Holanda

Antonella Muraro
University of Padua
Itália

A alergia alimentar (AA) é uma reação adversa ao alimento, causada por reação exagerada do sistema imunológico, que ocorre todas as vezes que um determinado alimento é consumido. Essas reações podem ser respostas imunológicas mediadas por anticorpos anti-IgE, por células imunológicas ou por uma combinação de ambas. Porém, é mais comum que as alergias alimentares sejam causadas por anticorpos anti-IgE e são caracterizadas pelo início agudo dos sintomas (em geral em minutos a poucas horas) depois da ingestão de um alimento alergênico. Os sintomas podem envolver pele, trato gastrointestinal, sistema cardiovascular, inclusive choque anafilático com risco de vida e, de relevância nesse local, o trato respiratório, incluindo sintomas de asma. Estima-se que a AA afete 3% a 8% das crianças e 1% a 5% dos adultos, mas existem diferenças geográficas consideráveis, também no tocante aos tipos de alimento envolvidos. A AA em geral é encontrada junto com a asma, em especial nos lactentes.

LIGAÇÃO ENTRE ALERGIA ALIMENTAR E ASMA

Em primeiro lugar, a asma pode ser uma das manifestações de uma reação alérgica a alimentos (Figura 1). Além disso, há relatos de que os aditivos alimentares, especialmente sulfitos e glutamato monossódico,

MENSAGENS IMPORTANTES

- Os alimentos podem induzir reações asmáticas em pacientes com alergia alimentar
- Os pacientes com asma e alergia alimentar têm risco de anafilaxia induzida por alimentos
- A alergia alimentar em geral precede a asma e é fator de risco de seu desenvolvimento
- Como ambas são distúrbios alérgicos crônicos, a asma e a alergia alimentar muitas vezes andam juntas
- A IgE de reatividade cruzada dos pacientes com asma e rinite alérgica sazonal pode causar alergia alimentar subsequente

desencadeiam asma. Além do consumo de alimentos, sabe-se que a inalação de vapores de cozinha, especialmente de peixes, mariscos e ovos causa sintomas de asma e a inalação de farinha de trigo pode causar asma ocupacional em padeiros.

Segundo os pacientes que têm asma e AA têm risco mais alto de desenvolver reações anafiláticas graves quando expostos aos alimentos aos quais são alérgicos (Figura 2). Portanto, esses pacientes precisam ter cuidado especial de evitar os alimentos causadores.

Em terceiro lugar, a sensibilização (IgE) ao alimento e a AA clínica, com frequência, precedem o desenvolvimento de asma (Figura 3). Essa sequência de surgimento, muitas vezes chamada de “marcha atópi-

ca”, aponta para uma predisposição genética comum para ambas as doenças. Um amplo espectro de polimorfismos genéticos tem sido implicado no desenvolvimento da asma, ilustrando a natureza multifatorial complexa da predisposição genética dessa doença. Muito menos se sabe sobre os polimorfismos genéticos de relevância para AA. Recentemente, relatou-se um polimorfismo em gene que codifica uma proteína envolvida na integridade da barreira cutânea como um fator de risco de AA em pacientes com asma.

Em quarto lugar, a AA não só precede a asma, como também ambos os distúrbios alérgicos crônicos ficam interligados (Figura 3). Embora algumas alergias alimentares como ao leite e ao ovo sejam superadas

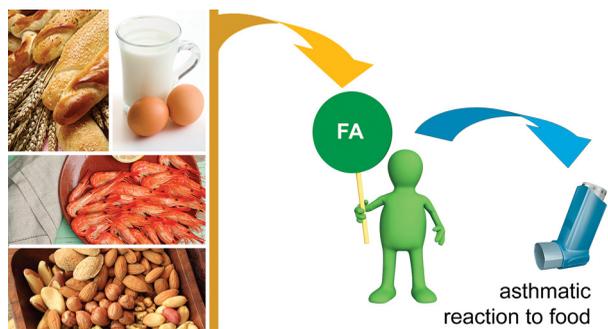


Figura 1 A asma pode ser uma das manifestações de reação alérgica a alimentos. AA - alergia alimentar.

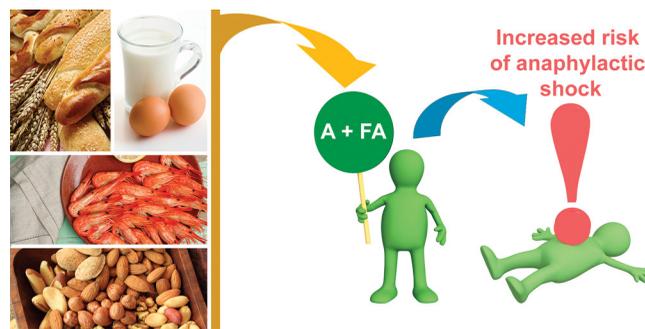


Figura 2 Os pacientes que têm asma (A) e alergia alimentar têm risco mais alto de desenvolver reações anafiláticas graves quando expostos aos alimentos aos quais são alérgicos.

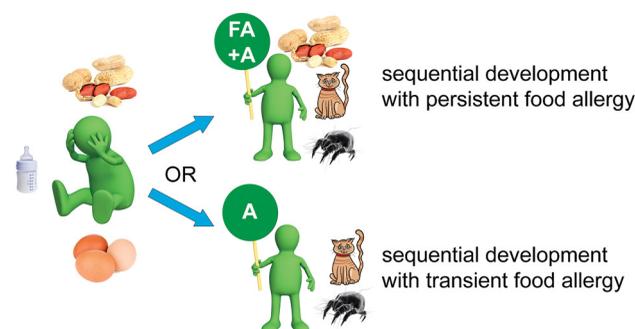


Figura 3 A sensibilização (IgE) ao alimento e a AA clínica, com frequência, precedem o desenvolvimento de asma (a "marcha atópica").



Figura 4 A asma induzida por polens de árvores ou gramíneas pode preceder o desenvolvimento da AA (síndrome da alergia oral).

pela maioria das crianças antes dos cinco anos de idade, grande parte das outras AA comuns, como a amendoim e frutas oleaginosas, em geral são persistentes e ainda estão presentes quando a asma se desenvolve.

Por último, a asma com rinite alérgica sazonal (febre do feno) induzida por polens de árvores ou gramíneas também pode preceder o desenvolvimento da AA, em vez de sucedê-lo (Figura 4). Embora a maior parte das alergias a pólen apresente-se como febre do feno, alguns pacientes também desenvolvem asma. Em muitos deles, alguns anos depois do início da alergia ao pólen, os sintomas de AA também começam a aparecer. Esse fenômeno pode ser explicado pela reação cruzada dos anticorpos anti-IgE induzidos pelo pólen com os alimentos. O exemplo

mais conhecido dessa reatividade cruzada é verificado nos pacientes com alergia a pólen de bétula. Seus anticorpos anti-IgE têm reação cruzada com frutas como maçã e cereja, com frutas oleaginosas, como avelã e com alguns vegetais, como cenoura e aipo-rábano. Os sintomas de AA nesses pacientes são quase sempre leves e limitados à cavidade oral.

Concluindo, a asma em geral é acompanhada por AA, mas a base dessa comorbidade é diferente.

PRINCIPAIS REFERÊNCIAS

1. Burks AW, Tang M, Sicherer S, Muraro A, Eigenmann PA, Ebisawa M, et al. ICON: food allergy. *J Allergy Clin Immunol* 2012;**129**:906-920.
2. Koplin JJ, Martin PE, Allen KJ. An update on epidemiology of anaphylaxis in children and adults.

Curr Opin Allergy Clin Immunol 2011;**11**:492-496.

3. Illi S, von Mutius E, Lau S, Nickel R, Grüber C, Niggemann B. The natural course of atopic dermatitis from birth to age 7 years and the association with asthma. *J Allergy Clin Immunol* 2004;**113**:925-931.
4. McAleer MA, Irvine AD. The multi-functional role of filaggrin in allergic skin disease. *J Allergy Clin Immunol* 2013;**131**:280-291.
5. Vieths S, Scheurer S, Ballmer-Weber B. Current understanding of cross-reactivity of food allergens and pollen. *Ann N Y Acad Sci* 2002;**964**:47-68.
6. Calvani M, Cardinale F, Martelli A, Muraro A, Pucci N, Savino F, et al. Risk factors for severe pediatric food anaphylaxis in Italy. *Pediatr Allergy Immunol* 2011;**22**:813-819.

8

PELE E PULMÃO: DERMATITE ATÓPICA, URTICÁRIA E ASMA

Thomas Werfel

Hannover Medical School
Alemanha

Clive Grattan

Norfolk & Norwich University
Hospital, Reino Unido

Dermatite atópica (DA) é uma afecção inflamatória cutânea comum, caracterizada por prurido, curso recidivante crônico, distribuição diferenciada de lesões cutâneas eczematosas (Figura 1) e história pessoal ou familiar de doenças atópicas, inclusive asma. É resultante de uma complexa interação de defeitos de função da barreira cutânea, agentes ambientais e infecciosos e anormalidades imunológicas.

Durante as últimas décadas, constatou-se um aumento acentuado da frequência da DA, sendo agora a doença inflamatória cutânea mais frequente, com prevalência superior a 10% na infância na maioria dos países europeus. A manifestação da DA na infância é superior nas famílias com maior renda e estilo de vida mais privilegiado. Isso pode ser devido à incidência reduzida de



Figura 1 Dermatite flexural no braço direito e o eczema disseminado no tronco de paciente adolescente do sexo masculino com dermatite atópica.

MENSAGENS IMPORTANTES

- A dermatite atópica (DA) é a doença inflamatória cutânea mais frequente e resulta da interação complexa dos defeitos de função da barreira cutânea, agentes ambientais e infecciosos e anormalidades imunológicas
- A DA grave de início precoce é um fenótipo de alto risco para o desenvolvimento da asma
- A IgE específica é associada a alérgenos ambientais ou alimentares, que podem ser fatores desencadeantes relevantes de DA e asma
- A expressão instável da proteína de barreira da pele filagrina está ligada à DA da infância e ao subsequente desenvolvimento de asma
- A urticária é, com frequência, uma característica de apresentação de anafilaxia e envolve dificuldade respiratória devido a estridor inspiratório, chiado expiratório ou ambos. A urticária aguda, por definição, não envolve desconforto respiratório
- A hiperreatividade brônquica tem sido relatada em alguns pacientes com padrões de urticária crônica espontânea ou induzida
- O angioedema induzido por cinina, que envolve as vias aéreas no angioedema hereditário ou adquirido, e o angioedema induzido por inibidor da enzima conversora de angiotensina requerem tratamento de emergência e podem ser fatais

infecções no início da infância e ao contato menor com agentes que geram respostas imunes celulares associadas a Th1. É digno de nota que as diferenças na prevalência de doenças respiratórias alérgicas, em geral, não se nivela à prevalência de DA em grandes estudos epidemiológicos, o que aponta para o fato de

os fatores de risco e manifestação independentes serem críticos para ambas as doenças atópicas.

A DA em geral começa na lactância. A DA grave que tem início aos seis meses de vida é um fenótipo de alto risco de desenvolvimento de asma, especialmente em meninos. Além

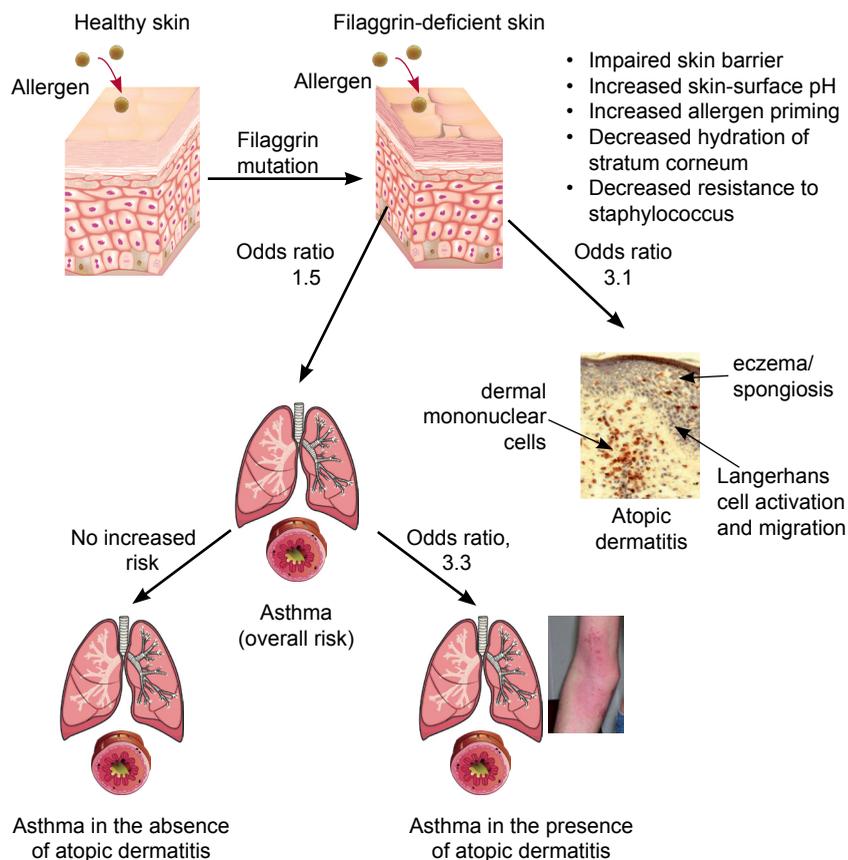


Figura 2 Mutações da filagrina e dermatite atópica e asma. (Adaptado de Irvine AD, McLean WH, Leung DY. *Filaggrin mutations associated with skin and allergic diseases*. *N Engl J Med* 2011;365:1315-1327.)

disso, a DA está ligada à alergia alimentar e as crianças com múltiplas alergias alimentares graves também têm risco maior de desenvolver asma.

Como na asma alérgica, há uma maior expressão de citocinas Th2 nos órgãos linfáticos, nas células T circulantes e na fase aguda da inflamação cutânea em muitos pacientes com DA. Isso está intimamente ligado à regulação de IgE, que é 80% mais alta que o normal em todos os pacientes. A IgE específica é, em geral, associada a alérgenos ambientais ou alimentares, que podem ser fatores desencadeantes relevantes de DA, rinite e/ou asma em determinados pacientes.

Estudos do gene que codifica a filagrina, proteína de barreira cutânea,

mostraram a ligação entre o eczema na primeira infância e o desenvolvimento subsequente de asma, que pode, em parte, ser devido à função defeituosa da barreira epidérmica, levando ao aumento da sensibilização a alérgenos (Figura 2).

Parece que mecanismos diferentes da doença são importantes para subgrupos distintos de pacientes que têm DA. Os polimorfismos genéticos descritos na DA envolvem mediadores de inflamação atópica em diferentes cromossomos. Alguns deles (não todos) também podem ter um papel na atopia respiratória.

Além da variante “alérgica” da DA, há uma forma não alérgica que é encontrada em 20% das doenças com a aparência clínica típica da doença.

Com relação a isso, a DA assemelha-se à asma, que também tem variantes alérgica e não alérgica.

O tratamento das exacerbações da DA é um desafio terapêutico, porque requer controle rápido e eficiente dos sintomas agudos, sem comprometer o plano de conduta geral, que visa estabilização a longo prazo, prevenção de agudização e de efeitos colaterais. A exacerbação, às vezes, pode revelar fatores de provocação importantes, por exemplo, alergia alimentar ou por inalação ou ainda, infecção que, por sua vez, também pode agravar a asma (Figura 3).

O prognóstico para os pacientes com DA normalmente é favorável, mas os que têm doença grave e disseminada e asma concomitante, podem ter resultados desfavoráveis.

Urticária não envolve caracteristicamente o trato respiratório, mas existem algumas situações em que há sobreposição. A primeira é a anafilaxia, na qual a urticária envolve pápulas, angioedema ou ambos, pode ser a apresentação inicial de uma doença sistêmica aguda, definida por dificuldade respiratória, hipotensão ou ambas, com ou sem sintomas gastrointestinais. A anafilaxia em geral deve-se a uma resposta de sensibilidade imediata a alimento, medicação ou picada de insetos, mas pode ser não alérgica. A delimitação entre anafilaxia e urticária aguda pode não ser clara no momento, em especial quando a alergia alimentar se apresenta como urticária generalizada. Por definição, a urticária aguda não se apresenta com sintomas sistêmicos, é contínua (erupções cutâneas e coceira diárias ou quase diárias ou inchaço da mucosa) e dura até 6 semanas, mas geralmente se resolve em 10 a 14 dias.

A urticária crônica não está associada à asma e quase nunca é causada por alergias mediadas por IgE (exceto talvez em crianças bem peque-

nas com alergias alimentares não detectadas), embora possa ocorrer como doença aparentemente independente em pacientes atópicos. Cerca de 30% dos pacientes com urticária espontânea crônica têm autoanticorpos funcionais que liberam histamina dos mastócitos e basófilos cutâneos, sendo, portanto, surpreendente que o trato respiratório não seja afetado abertamente. Um estudo concluiu que a hiperresponsividade brônquica é uma característica comum em pacientes com urticária crônica ativa. Vinte e seis adultos com urticária espontânea crônica foram avaliados por testes de função respiratória e provocação com metacolina. Dois tinham asma nos testes basais de função pulmonar e os outros 20 (77%) tiveram hiperresponsividade brônquica à provocação com metacolina. A hiperresponsividade brônquica também foi constatada em pacientes com urticária colinérgica e dermografismo sintomático.

Acredita-se que as urticárias espontâneas e passíveis de indução sejam causadas pela liberação de mediadores de mastócitos e basófilos (principalmente histamina). Por outro lado, há um grupo pequeno, mas muito importante de pacientes que apresentam angioedema sem pápula devido à geração de cininas. Eles incluem angioedema hereditário, angioedema adquirido associado à doença linfoproliferativa ou autoanticorpos contra o inibidor da C1 esterase e angioedema induzido pelo inibidor da enzima conversora da angiotensina (IECA). As vias envolvidas no angioedema induzido por IECA são complicadas (Figura 4). O angioedema induzido por cinina frequentemente afeta o trato respiratório desde os lábios até a laringe e pode ser fatal. O antagonista específico do receptor de bradicinina 2, o icatibanto, é um tratamento específico para esses pacientes que apresentam envolvimento agudo do trato respiratório.

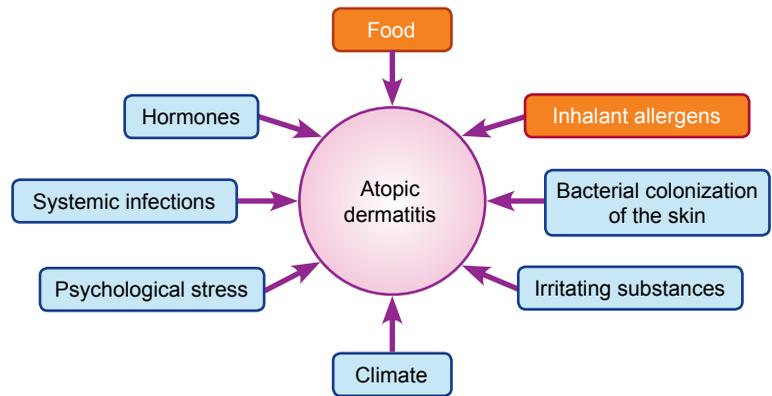


Figura 3 Fatores desencadeantes de dermatite atópica.

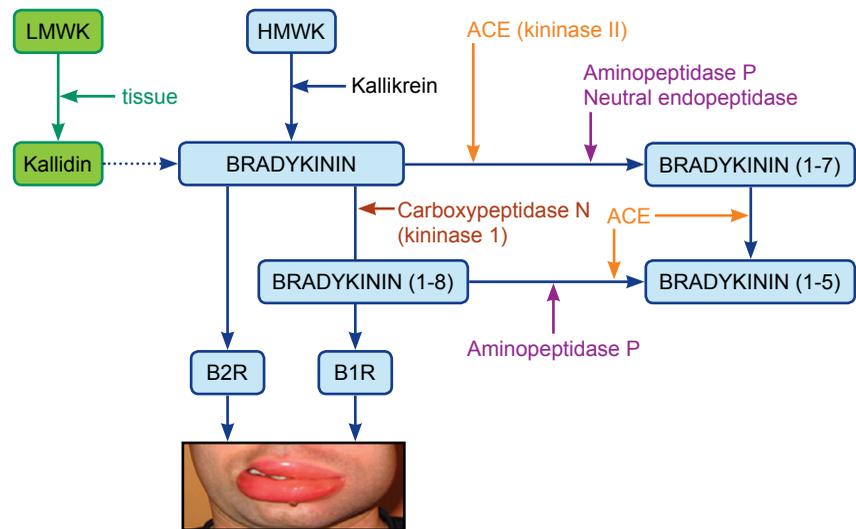


Figura 4 Formação e degradação de cininas na urticária. CBPM, cininogênio de baixo peso molecular; CAPM, cininogênio de alto peso molecular; calidina, Lys-bradicinina; B2R, receptor de bradicinina tipo 2; B1R, receptor de bradicinina tipo 1 - receptor para o metabólito ativo da bradicinina (bradicinina 1-8 ou desarginina bradicinina); ECA - enzima conversora de angiotensina

PRINCIPAIS REFERÊNCIAS

1. Akdis M. The cellular orchestra in skin allergy; are differences to lung and nose relevant? *Curr Opin Allergy Clin Immunol* 2010;**10**:443-451.
2. Bieber T, Cork M, Reitamo S. Atopic dermatitis: a candidate for disease-modifying strategy. *Allergy* 2012;**67**:969-975.
3. Werfel T. The role of leukocytes, keratinocytes, and allergen-specific IgE in the development of atopic dermatitis. *J Invest Dermatol* 2009;**129**:1878-1891.
4. Asero R, Madonini E. Bronchial hyperresponsiveness is a common feature in patients with chronic urticaria. *J Investig Allergol Clin Immunol* 2006;**16**:19-23.
5. Petelas K, Kontou-Fili K, Gratziau C. Bronchial hyperresponsiveness in patients with cholinergic urticaria. *Ann Allergy Asthma Immunol* 2009;**102**:412-421.
6. Henz BM, Jeep S, Ziegert FS, Niemann J, Kunkel G. Dermal and bronchial hyperreactivity in urticarial dermographism and urticaria factitia. *Allergy* 1996;**51**:171-175.

SEÇÃO C



PRINCIPAIS PROBLEMAS ATUAIS NA ASMA

- * Necessidades não atendidas na asma
- * Exacerbações da asma
- * Asma grave
- * Adesão ao tratamento da asma
- * Determinantes sociais da asma
- * Desigualdades e asma

1

NECESSIDADES NÃO ATENDIDAS NA ASMA

Cezmi A. Akdis

*Swiss Institute of Allergy and Asthma Research
Davos, Suíça*

As necessidades não atendidas na asma abrangem quase todos os aspectos da doença. Elas podem ser classificadas como necessidades não atendidas devido à falta de conhecimento científico, ao tipo de atendimento do paciente e à natureza crônica da doença, além de fatores socioeconômicos.

O conhecimento dos mecanismos patológicos da asma has several essential gaps (Table 1), tem várias lacunas básicas (Tabela 1). Uma das principais razões históricas foi não reconhecer sua complexidade e considerá-la uma entidade patológica única. Agora está ficando claro que a complexa interação entre ambiente e sistema imunológico, em combinação com a resposta das células teciduais, em última análise, determinam o desenvolvimento e a expressão de asma com diferentes fenótipos e endotipos. Em particular, a exposição intrauterina e ao longo da vida a todas as variáveis do meio ambiente, o chamado expossoma, e seu papel nos limiares de ativação e tolerância dos tecidos e do sistema imunológico, representam alvos importantes para a pesquisa.

A prevenção da asma inclui prevenção primária do desenvolvimento da doença e secundária do desenvolvimento de asma em indivíduos com atopia. Não há maneira es-

MENSAGENS IMPORTANTES

- Os mecanismos patológicos da asma ainda não são completamente conhecidos
- Existe uma grande limitação global de acesso a medicamentos e atendimento adequado de pacientes em regiões subdesenvolvidas
- Não há um modo estabelecido para a prevenção da asma
- Não há tratamento curativo estabelecido
- É preciso empregar biomarcadores para subgrupos de pacientes, prever resultados e acompanhar a resposta à terapia
- O desenvolvimento de vacinas contra vírus que desencadeiam exacerbações deve ser apoiado
- É necessário implementar tratamento orientado para cada paciente
- É preciso estabelecer diretrizes globais de última geração que considerem as necessidades individuais, as diferenças regionais e subgrupos da doença
- Ainda, é preciso implementar um registro e biobancos regionais para asma

tabelecida de prevenção primária da asma, e uma série de questões continua sem resposta, por exemplo, se os pais têm asma, os filhos também desenvolverão a doença? Há algum modo de evitar isso? Em caso de desenvolvimento de asma, será possível superá-la?

Uma necessidade global não atendida é a **sobrecarga internacional e regional do acesso a medicamentos e atendimento adequado do paciente**. A prevalência da asma vem aumentando globalmente em

paralelo à urbanização e ao desenvolvimento econômico; no entanto, indivíduos com nível socioeconômico baixo, minorias e populações urbanas são profundamente afetados. Os indivíduos de nível socioeconômico baixo são altamente expostos a desencadeadores, como poluentes ambientais, condições precárias de moradia, alérgenos intradomésticos e fatores de estresse psicossocial. É fundamental desenvolver condutas globais para combater as desigualdades e os déficits educacionais e realizar um atendimento

TABELA 1

Principais lacunas da pesquisa sobre asma

- Base imunológica da epidemia de asma
- Resposta imune inata e a resposta tecidual ao expossoma, como moléculas que são coexpostas a alérgenos, micróbios e poluentes
- Papel dos novos subgrupos de células T, células B e células linfoides inatas no desenvolvimento da asma
- Análise rigorosa dos indivíduos que superam a asma
- Função da barreira epitelial e seu papel no desenvolvimento de asma e cronicidade
- Mecanismos de desenvolvimento de tolerância imunológica a alérgenos e novos meios de induzir isso
- Compreensão da regulação epigenética da inflamação da asma
- Desenvolvimento de novos agentes biológicos para tratamento
- Identificação de novos biomarcadores para endotipagem de pacientes com o fim de prever o tratamento e o prognóstico
- Desenvolvimento de registros imunológicos e biobancos específicos para a doença

de qualidade para a asma em todo o mundo e melhorar os cuidados com cada paciente.

A possibilidade de cura da asma é um tema essencial de pesquisa, porque as medicações usadas atualmente proporcionam apenas alívio temporário dos sintomas pela supressão da inflamação. A cura a longo prazo dos pacientes com asma alérgica pode ser atingida com o uso de imunoterapia com alérgenos que tenham efeito modificador da doença e também possam levar à diminuição da necessidade de medicamentos anti-inflamatórios e sintomáticos. Contudo, apenas uma fração dos pacientes com asma respondem bem à imunoterapia com alérgenos e que não há critérios clínicos estabelecidos nem um biomarcador preditivo para a seleção desses pacientes..

As necessidades não atendidas no **atendimento de pacientes com asma** continuam a ser problemas críticos semelhantes aos de muitas doenças crônicas (Tabela 2). Espera-se que as terapias personalizadas melhorem e se tornem um padrão

de atendimento no futuro. Consequentemente, problemas na adesão ao tratamento, controle pessoal, prevenção de exacerbações, desenvolvimento de asma grave e efeitos colaterais de medicamentos devem diminuir com o tempo.

Os biomarcadores para diagnóstico, subgrupos e acompanhamento de pacientes são uma necessidade primária na maioria das doenças crônicas. Não temos indicadores biológicos precisos para prever o desenvolvimento da asma, identificar crianças de alto risco e o curso da doença de pacientes com asma. Além disso, há muito poucos indicadores para a seleção de certos pacientes que respondem à terapia, como imunoterapia com alérgenos ou com agentes biológicos modificadores da resposta imunológica (Tabela 3). Aparentemente, novos agentes biológicos devem ser desenvolvidos em conjunto com seus biomarcadores para a seleção de pacientes respondedores.

As exacerbações de asma estão ligadas a alta morbidade, mortalidade significativa e representam um

TABELA 2

Necessidades não atendidas no atendimento dos pacientes

- Adesão do paciente
- Desigualdades no atendimento da asma em todo o mundo
- Educação de pacientes e profissionais
- Autocontrole dos pacientes
- Prevenção de exacerbações de asma
- Pacientes com asma grave
- Efeitos colaterais dos medicamentos
- Melhores sistemas de liberação de fármacos
- Terapias personalizadas para os pacientes

TABELA 3

Próximos passos para o diagnóstico de endotipos de asma

- Aprimoramento dos métodos de diagnóstico molecular
- Descoberta de biomarcadores substitutos
- Testes fáceis e padronizados para diagnóstico celular a partir de sangue periférico
- Análise fácil e padronizada do condensado de ar expirado e do escarro
- Desenvolvimento de testes e dispositivos no ponto de atendimento
- Desenvolvimento de testes para prever as exacerbações e a resposta ao tratamento
- Desenvolvimento de testes para análise da resposta imune aos vírus respiratórios

problema importante no tratamento clínico da asma. Elas constituem o maior risco imediato e causam ansiedade nos pacientes e suas famílias, são ligados ao declínio contínuo da função pulmonar no decorrer do tempo e geram enorme ônus financeiro para os sistemas de saúde.

TABELA 4

Problemas no desenvolvimento de medicamentos para a asma

- A falta de conhecimento sobre a complexidade do espectro total da doença, com mecanismos moleculares altamente complicados e múltiplos subgrupos
- Quase não existem biomarcadores para seleção de pacientes, resposta à terapia e previsão do desenvolvimento da doença
- O espaço para melhorar a resposta dos pacientes fica limitado, porque a terapia inalatória combinada de esteroides e agentes β adrenérgicos é eficaz e relativamente econômica
- A maioria dos medicamentos eficazes em modelos de camundongos falharam em estudos clínicos, porque atualmente, os modelos animais existentes não representam a asma humana
- Os desfechos individuais são diferentes, devido à complexidade molecular e não podem ser distinguidos com uma abordagem em massa
- É improvável que a maioria dos novos agentes biológicos seja eficaz quando usada isoladamente e não é possível estudar a combinação de dois novos agentes biológicos que podem ocasionar potencialização mútua, até que um deles seja aprovado.

de. Visar os vírus respiratórios com vacinas será um dos modos mais eficientes de evitar exacerbações.

A asma grave tem um dos ônus mais significativos entre todas as doenças, em todas as perspectivas dos pacientes afetados e do sistema de atendimento de saúde. Esses indivíduos usam uma grande proporção de recursos de saúde pública dedicados ao tratamento da asma e há necessidade urgente de terapias mais eficazes. Novas medicações são necessárias para a asma grave. Infelizmente, os programas de desenvolvimento de medicamentos falharam nas últimas décadas por várias razões, resumidas na Tabela 4.

As diretrizes desenvolvidas para a asma agruparam todos os fenótipos e endótipos de asma, como se a doença fosse única e uniforme. A heterogeneidade da asma, a definição de seus subgrupos e suas necessidades peculiares não foram levadas em consideração. As necessidades e diferenças regionais não foram analisadas em profundidade e as informações fornecidas pelos pacientes foram negligenciadas. Um avanço para as diretrizes

atualmente existentes foi a implementação da medicina baseada em evidências como um movimento direcionado para a avaliação mais estruturada do conhecimento clínico e propiciou um método de avaliar os efeitos sobre a saúde e o impacto econômico. A próxima geração de diretrizes globais precisa reconhecer as necessidades dos indivíduos, considerar as diferenças regionais, os distintos subgrupos da doença por meio de abordagem científica.

PRINCIPAIS REFERÊNCIAS

1. Papadopoulos NG, Agache I, Bavbek S, Bilo BM, Braido F, Cardona V, et al. Research needs in allergy: an EAACI position paper, in collaboration with EFA. *Clin Transl Allergy* 2012;**2**:21.
2. Agache I, Akdis C, Jutel M, Virchow JC. Untangling asthma phenotypes and endotypes. *Allergy* 2012;**67**:835-846.
3. Haahtela T, Tuomisto LE, Pietinalho A, Klaukka T, Erhola M, Kaila M, et al. A 10 year asthma programme in Finland: major change for the better. *Thorax* 2006;**61**:663-670.
4. Carlsten C, Melén E. Air pollution, genetics, and allergy: an update.

Curr Opin Allergy Clin Immunol 2012;**12**:455-460.

5. Gavalta ML, Bertics PJ, Gern JE. Rhinoviruses, allergic inflammation, and asthma. *Immunol Rev* 2011;**242**:69-90.
6. Ring J, Akdis C, Behrendt H, Lauener RP, Schäppi G, Akdis M et al. Davos declaration: allergy as a global problem. *Allergy* 2012;**67**:141-143.
7. Akdis CA. Therapies for allergic inflammation: refining strategies to induce tolerance. *Nat Med* 2012;**18**:736-749.
8. Kupczyk M, Wenzel S. U.S. and European severe asthma cohorts: what can they teach us about severe asthma? *J Intern Med* 2012;**272**:121-132.
9. Yonas M, Lange N, Celedon J. Psychosocial stress and asthma morbidity. *Curr Opin Allergy Clin Immunol* 2012;**12**:202-210.
10. Burks AW, Calderon MA, Casale T, Cox L, Demoly P, Jutel M, et al. Update on allergy immunotherapy: American Academy of Allergy, Asthma & Immunology/European Academy of Allergy and Clinical Immunology/ PRACTALL consensus report. *J Allergy Clin Immunol* 2013;**131**:1288-1296.

2

EXACERBAÇÕES DA ASMA

David J. Jackson

Sebastian L. Johnston

*Imperial College
London, Reino Unido*

A Global Initiative for Asthma (GINA), define exacerbações agudas de asma como “*episódios de aumento progressivo de falta de ar, tosse, chiado ou aperto no peito ou qualquer combinação desses sintomas acompanhados de redução do fluxo de ar expiratório, que pode ser quantificado pela medida da função pulmonar.*” Essas exacerbações são um marcador de perda grave do controle da doença e requerem tratamento urgente para evitar resultados graves. As exacerbações constituem o maior risco imediato para os pacientes, são associadas ao declínio acelerado da função pulmonar com o tempo, a ansiedade significativa do paciente e de seus familiares e geram o maior ônus financeiro para os sistemas de atendimento de saúde.

A obstrução do fluxo aéreo durante as exacerbações origina-se de uma combinação concêntrica de contração do músculo liso, edema das paredes das vias aéreas, infiltração de células inflamatórias e obstrução dos lumens com muco e detritos celulares (Figura 1). As exacerbações variam muito quanto a velocidade de início, intensidade e tempo de resolução, tanto entre pacientes quanto individualmente.

EPIDEMIOLOGIA DAS EXACERBAÇÕES DE ASMA

A frequência com que as exacerbações de asma são relatadas na literatura

MENSAGENS IMPORTANTES

- As exacerbações agudas de asma exigem tratamento urgente para evitar desfechos graves, que geram o maior ônus financeiro para todos os sistemas de saúde
- A taxa de exacerbações de asma relatadas em estudos clínicos varia de 0,3 a 0,9/paciente/ano; as pesquisas em pacientes com asma na “vida real” indicam maior incidência, em especial nos pacientes com asma mal controlada
- Os fatores relatados como associados a exacerbações frequentes incluem controle deficiente da asma, infecções respiratórias, sexo feminino, obesidade, psicopatologia, sinusite crônica, refluxo gastroesofágico e apneia obstrutiva do sono
- A infecção viral e a alergia interagem de modo a aumentar o risco de exacerbação
- Demonstrou-se de modo convincente que a educação do paciente, os planos de autocontrole e a maior parte da medicação antiasma reduzem as exacerbações que exigem hospitalização
- A vacinação contra vírus respiratórios continua a ser uma estratégia atrativa e de potencial eficácia

de estudos clínicos varia de 0,3 a 0,9 /paciente/ano e varia de acordo com a definição de exacerbação usada e a gravidade e/ou nível de controle da doença na população com asma estudada. No entanto, as pesquisas em pacientes com asma na “vida real” indicam que a incidência de exacerbações é muito mais alta, em especial nos pacientes com controle deficiente da doença.

Outros fatores relatados como associados a exacerbações frequen-

tes são sexo feminino, obesidade, psicopatologia, sinusite crônica, refluxo gastroesofágico e apneia obstrutiva do sono.

ETIOLOGIA DAS EXACERBAÇÕES DE ASMA

Desde a década de 60, as infecções virais do trato respiratório foram relatadas como gatilhos das exacerbações de asma. Depois da introdução da tecnologia de reação em cadeia da polimerase (PCR), na década de 90, constatou-se repeti-



Figura 1 Cilindros das vias aéreas recuperados de indivíduo com asma durante uma exacerbação aguda. (Este artigo foi publicado em *Ann Allergy*, 67, Lang DM, Simon RA, Mathison DA, et al, Safety and possible efficacy of fiberoptic bronchoscopy with lavage in the management of refractory asthma with mucous impaction, 324-330, Copyright Elsevier 1991.)

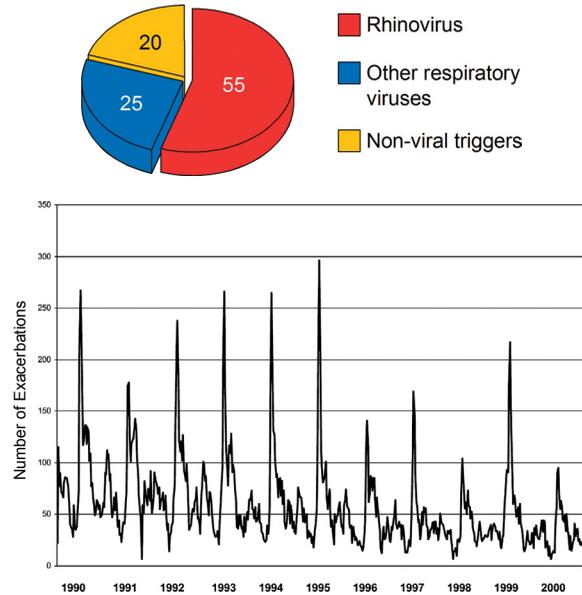


Figura 2 Os vírus respiratórios são os desencadeantes mais comuns das exacerbações da asma em adultos e crianças com rinovírus e são identificados como os mais frequentes (A). A epidemia de hospitalização por asma no mês de setembro parece refletir que as crianças em idade escolar atuam como vetores da doença, disseminando infecções virais no retorno das férias de verão (B). (Reimpresso de *J Allergy Clin Immunol*, 115/1, Johnston NW, Johnston SL, Duncan JM, et al, The September epidemic of asthma exacerbations in children: a search for etiology, 132-128, Copyright 2005, com permissão de Elsevier.)

damente uma clara demonstração dessa importante ligação com rinovírus, enfatizados como os patógenos detectados com maior frequência (Figura 2). Os vírus da influenza e o vírus sincicial respiratório (RSV), assim como outros vírus respiratórios, são menos comuns, mas são precipitantes bem reconhecidos.

O volume crescente de evidências corrobora a visão de que a infecção viral e a alergia interagem de modo a aumentar o risco de exacerbações, sendo que o vírus age como cofator em conjunto com os alérgenos ambientais para iniciar a exacerbação em extensão que nenhum deles pode atingir isoladamente. A aparente sinergia entre vírus respiratórios e exposição a alérgenos sensibilizadores tem sido relatada em crianças e adultos e sugere que a asma atópica está associada a

maior gravidade da doença depois de infecção pelo vírus do que na ausência de sensibilização alérgica (Figura 3).

As bactérias (em particular os organismos atípicos *Mycoplasma pneumoniae* e *Chlamydomphila pneumoniae*) também foram relatados como contribuintes para as exacerbações, porém, as diferenças de métodos de amostragem e diagnóstico levaram a resultados discrepantes. Relatou-se recentemente que a infecção bacteriana padrão é tão importante quanto a viral em crianças com menos de três anos de idade. É preciso realizar mais estudos para confirmar isso e investigar outras faixas etárias. Outros gatilhos importantes, mas menos comuns, incluem poluentes, tabagismo e fatores psicológicos.

PREVENÇÃO DAS EXACERBAÇÕES

Os tratamentos não farmacológicos enfatizados nos últimos anos incluem o papel da educação do paciente e dos planos de autocontrole da doença, que comprovadamente reduzem as exacerbações que exigem hospitalização. Um grande número de estudos clínicos também demonstrou os benefícios dos tratamentos medicamentosos na redução de exacerbações, incluindo corticosteroides inalatórios (ICS) (combinação de ICS e broncodilatadores de ação prolongada, mais eficazes que o ICS) e agentes antagonistas dos receptores de leucotrieno. Além disso, os anticorpos monoclonais direcionados contra a IgE e as citocinas Th2 IL-5 e IL-13 foram promissores em determinados pacientes com asma. Finalmen-

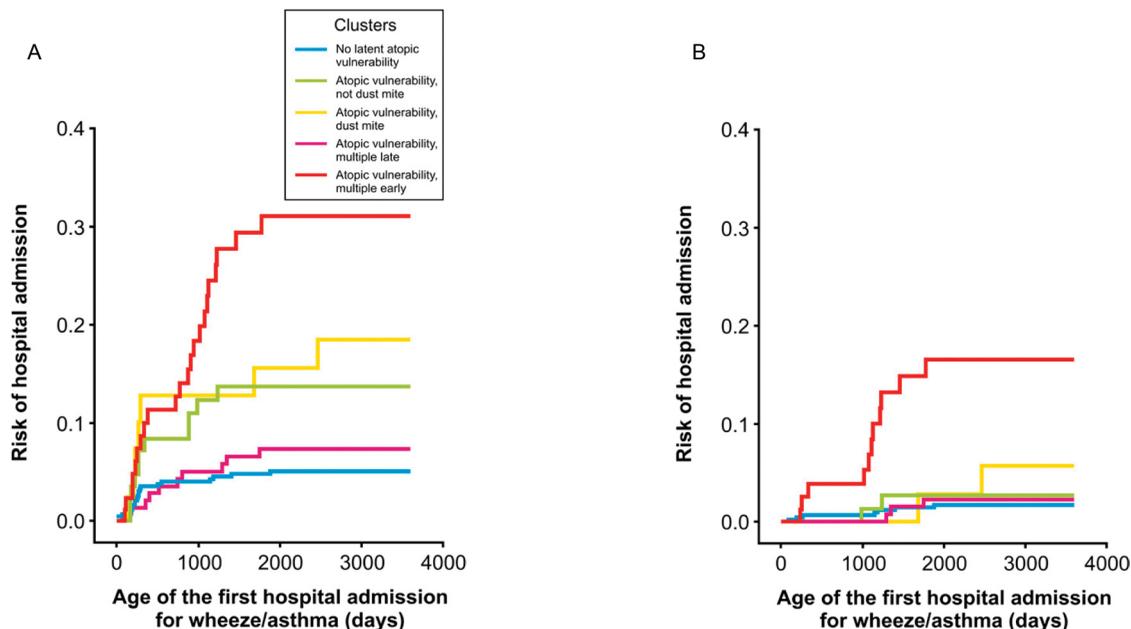


Figura 3 Estimativas de Kaplan-Meier do risco cumulativo de internação com chiado ou asma durante os oito primeiros anos de vida em um modelo de classe 5. A - Idade da primeira internação hospitalar de crianças que tinham chiado ou asma em qualquer idade. B - Idade da primeira internação hospitalar de crianças com mais de 3 anos de idade. Um aumento significativo do risco de internação hospitalar por asma aguda é observado apenas em crianças da classe múltipla precoce, mas não nas de qualquer uma das outras classes de atopia. (Reimpresso com permissão da American Thoracic Society. Copyright© 2013 American Thoracic Society. Simpson A, Tan VY, Winn J, et al. Beyond atopy: multiple patterns of sensitization in relation to asthma in a birth cohort study. *Am J Respir Crit Care Med* 2010;181:1200-1206. Official Journal of the American Thoracic Society.)

te, a vacinação contra vírus respiratórios continua a ser uma estratégia atrativa e de potencial eficácia. No entanto, apesar de a vacinação dos pacientes com asma contra influenza ser recomendada, a vacina eficaz contra o rinovírus ainda está muito longe neste momento.

PRINCIPAIS REFERÊNCIAS

1. From the Global Strategy for Asthma Management and Prevention. Global Initiative for Asthma (GINA) 2012. Available from: www.ginasthma.org.
2. Peters SP, Jones CA, Haselkorn T, Mink DR, Valacer DJ, Weiss ST. Real-world Evaluation of Asthma Control and Treatment (REACT): findings from a national Web-based survey. *J Allergy Clin Immunol* 2007;119:1454-1461.
3. Minor TE, Dick EC, DeMeo AN, Ouellette JJ, Cohen M, Reed CE. Viruses as precipitants of asthmatic attacks in children. *JAMA* 1974;227:292-298.
4. Johnston SL, Pattemore PK, Sanderson G, Smith S, Lampe F, Josephs L, et al. Community study of role of viral infections in exacerbations of asthma in 9-11 year old children. *BMJ* 1995;310:1225-1229.
5. Green RM, Custovic A, Sanderson G, Hunter J, Johnston SL, Woodcock A. Synergism between allergens and viruses and risk of hospital admission with asthma: case-control study. *BMJ* 2002;324:763.
6. Murray CS, Poletti G, Kebabze T, Morris J, Woodcock A, Johnston SL, et al. Study of modifiable risk factors for asthma exacerbations: virus infection and allergen exposure increase the risk of asthma hospital admissions in children. *Thorax* 2006;61:376-382.
7. Simpson A, Tan VY, Winn J, Svensén M, Bishop CM, Hecker-
8. man DE, et al. Beyond atopy: multiple patterns of sensitization in relation to asthma in a birth cohort study. *Am J Respir Crit Care Med* 2010;181:1200-1206.
9. Bisgaard H, Hermansen MN, Bønnelykke K, Stokholm J, Baty F, Skytt NL, et al. Association of bacteria and viruses with wheezy episodes in young children: prospective birth cohort study. *BMJ* 2010;341:c4978.
10. Lang DM, Simon RA, Mathison DA, Timms RM, Stevenson DD. Safety and possible efficacy of fiberoptic bronchoscopy with lavage in the management of refractory asthma with mucous impaction. *Ann Allergy* 1991;67:324-330.
11. Johnston NW, Johnston SL, Duncan JM, Greene JM, Kebabze T, Keith PK, et al. The September epidemic of asthma exacerbations in children: a search for etiology. *J Allergy Clin Immunol* 2005;115:132-138.

3

ASMA GRAVE

Thomas B. Casale
Creighton University
Omaha, EUA

EPIDEMIOLOGIA E EXTENSÃO DO PROBLEMA

A asma é um problema de saúde global, que resulta em aproximadamente 250 mil mortes por ano, muitas das quais decorrentes de asma grave. As pessoas com asma grave (5% a 10% do total de pacientes) impõem um ônus expressivo aos serviços de saúde com consultas de atendimento primário não programadas, atendimento em prontos-socorros, faltas ao trabalho ou escola e necessidade de diversos medicamentos para o tratamento da asma. Em comparação com asma leve ou moderada, os indivíduos com asma grave têm 15 vezes mais probabilidade de usar os serviços de emergência e 20 vezes mais de internação hospitalar. A asma grave em geral está associada ao controle deficiente da doença (definido como sintomas diários, má qualidade de vida e deterioração da função pulmonar) e ao maior risco de exacerbações graves e frequentes (ou morte) e/ou morbidade crônica (inclusive função pulmonar deteriorada ou redução do crescimento do pulmão em crianças) apesar de tratamento intensivo, que pode ocasionar reações adversas à medicação.

DEFINIÇÃO DE ASMA GRAVE

Existem muitas definições de asma

MENSAGENS IMPORTANTES

- A asma grave é um problema importante de saúde pública
- É composta por três grupos, cada um com diferentes mensagens e desafios para a saúde pública:
 - Asma grave não tratada
 - Asma difícil de tratar
 - Asma grave resistente ao tratamento:
 - Controlada com altas doses de medicação
 - Não controlada com altas doses de medicação
- A gravidade da asma é determinada pela intensidade e pelo fenótipo da doença subjacente
- Os fatores de risco de desenvolvimento de asma grave incluem fatores associados a valores percentuais baixos pré-broncodilatador do VEF1
- Todos os pacientes com asma grave devem receber altas doses de corticosteroides inalatórios e outras medicações de controle apropriadas para a idade

grave, mas talvez uma das melhores seja a da Organização Mundial de Saúde (OMS) que resultou de um encontro em 2009. O grupo de especialistas da OMS afirmou que a asma grave inclui três grupos, cada um com diferentes mensagens e desafios de saúde pública: (1) Asma grave não tratada: não tratada por falta de diagnóstico ou porque o acesso básico ao atendimento ou às medicações não está disponível ou não é financeiramente viável. (2) Asma grave difícil de tratar: a asma não responde adequadamente ao tratamento prescrito devido a pro-

blemas de adesão, uso impróprio ou incorreto dos medicamentos ou por outras razões. (3) Asma grave resistente ao tratamento (também conhecida como asma grave resistente à terapia ou refratária ao tratamento). O último grupo inclui asma para a qual o controle não é atingido apesar do nível mais alto de tratamento recomendado e cujo controle pode ser mantido apenas com o nível mais alto de tratamento recomendado, que pode resultar em efeitos adversos do regime terapêutico.

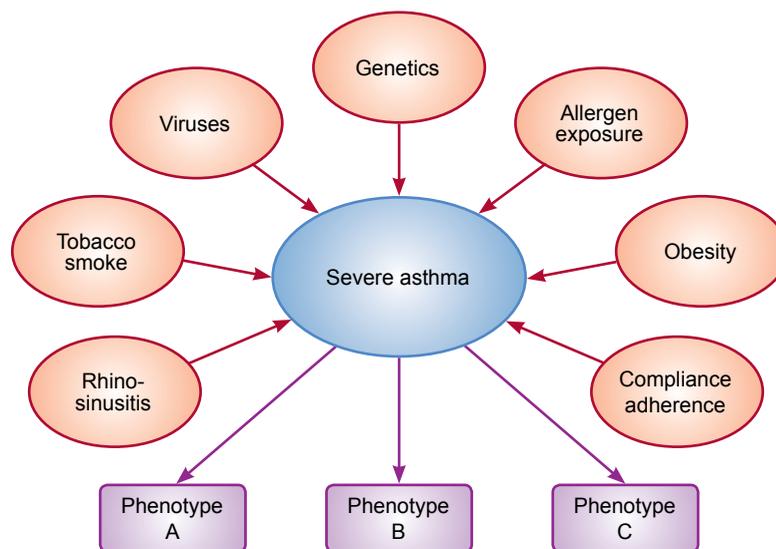


Figura 1 Fatores que influenciam a asma, seu desenvolvimento e persistência. (Reproduzido de Kupczyk M, Wenzel S. U.S. and European severe asthma cohorts: what can they teach us about severe asthma? *J Intern Med* 2012;272:121-132 com permissão de John Wiley and Sons, Inc.)

A gravidade da asma é determinada pela intensidade e pelo fenótipo da doença subjacente, os quais podem ser caracterizados por marcadores patológicos e fisiológicos. Contudo, é importante reconhecer que atualmente não há biomarcadores ou parâmetros fisiológicos distintos que definam asma grave ou seus fenótipos. Propõe-se que a eficácia de determinada farmacoterapia pode ser dependente do fenótipo e da genética da asma, sendo que essa heterogeneidade provavelmente afeta as respostas variáveis aos medicamentos na asma grave.

FATORES DE RISCO NA ASMA GRAVE

Embora amplamente desconhecidos, existem muitos fatores que influenciam o desenvolvimento e a persistência da asma grave (Figura 1). Valores (%) baixos de VEF1 previsto pré-broncodilatador aumentam o risco de classificação de asma grave. Assim, as anormalidades em genes relacionados com função pulmonar deficiente, os antecedentes raciais, o sexo masculino,

o muco eosinofílico e o tabagismo provavelmente desempenham algum papel. Outros fatores de risco identificados incluem história de pneumonia e exposição passiva ao cigarro.

TERAPIA DA ASMA GRAVE

A melhora do atendimento na asma grave é uma necessidade médica essencial não satisfeita. A terapia ideal inclui modificações ambientais apropriadas, tratamento das comorbidades e farmacoterapia, pressupondo adesão (Figura 2). De acordo com a Innovative Medicine Initiative (Iniciativa inovadora em medicina), todos os pacientes com asma grave devem receber tratamento de alta intensidade, definido como:

- Equivalente a 1.000 µg/dia de fluticasona combinada com agentes beta-2 agonistas de ação prolongada ou outras medicações de controle (adultos)
- Equivalente a 500 µg/dia de fluticasona (crianças em idade escolar)

- Equivalente a 400 µg/dia de budesonida e antagonistas de receptores de leucotrieno orais (crianças em idade pré-escolar).

Em pacientes que não respondem a esse regime e têm componente alérgico significativo, pode-se adicionar o anticorpo monoclonal anti-IgE omalizumabe.

Muitas terapias estão em desenvolvimento para asma grave. No entanto, muitas questões não respondidas circundam esses novos tratamentos, inclusive:

- As terapias serão direcionadas para fenótipos, endotipos e biomarcadores?
- Quais tratamentos reduzirão os sintomas e as exacerbações e melhorarão a qualidade de vida com relação risco-benefício favorável?
- Alguma das novas terapias será verdadeiramente imunomoduladora e capaz de prevenir o aparecimento ou a reversão de alterações fisiopatológicas da asma?

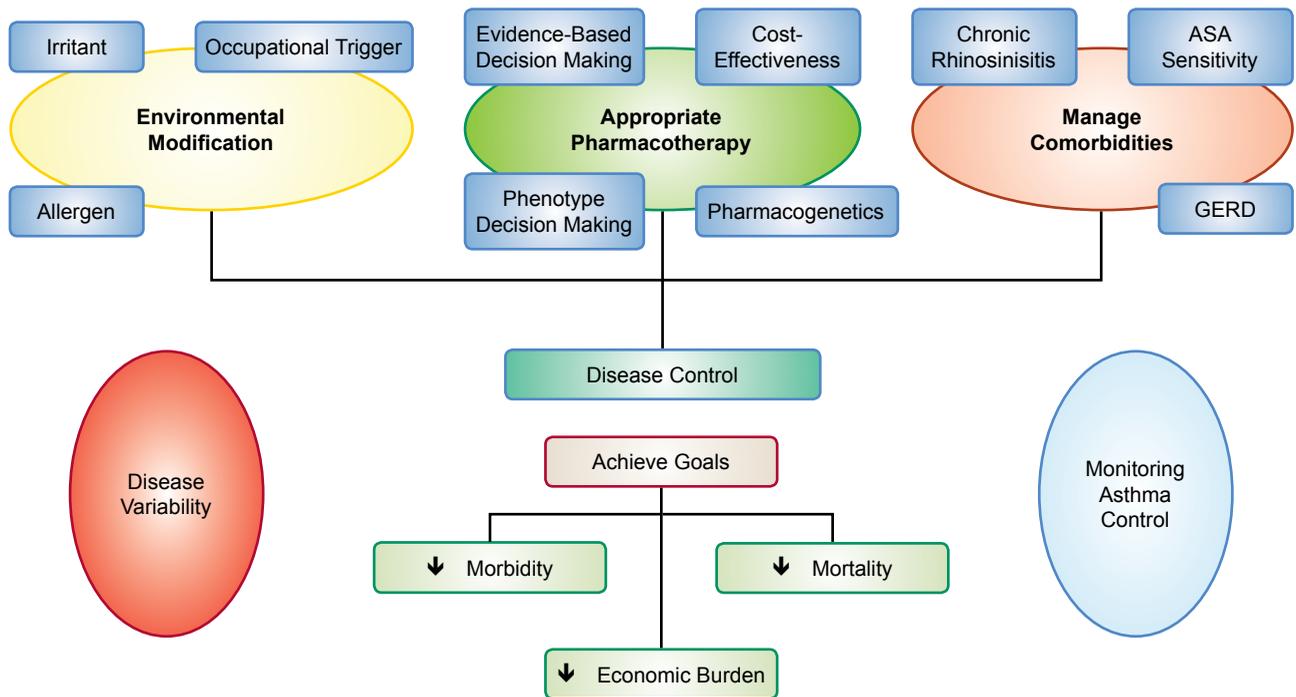


Figura 2 Paradigma de tratamento da asma grave.

PRINCIPAIS REFERÊNCIAS

1. Kupczyk M, Wenzel S. U.S. and European severe asthma cohorts: what can they teach us about severe asthma? *J Intern Med* 2012;**272**:121-32.
2. Bousquet J, Mantzouranis E, Cruz AA, Ait-Khaled N, Baena-Cagnani CE, Bleecker ER, et al. Uniform definition of asthma severity, control, and exacerbations: document presented for the World Health Organization Consultation on Severe Asthma. *J Allergy Clin Immunol* 2010;**126**:926-938.
3. Bush A, Zar HJ. WHO universal definition of severe asthma. *Curr Opin Allergy Clin Immunol* 2011;**11**:115-121.
4. Bel EH, Sousa A, Fleming L, Bush A, Chung KF, Versnel J, et al. Diagnosis and definition of severe refractory asthma: an international consensus statement from the Innovative Medicine Initiative (IMI). *Thorax* 2011;**66**:910-917.
5. National Asthma Education and Prevention Program. Expert Panel Report 3 (EPR-3): Guidelines for the Diagnosis and Management of Asthma-Summary Report 2007. *J Allergy Clin Immunol* 2007;**120**:S94-138.
6. Pavord ID, Korn S, Howarth P, Bleecker ER, Buhl R, Keene ON, et al. Mepolizumab for severe eosinophilic asthma (DREAM): a multicentre, double-blind, placebo-controlled trial. *Lancet* 2012;**380**:651-659.
7. Corren J, Lemanske RF, Hanania NA, Korenblat PE, Parsey MV, Aron JR, et al. Lebrikizumab treatment in adults with asthma. *N Engl J Med* 2011;**365**:1088-1098.
8. Polosa R, Casale T. Monoclonal antibodies for chronic refractory asthma and pipeline developments. *Drug Discov Today* 2012;**17**:591-599.
9. Jarjour NN, Erzurum SC, Bleecker ER, Calhoun WJ, Castro M, Comhair SA, et al. Severe asthma: lessons learned from the National Heart, Lung, and Blood Institute Severe Asthma Research Program. *Am J Respir Crit Care Med* 2012;**185**:356-62.
10. Hanania NA, Alpan O, Hamilos DL, Condemi JJ, Reyes-Rivera I, Zhu J, et al. Omalizumab in severe allergic asthma inadequately controlled with standard therapy: a randomized trial. *Ann Intern Med* 2011;**154**:573-582.

4

ADESÃO AO TRATAMENTO DA ASMA

Ken Ohta

*National Hospital Organisation Tokyo
National Hospital, Japão*

Hiroyuki Nagase

*Teikyo University
Tokyo, Japão*

A adesão às recomendações médicas é definida pela extensão em que o comportamento do paciente corresponde às recomendações do profissional que prescreve. O paciente é livre para decidir se adere ou não às recomendações do médico e, caso ele não adira, não deve ser culpado por isso. Concordância descreve a relação entre paciente e médico e o grau em que a prescrição representa uma decisão compartilhada, na qual as crenças e preferências do paciente foram levadas em consideração.

Dois tipos de não adesão são descritos: intencional, geralmente por falta de motivação, e não intencional, que ocorre quando os pacientes/cuidadores não compreendem corretamente a prescrição ou como usá-la, bem como quando esquecem ou são incapazes de administrar a medicação inalatória. Em geral, o médico responsável mede a adesão ao tratamento, enquanto as mudanças no estilo de vida recebem menos atenção.

Vários métodos foram usados para medir a adesão ao tratamento na asma: relatos de pacientes ou familiares, pesar ou controlar a medicação, monitoramento eletrônico e análise bioquímica.

Verificou-se que a adesão ao tratamento da asma é baixa em todo

MENSAGENS IMPORTANTES

- Constatou-se que a adesão ao tratamento da asma é deficitário em todo o mundo
- A baixa adesão leva ao aumento da morbidade e dos custos
- Os fatores envolvidos na baixa adesão ao tratamento podem ser classificados como relacionados ou não com a medicação
- A maioria dos fatores não relacionados com a medicação pode ser superada pela melhor comunicação entre médico e paciente e com intervenções educativas

o mundo. As taxas reais de adesão são inferiores às relatadas pelos pacientes, e isso deve ser considerado primeiro nos casos de baixo controle da asma. O resultado da não adesão é a perda da oportunidade de os pacientes melhorarem sua saúde, perda de medicação dos sistemas de atendimento de saúde, perda de dias de trabalho e escola. A perspectiva financeira da não adesão em asma é impressionante: cerca de 230 milhões de libras em medicamentos são devolvidos às farmácias no Reino Unido todos os anos, e muito mais são descartados pelos próprios pacientes, enquanto nos Estados Unidos a não adesão ao regime medicamentoso é estimada em 100 bilhões de dólares por ano.

Um estudo epidemiológico chamado Asthma Insights and Reality in Japan de 2011 (AIRJ 2011) cole-

tou dados que representam a vida real de japoneses com asma por entrevista telefônica auxiliada por computador. O estudo incluiu 400 adultos com asma (27% homens, média de 46,4 anos), com asma leve intermitente (65%), asma leve persistente (17%), asma moderada persistente (8%) e asma grave persistente (11%). No último mês, 34% dos adultos com asma receberam corticosteroides inalatórios (ICS) ou combinação de ICS e agentes β_2 agonistas de ação prolongada (LABA) (ICS/LABA). Apenas 41% de 304 pacientes com asma usaram a medicação regularmente durante 10 meses ou mais e 14% não usaram nenhum medicamento no último ano (Figura 1). Os motivos para interromper a medicação foram: desaparecimento dos sintomas de asma (61%), alívio das crises de asma (39%) e, inesperadamen-

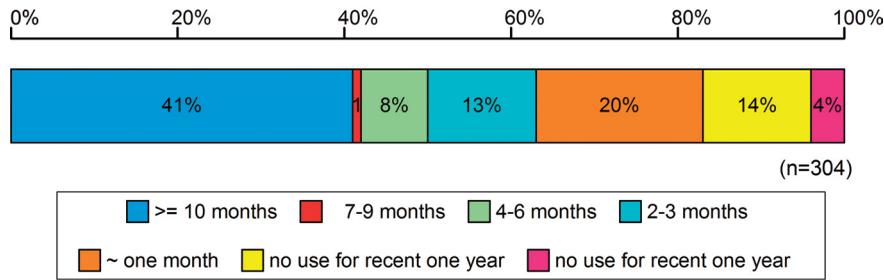


Figura 1 Adesão a ICS ou ICS/LABA no estudo AIRJ. Dados de adultos com asma que usam ICS ou ICS/LABA pelo menos uma vez no passado. A adesão foi avaliada pela duração do uso de ICS ou ICS/LABA no último ano.

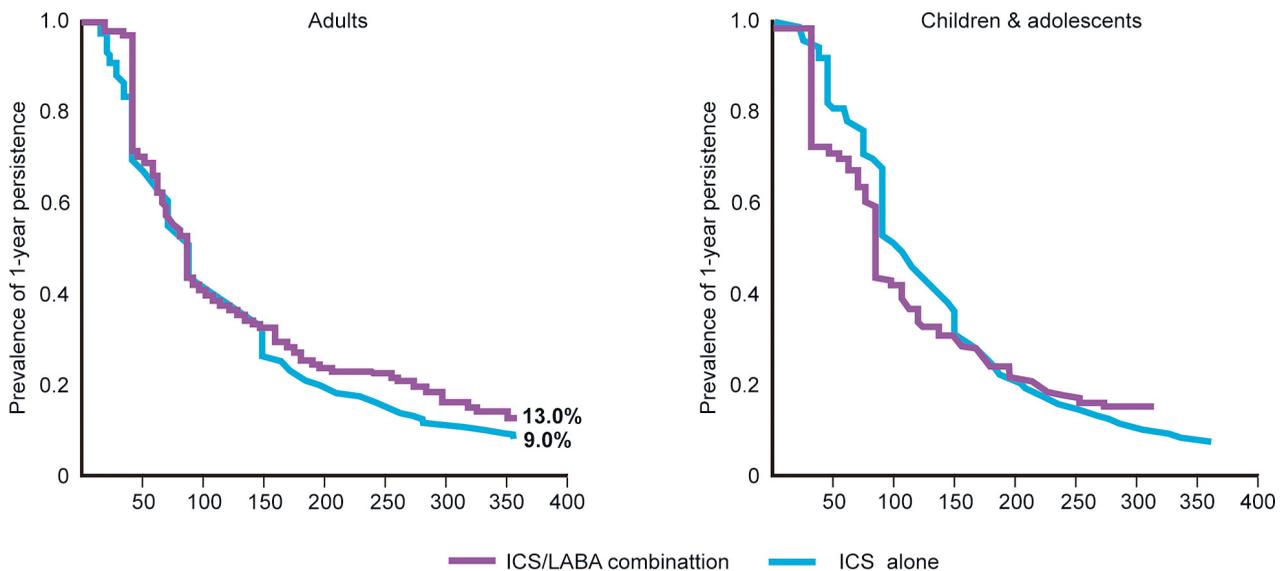


Figura 2 Adesão geral a ICS e combinações fixas de medicamentos em novos usuários com asma. (Reproduzido de Breekveldt- Postma NS, Koerselman J, Erkens JA, et al. Treatment with inhaled corticosteroids in asthma is too often discontinued. *Pharmacoepidemiol Drug Saf* 2008;17:411-22 com permissão de John Wiley and Sons, Inc.)

SEÇÃO C - Principais problemas atuais na asma

te, sugestão do médico (17%). Em decorrência da baixa adesão, 62% dos pacientes foram sintomáticos no último mês. Oitenta e cinco por cento das pessoas com asma não recebem nenhuma informação sobre a existência de diretrizes para o tratamento da asma.

Um estudo de coorte que avaliou 5.563 novos usuários de ICS e 297 novos usuários de ICS/LABA (idade < 35 anos) na Holanda também demonstrou baixa adesão ao tratamento de manutenção com uso regular de ICS em menos de 10% dos pacientes e de ICS/LABA em menos de 15%. Taxas semelhantes fo-

ram verificadas com a estratificação por idade (Figura 2). Este estudo concluiu que a adesão ao tratamento regular na asma é influenciada por fatores do paciente, como a gravidade da asma e por fatores relacionados com o tratamento, como frequência de dose uma vez por dia.

Em 2012, a Global Strategy for Asthma Management and Prevention (GINA) classificou os fatores envolvidos na baixa adesão como fatores relacionados (Tabela 1) e não relacionados com os medicamentos (Tabela 2). A maioria dos fatores não relacionados com a medicação podem ser superados pela melhor

comunicação entre médico e paciente. A GINA 2012 recomenda, para o nível de atendimento usual, questionários curtos para identificar baixa adesão em vez de monitoramento de prescrição e contagem de comprimidos. Essa abordagem depende do grau de confiança criada pela relação médico-paciente. Um exemplo de pergunta sugerida pela GINA é: “Para que possamos planejar a terapia, você se importa em me dizer com que frequência toma remédios?”

Aprimorar a confiabilidade do julgamento clínico implica em avaliação correta das expectativas do pacien-

TABELA 1

Fatores relacionados com a medicação envolvidos na baixa adesão*

- Dificuldades com os dispositivos de inalação
- Regimes inconvenientes (por exemplo, quatro vezes por dia ou diversos medicamentos)
- Efeitos colaterais
- Custo da medicação
- Farmácias distantes

*Reproduzido de *Global Strategy for Asthma Management and Prevention 2012* com permissão de *Global Initiative for Asthma (GINA)*.

TABELA 2

Fatores não relacionados com a medicação envolvidos na baixa adesão*

- Má interpretação ou falta de instruções
- Medo dos efeitos colaterais
- Insatisfação com os profissionais de saúde
- Medos ou preocupações não declarados ou não discutidos
- Expectativas equivocadas
- Má supervisão, mau treinamento ou acompanhamento
- Raiva da doença ou do tratamento
- Subestimação da gravidade
- Problemas culturais
- Estigmatização
- Esquecimento ou indulgência
- Atitudes diante de problemas de saúde
- Problemas religiosos

* Reproduzido de *Global Strategy for Asthma Management and Prevention 2012* com permissão de *Global Initiative for Asthma (GINA)*.

te com relação ao medicamento e ao curso da doença (concepção necessidade-preocupação) e aos possíveis impedimentos (financeiro, psicossocial e cultural, como fobia a esteroides). Recomendam-se instruções claras fornecidas pelos profissionais de saúde, o apoio so-



Figura 3 Padrão de adesão em crianças com asma.

cial e os grupos de discussão para compreender melhor a doença e as medidas ativas para manter contato com os pacientes.

PRINCIPAIS REFERÊNCIAS

1. Horne R. Concordance and medicines management in the respiratory arena. London: Hayward Medical Publications, 2003.
2. Adachi M, Ohta K, Tohda Y, Morikawa A, Nishina S. Asthma Insights and Reality in Japan: AIRJ 2011. *Allergy & Immunology* 2012; **19**:1562-1570.
3. Breekveldt-Postma NS, Koreselman J, Erkens JA, van der Molen T, Lammers JW, Herings RM, et al. Treatment with inhaled cor-

ticosteroids in asthma is too often discontinued. *Pharmacoepidemiol Drug Saf* 2008;**17**:411-422.

4. From the Global Strategy for Asthma Management and Prevention. Global Initiative for Asthma (GINA), 2012. Available from: www.ginasthma.org.
5. Haynes RB, Wang E, Gomes MM. A critical review of interventions to improve compliance with prescribed medications. *Patient Educ and Couns*. 1987;**10**:155-166.
6. Horne R. Compliance, adherence, and concordance: implications for asthma treatment. *Chest* 2006;**130**:65S-72S.

5

DETERMINANTES SOCIAIS DA ASMA

Ruchi S. Gupta

Christopher M. Warren

*Northwestern University
Chicago, EUA*

A asma é uma doença de desenvolvimento complexo, cujo impacto é altamente padronizado em termos sociais. Embora a prevalência e a morbidade da asma estejam aumentando em todo o mundo, esse aumento não tem distribuição uniforme, com uma carga desproporcional associada ao nível socioeconômico baixo (NSE) e/ou a populações minoritárias residentes em áreas urbanas. Além disso, nos Estados Unidos, constatou-se que essa carga tem alta concentração em comunidades urbanas particularmente marcadas por adversidades sociais e privações e com alta porcentagem de residentes afro-americanos e porto-riquenhos. Essa desigualdade no âmbito da comunidade é espelhada pelas tendências mundiais de prevalência e gravidade da asma publicadas no mais recente Relatório Global de Asma do International Study of Asthma and Allergies in Childhood (ISAAC). As análises de tendências temporais desse relatório de 2011 constataram que as estimativas crescentes de prevalência global estão sendo impulsionadas principalmente pelo aumento rápido em países de baixa e média renda com grandes populações, enquanto a prevalência em muitos países de alta renda atingiu um patamar ou começou a diminuir. Da mesma forma, a Fase 3 do estudo ISAAC constatou que a asma é mais grave nos países de média e baixa renda.

MENSAGENS IMPORTANTES

- As taxas da asma e sua gravidade vêm crescendo globalmente, mas o impacto sobre o nível socioeconômico (NSE) baixo, as minorias e as populações urbanas é desproporcional
- A estratificação social pode influenciar expressivamente os desfechos da asma por meio da mediação da exposição a fatores de risco e de proteção
- Os indivíduos de NSE baixo têm maior probabilidade de exposição a poluentes ambientais, alérgenos intradomiciliares e outros irritantes respiratórios que afetam a asma
- Têm também mais probabilidade de ser expostos a fatores de estresse psicossocial, como violência na comunidade e doméstica bem como moradia precária
- Os esforços para eliminar as disparidades devem abordar os determinantes ambientais e psicossociais da asma, o que exigirá a redução da exposição, especialmente entre os grupos de NSE baixo

A abordagem de determinantes sociais de saúde reconhece que a estratificação social pode influenciar significativamente os desfechos de saúde por meio da mediação da exposição a fatores de risco e de proteção, tanto no âmbito domiciliar quanto no comunitário. Por exemplo, indivíduos que vivem na pobreza têm mais probabilidade de se expor a poluentes ambientais (quais sejam, partículas emitidas pela combustão de diesel e de combustíveis para cozinhar), alérgenos intradomiciliares (fungos e poeira que contém excrementos de ratos

ou baratas) e outros irritantes respiratórios (por exemplo, fumaça de cigarro). No entanto, essas diferenças nas exposições ambientais isoladas não explicam por completo o aumento do risco de asma em certas populações desfavorecidas. Embora a etiologia dessa carga excessiva de asma permaneça obscura, a exposição a crimes violentos foi recentemente apontada como um fator ambiental que afeta a prevalência de asma pediátrica em uma grande coorte urbana, sendo essa exposição à violência na comunidade conceituada como fonte de

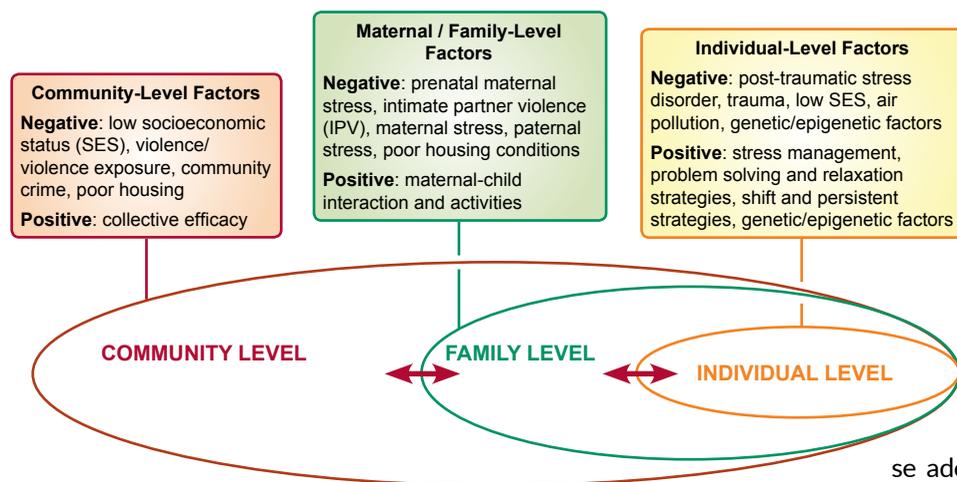


Figura 1 Estrutura ecológica da relação entre estressores psicossociais e morbidade da asma. (Reproduzido de Yonas MA, Lange NE, Celedón JC. Psychosocial stress and asthma morbidity. *Curr Opin Allergy Clin Immunol*. 2012;12:202-210.)

estresse psicossocial. De fato, a exposição da comunidade, da família e do indivíduo aos estressores psicossociais (Figura 1), cada vez mais caracterizados como “poluentes sociais”, mostrou prever algumas dessas variações adicionais do risco de asma. Além da exposição à violência na comunidade e doméstica, esses fatores de estresse podem incluir alimentos, moradia e insegurança financeira, assim como a marginalização social. Por outro lado, há evidências de que vitalidade da comunidade/eficácia coletiva, o aumento da interação materno-infantil e o uso eficiente de estratégias de enfrentamento psicológico (por exemplo, “mudar e persistir”) podem afetar positivamente os resultados da asma no âmbito comunitário, familiar e individual.

Assim como os poluentes ambientais, como o diesel, penetram no corpo e perturbam os sistemas biológicos com processos pró-inflamatórios, o modelo de “poluente

social” do estresse psicossocial supõe que isso também “penetra na pele”, produzindo a desregulação dos processos inflamatórios. Em geral, os indivíduos de NSE baixo têm mais probabilidade de encontrar estressores psicossociais e toxinas ambientais físicas que podem contribuir independentemente para o aumento da carga de asma imposta a essas populações (Figura 2). Além disso, como esses estressores psicossociais e físicos ocorrem, com frequência, em conjunto nos ambientes desfavorecidos e podem influenciar vias fisiológicas comuns, é possível que os estressores psicossociais mencionados anteriormente potencializem a suscetibilidade de um indivíduo a exposições ambientais, dando origem a novas disparidades com relação à asma.

Dadas as evidências consideráveis que ligam a desigualdade social às disparidades da asma na população, é claro que a equidade em saúde não pode ser alcançada sem que

se adotem medidas concretas para abranger a desigualdade social mais amplamente. Os esforços para eliminar as disparidades na asma devem incluir o conhecimento direto dos determinantes sociais de saúde, como pobreza, racismo, falta de oportunidades econômicas e privação social. Ademais, as intervenções estruturais e políticas devem centrar-se nas causas básicas das disparidades da asma na comunidade e em nível social mais amplo e cooperar com os esforços para garantir o autocontrole eficaz da doença nos níveis familiar e individual.

PRINCIPAIS REFERÊNCIAS

1. Gold D, Wright R. Population disparities in asthma. *Annual Review of Public Health* 2005;26:89-113.
2. Williams D, Sternthal M, Wright R. Social determinants: taking the social context of asthma seriously. *Pediatrics* 2009;123:S174-184.
3. Gupta R, Zhang X, Springston E, Sharp L, Curtis L, Shalowitz M, et al. The association between community crime and childhood asthma prevalence in Chicago. *Ann Allergy Asthma Immunol* 2010;104:299-306.
4. Yonas MA, Lange NE, Celedón JC. Psychosocial stress and asthma morbidity. *Curr Opin Allergy Clin Immunol* 2012;12:202-210.
5. Wright R. Psychological stress: a social pollutant that may enhance environmental risk. *Am J Respir Crit Care Med* 2011;184:752-754.



Figura 2 Mural sobre a asma retratando os estressores psicológicos e ambientais. (Em <http://aceandson.com/blog/?p=948>, acessado em 20 de maio de 2013.)

6

DESIGUALDADES E ASMA

Hugo E. Neffen

*Children's Hospital "Orlando Alassia"
Santa Fe, Argentina*

A Fase 3 do International Study of Asthma and Allergies in Childhood (ISAAC) demonstrou que a prevalência de asma nas crianças africanas e latino-americanas, segundo avaliação por um questionário auto-respondido, é maior do que a média global. Além disso, as crianças com asma em países de média e baixa renda têm sintomas mais graves do que nos de alta renda, possivelmente devido à falta de diagnóstico, acesso deficitário ao atendimento, custos inacessíveis da terapia, irritantes ambientais, suscetibilidade genética à doença mais grave ou uma combinação desses fatores.

Apesar do acesso a recursos adequados de saúde, vários estudos demonstraram que, em geral, a asma é sub-diagnosticada e sub-tratada em diversas partes do mundo.

As pesquisas multinacionais Asthma Insights and Reality (AIR) mostram que a taxa de exacerbação, incluindo hospitalizações, idas ao pronto-socorro e consultas não planejadas são superiores na Ásia-Pacífico e na América Latina, em comparação com a Europa e os EUA. A constatação foi a mesma para os custos indiretos da asma, avaliados pelo nível de absentismo escolar e laboral.

Cerca de 50% das despesas médicas com asma são decorrentes de exacerbações. Os estudos farmacoe-

MENSAGENS IMPORTANTES

- Os pacientes com asma não têm acesso às medicações básicas nem ao atendimento médico em muitas regiões do mundo
- A solução do problema nos países em desenvolvimento não será atingida somente com a melhora do acesso à medicação
- Os Ministérios da Saúde nacionais precisam considerar a asma uma prioridade de saúde pública
- É necessário implantar programas nacionais para aprimorar diagnóstico, conduta e diminuir custos diretos e indiretos
- As evidências de programas nacionais bem-sucedidos de controle da asma comprovam melhora substancial do ônus da asma

conômicos são escassos nos países em desenvolvimento. Na América Latina, o atendimento de saúde não planejado foi particularmente alto entre pacientes com asma não controlada. Para crianças e adultos, os custos com atendimento de saúde planejado foram cerca de três vezes maiores nos que tinham sintomas graves persistentes do que nos que tinham sintomas intermitentes e leves. Independentemente da gravidade dos sintomas, quase três quartos das despesas deveriam-se ao atendimento não planejado.

Em 2003, foi desenvolvido programa bem-sucedido (ProAR) em Salvador, Brasil, que priorizou o controle da asma grave. Ao facilitar os encaminhamentos do sistema de saúde pública e proporcionar a

conduta multidisciplinar adequada e simples, inclusive educação e medicação gratuita, o ProAR inscreveu mais de 4.000 pacientes com asma grave. Os pacientes tiveram acompanhamento regular e foram encaminhados de volta para o atendimento primário somente quando o controle da asma pôde ser mantido sem necessidade de terapia combinada. Essa intervenção foi associada a declínio pronunciado da utilização de recursos de saúde e à redução de 74% da taxa de hospitalizações decorrentes da asma em 3 anos entre os 2,8 milhões de habitantes da cidade. A análise de custos demonstrou que essa intervenção teve excelente relação custo-benefício e propiciou alívio financeiro para as famílias e para o governo.

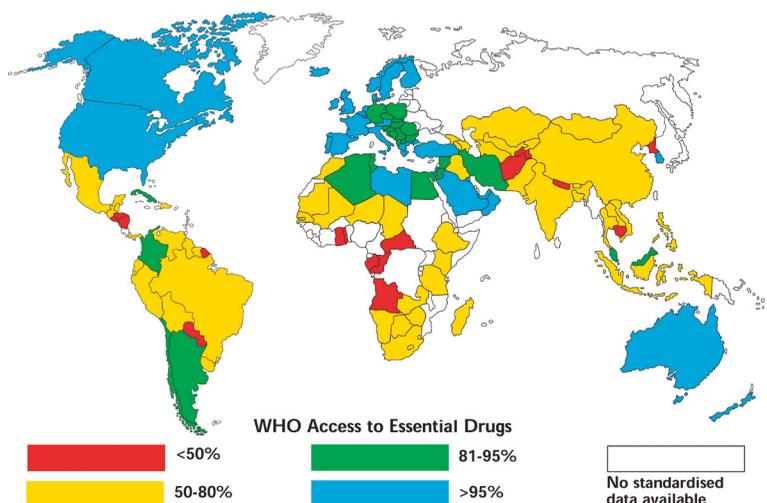


Figura 1 Mapa mundial da proporção da população com acesso a medicamentos essenciais. (Reproduzido de Masoli M, Fabian D, Holt S, et al. *Global Burden of Asthma*. 2004, Global Initiative for Asthma (GINA).

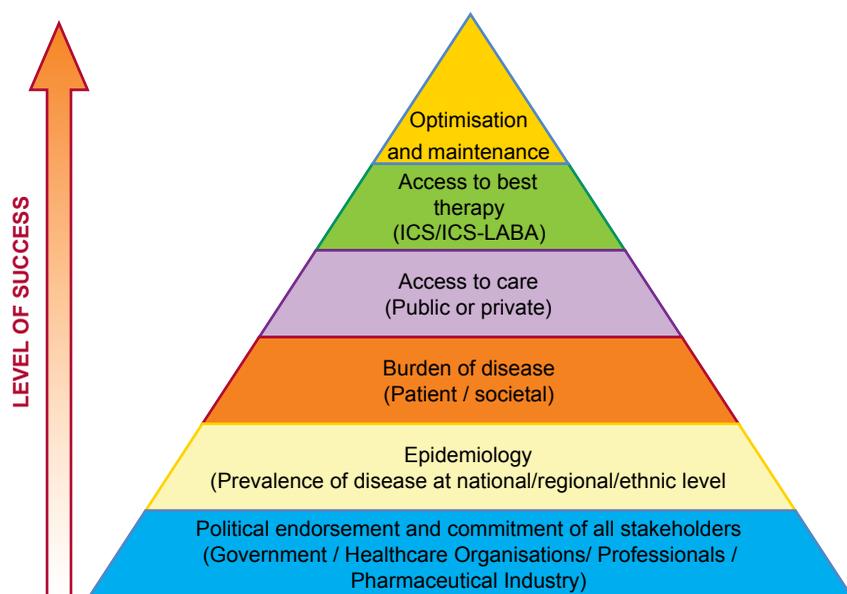


Figura 2 Etapas fundamentais para um programa de controle de asma bem-sucedido. (Reimpresso com permissão de International Union Against Tuberculosis and Lung Disease. Copyright© The Union. Laloo UG, Walters RD, Adachi M, et al. *Asthma programmes in diverse regions of the world: challenges, successes and lessons learnt*. *Int J Tuberc Lung Dis* 2011;15:1574-1587.)

Em muitas regiões do mundo, as pessoas com asma não têm acesso às medicações nem ao atendimento médico básicos (Figura 1).

A solução do problema nos países em desenvolvimento não será

atingida apenas com a melhora do acesso à medicação; os Ministérios da Saúde nacionais precisam considerar a asma uma prioridade da saúde pública, e é necessário implementar programas nacionais para melhorar o diagnóstico, o controle

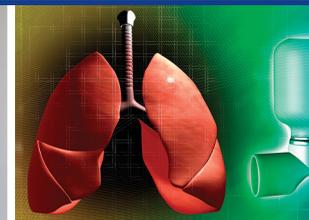
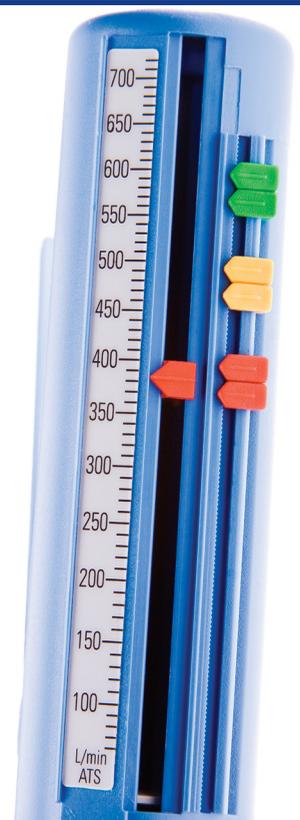
e reduzir os custos diretos e indiretos relacionados.

As evidências de estudos conduzidos em países com programas nacionais bem estabelecidos ou que desenvolvem programas de controle da asma sugerem que a efetivação de um programa global bem-sucedido requer progressão lógica por etapas específicas, que comecem com avaliação epidemiológica e levem à otimização e à terapia de manutenção para cada paciente (Figura 2). Cada etapa de desenvolvimento pode apresentar uma miríade de desafios locais e nacionais e estratégias específicas de implementação, que determinarão o patamar geral de êxito do programa de controle da asma.

PRINCIPAIS REFERÊNCIAS

1. Asher MI, Montefort S, Björkstén B, Lai CK, Strachan DP, Weiland SK, et al. Worldwide time trends in the prevalence of symptoms of asthma, allergic rhinoconjunctivitis, and eczema in childhood: ISAAC Phases One and Three repeat multicountry cross-sectional surveys. *Lancet* 2006;368:733-743.
2. Sánchez-Borges M, Capriles-Hulett A, Caballero-Fonseca F. Asthma care in resource-poor settings. *World Allergy Organ J* 2011;4:68-72.
3. Rabe KF, Adachi M, Lai CK, Soriano JB, Vermeire PA, Weiss KB, et al. Worldwide severity and control of asthma in children and adults: the global asthma insights and reality surveys. *J Allergy Clin Immunol* 2004;114:40-47.
4. Neffen H, Gonzalez SN, Fritscher CC, Dovali C, Williams AE. The burden of unscheduled health care for asthma in Latin America. *J Investig Allergol Clin Immunol* 2010;20:596-601.
5. Souza-Machado C, Souza-Machado A, Franco R, Ponte EV, Barreto ML, Rodrigues LC, et al. Rapid reduction in hospitalisations after an intervention to manage severe asthma. *Eur Respir J* 2010;35:515-521.

SEÇÃO D



PREVENÇÃO E CONTROLE DA ASMA

- * Prevenção primária e secundária da asma
- * Imunoterapia com alérgenos na asma
- * Controle da asma
- * Melhores aquisições para prevenção e controle da asma
- * Evidências para o controle da asma – tolerância zero com a asma nos programas finlandeses
- * Necessidade de estratégias integradas e complementares na agenda política
- * Políticas e estratégias para facilitar o acesso ao diagnóstico e tratamento da asma
- * Políticas e estratégias para reduzir os fatores de risco de asma
- * Controle do tabagismo e asma
- * Implementação de estilo de vida saudável e asma
- * Intervenções individuais para prevenção e controle da asma
- * Papel do Atendimento Primário na prevenção e controle da asma
- * Papel das organizações de pacientes no controle e prevenção da asma
- * Mobilização social para a prevenção e controle da asma
- * Asma em cenários com recursos restritos
- * Como lidar com a defasagem de implementação de prevenção e controle da asma
- * Geração de recursos para prevenção e controle da asma
- * Intervenções individuais para prevenção e controle da asma: Por que não devem ser ignoradas por mais tempo?
- * Visão, plano de ação e um evento marcante

1

PREVENÇÃO PRIMÁRIA E SECUNDÁRIA DA ASMA

Kai-Håkon Carlsen

Karin C. Lødrup Carlsen

University of Oslo
Noruega

O risco de asma durante toda a vida aproxima-se de 35%, e na maioria das vezes, começa no início da vida. Medidas preventivas que reduzem a prevalência e o ônus da asma terão efeito significativo no envelhecimento saudável, na saúde geral da população e nos custos sociais.

A prevenção primária da asma envolve evitar o desenvolvimento da doença, enquanto a prevenção secundária refere-se à prevenção do surgimento da doença em indivíduos com eczema ou rinite alérgica (Tabela 1, Figura 1). As estratégias de prevenção devem ser bem documentadas antes da implementação, sendo ideal por meio de estudos randomizados de intervenção controlada. Os estudos de observação prospectiva podem sugerir possíveis benefícios dessas medidas. A prevenção primária não deve ser prejudicial e precisa ser aplicável à população geral, porque atualmente não somos capazes de prever a asma no início da infância. Estudos recentes lançaram dúvidas sobre alguns conselhos prévios de prevenção primária, possivelmente devido à mudança dos fatores causadores do desenvolvimento de asma em pacientes “antigos” de alto risco para muitos casos “novos” de asma dos últimos anos, devido à mudança do meio ambiente atual.

MENSAGENS IMPORTANTES

- Evitar o tabagismo, inclusive pré-natal e exposição passiva
- Reparar possíveis problemas de umidade na moradia
- Evitar poluição atmosférica de tráfego, se possível
- Participar de atividade física regularmente
- Incluir frutas e peixe na alimentação
- Evitar animais de estimação reduz os sintomas e exacerbações de pacientes com asma, mas não evita o desenvolvimento da doença
- Recomenda-se amamentação materna, mas isso não protege contra asma

FATORES DE RISCO EVITÁVEIS

A Tabela 2 apresenta fatores de risco evitáveis de alergia e asma.

O tabagismo pré-natal e a exposição passiva aumentam o risco de asma e chiado em toda a infância. A exposição pré-natal à fumaça do cigarro reduz a função pulmonar do recém-nascido. A função pulmonar deficiente do lactente acompanha-o da infância até a idade adulta. A exposição à fumaça do cigarro é um fator de risco importante de doença pulmonar grave no adulto, assim como de asma na infância. A fumaça induz a metilação dos genes que protegem contra a exposição ao tabagismo. A intervenção reduz a morbidade, como demonstra o efeito da legislação antitabagismo sobre a hospitalização por asma na infância. *A redução da exposição*

ao tabagismo representa importante prevenção primária e secundária da asma

Os malefícios da umidade são um achado constante em estudos de observação de coortes de nascimento e estudos cruzados sobre as condições de moradia e asma na infância. *As condições domiciliares devem ser melhoradas quando se constata problemas de umidade.*

A poluição atmosférica, em especial a de tráfego e de veículos a diesel, aumenta o risco de desenvolvimento de asma e seus sintomas em crianças, além de reduzir a função pulmonar, de acordo com os estudos de observação. Morar perto de vias expressas de trânsito pesado aumenta o risco de asma e desacelera o crescimento pulmonar durante a infância. *Reduzir a poluição do*

TABELA 1

Definição de prevenção primária, secundária e terciária	
Prevenção - Nível	Definição
Primária	Prevenção da ocorrência da doença
Secundária	Prevenção do desenvolvimento da doença depois da apresentação dos primeiros sinais ou de presença de fatores predisponentes
Terciária	Prevenção dos sintomas e da progressão da doença, incluindo tratamento e tentativa de minimizar os efeitos da doença a longo prazo

TABELA 2

Que conselho podemos dar atualmente para a prevenção primária e secundária da asma?		
Prevenção	Medida – Conselho	Desenhos dos estudos:
Prevenção primária	Evitar exposição primária e passiva ao tabagismo	Estudos de observação e intervenção
	Os problemas de umidade devem ser reparados	Estudos de observação de coortes de nascimento e estudos cruzados
	Evitar poluição atmosférica de veículos automotores	Estudos de observação
	Não viver próximo de vias expressas. As creches não devem situar-se perto de vias expressas	Um estudo de intervenção
	O anticorpo humanizado contra o vírus sincicial respiratório reduz o risco de bronquiolite, o que pode reduzir o risco de desenvolvimento futuro de asma	Estudos de observação
	Ter animais domésticos no início da infância. Sem aconselhamento	Estudos de observação
	Recomendação de consumo regular de peixe, ácidos graxos Ω -3 e vitaminas antioxidantes	Metanálise. Estudos de observação longitudinais e cruzados
Prevenção secundária	Evitar exposição primária e passiva ao tabagismo	Estudos de observação e intervenção
	Evitar poluição atmosférica de veículos automotores Não viver próximo de vias expressas. As creches não devem situar-se perto de vias expressas	Estudos de observação
	Evitar animais de estimação reduz os sintomas em pacientes com asma e sensibilização a animais de estimação	Estudos de observação
	Recomendação de atividades físicas e treinamento (reduzem a inflamação das vias aéreas e melhoram a aptidão física e a autopercepção)	Estudos de observação e intervenção

tráfego, particularmente a partir da emissão de diesel, é uma medida preventiva primária da asma que deve ser implementada por políticos e planejadores comunitários.

As infecções por vírus respiratórios, como a bronquiolite por vírus sincicial respiratório (VSR), aumentam o risco de asma. As infecções por rinovírus induzem asma aguda

nos pacientes com asma. No presente, apenas o anticorpo humanizado contra o VSR reduz o risco de bronquiolite, mas a intervenção é reservada para as crianças de alto risco. Um estudo de observação mostra que o anticorpo contra VSR administrado para prevenção de bronquiolite aguda reduz o risco de asma no futuro. *A vacinação contra*

o VSR representa uma possível medida de prevenção primária.

Previu-se que a **exposição precoce a alérgenos** aumenta o risco de sensibilização alérgica e asma. Assim sendo, a recomendação de evitar animais de estimação foi amplamente difundida. Essa recomendação foi contestada recentemente em um estudo europeu que incluiu



Figura 1 Prevenção primária e secundária da asma.

20.000 crianças de vários estudos de coorte de nascimento que não constatou associação significativa entre ter animais de estimação no início da vida e asma na idade escolar. Por outro lado, nos casos de asma com sensibilização a animais de estimação, evitá-los reduzirá os sintomas. A sensibilização a ácaros aumenta o risco de asma, mas no momento, não há efeito preventivo primário convincente sobre a asma com as medidas de redução de ácaros. *No momento, não há recomendações com relação a não ter animais de estimação para a prevenção primária da asma.*

FATORES DE PROTEÇÃO CONTRA O DESENVOLVIMENTO DA ASMA

Vários estudos observacionais sugerem que a inclusão de certos **alimentos** na dieta pode proteger contra o desenvolvimento da asma. Isso inclui ingestão regular de peixes, ácidos graxos Ω -3 e frutas, visando a asma e o desenvolvimento da função pulmonar em crianças saudáveis.

O leite materno até os seis meses

de idade é recomendado para evitar o desenvolvimento de asma e alergia. Vários estudos atuais questionam essa recomendação, e as evidências atuais não apoiam a proteção do leite materno contra o desenvolvimento de asma e alergia. Contudo, existem muitos outros motivos para recomendar a amamentação materna, tanto em termos nutricionais quanto de proteção contra infecções.

A atividade física é recomendada para melhorar a saúde geral. Uma metanálise recente de estudos em todas as idades constatou que a atividade física protege contra o desenvolvimento de asma. Há relatos de que o treinamento físico reduz a inflamação das vias aéreas e melhora a aptidão física na asma. No entanto, não há efeitos sobre a função pulmonar e a responsividade brônquica.

Verificou-se que a **imunoterapia com alérgenos como prevenção secundária** previne a asma em crianças com rinite alérgica. Contudo, com apenas um estudo multicêntrico de intervenção as evidências são, atualmente, muito fracas.

PRINCIPAIS REFERÊNCIAS

1. Håland G, Carlsen KC, Sandvik L, Devulapalli CS, Munthe-Kaas MC, Pettersen M, et al. Reduced lung function at birth and the risk of asthma at 10 years of age. *N Engl J Med* 2006;**355**:1682-1689.
2. Svanes C, Sunyer J, Plana E, Dharmage S, Heinrich J, Jarvis D, et al. Early life origins of chronic obstructive pulmonary disease. *Thorax* 2010;**65**:14-20.
3. Breton CV, Byun HM, Wenten M, Pan F, Yang A, Gilliland FD. Prenatal tobacco smoke exposure affects global and gene-specific DNA methylation. *Am J Respir Crit Care Med* 2009;**180**:462-467.
4. Lødrup Carlsen KC, Roll S, Carlsen KH, Mowinckel P, Wijga AH, Brunekreef B, et al. Does pet ownership in infancy lead to asthma or allergy at school age? Pooled analysis of individual participant data from 11 European birth cohorts. *PLoS One* 2012;**7**:e43214.
5. Eijkemans M, Mommers M, Draaisma JM, Thijs C, Prins MH. Physical activity and asthma: a systematic review and meta-analysis. *PLoS One* 2012;**7**:e50775.

2

IMUNOTERAPIA COM ALÉRGENOS NA ASMA

M. Beatrice Bilò

*Ospedali Riuniti di Ancona
Itália*

Moisés Calderón

*Imperial College
London, Reino Unido*

Victòria Cardona

*Hospital Vall d'Hebron
Barcelona, Espanha*

A imunoterapia com alérgeno (ITA) é o único tratamento etiológico eficaz da alergia respiratória com potencial de alterar o curso da doença alérgica, melhorando a qualidade de vida e reduzindo os custos a longo prazo e o ônus das alergias. Seus mecanismos imunológicos de ação foram demonstrados como indução de tolerância imunológica específica ao alérgeno por células T reguladoras, alteração do isotipo do anticorpo específico de IgE para IgG4 e diminuição da atividade e mediadores de eosinófilos, mastócitos e basófilos.

Contudo, diferentemente da rinite alérgica, o papel da imunoterapia na asma alérgica ainda é tema de debate. Muitos estudos clínicos controlados demonstraram a eficácia e a segurança da ITA na asma alérgica. Algumas metanálises publicadas (Tabela 1), confirmaram esses achados, apesar de algumas fragilidades metodológicas e clínicas. Em metanálise mais recente sobre imunoterapia subcutânea (ITSC) para asma alérgica, os autores demonstraram redução geral significativa dos sintomas de asma e do uso de medicação. Teria sido necessário tratar três pacientes (IC de 95%, 3-5) com ITSC para evitar a deterioração dos sintomas da asma e tratar quatro pacientes (IC de 95%, 3-6) com ITA para evitar que um precisasse de aumento da medicação.

MENSAGENS IMPORTANTES

- A imunoterapia com alérgeno é o único tratamento etiológico eficaz da alergia respiratória com potencial de alterar o curso da doença alérgica
- A eficácia e a segurança da imunoterapia em asma alérgica foram demonstradas em estudos clínicos controlados
- A imunoterapia subcutânea com alguns aeroalérgenos e extratos de boa qualidade demonstrou reduzir significativamente a hiperreatividade brônquica específica ao alérgeno
- A imunoterapia sublingual é uma boa alternativa para tratar a asma alérgica, mas são necessárias mais evidências para apoiar sua eficácia e segurança

Quanto às crianças, estudos pediátricos isolados mostraram eficácia moderada da ITSC na asma sazonal e perene e redução significativa das doses de corticosteroides inalatórios (ICS) na asma induzida por ácaros. Isto é de especial importância, uma vez que a asma alérgica é, com frequência associada à rinite alérgica, com a consequente necessidade de terapia simultânea com esteroides nasais. Além disso, existe a preocupação sobre os possíveis efeitos adversos do tratamento prolongado com ICS em crianças. Não se realizou nenhuma subanálise de crianças na metanálise Cochrane de Abramson, MJ sobre ITSC e não há consenso claro sobre o uso de ITSL em crianças alérgicas com asma.

A ITSC reduziu expressivamente a hiperreatividade brônquica específica para alérgenos (Tabela 2), que foi avaliada na maioria dos estudos após um ano de tratamento. Esse achado é importante do ponto de vista clínico, porque a medida desse parâmetro é o único método preciso para avaliar o risco de um episódio agudo de asma devido ao aumento repentino do nível de exposição a um aeroalérgeno, como no caso de pacientes alérgicos a mofo. Além disso, a ITSC é capaz de diminuir não só as respostas asmáticas precoces, mas também as tardias, depois de provocação brônquica com alérgeno, cuja presença é considerada um modelo experimental que se assemelha à inflamação brônquica alérgica crônica, o que confirma

TABELA 1

Metanálise de estudos de ITA na asma								
	Doença	Autores	Estu- dos (n)	População	Participantes		DMP do tamanho do efeito (IC de 95%)	Hetero- genei- dade I ²
					Ativo (n)	Placebo (n)		
Escores de sintomas	ITSC							
	Asma	Abramson MJ 2010	34	Adultos e crianças	727	557	-0.59 (-0.83,-0.35)	73%
	ITSL							
	Asma	Calamita Z 2006	9	Adultos e crianças	150	153	-0.38 (-0.79, 0.03)	64%
	Asma	Penagos M 2008	9	Crianças	232	209	-1.14 (-2.10, -0.18)	94%
Escore de medicação	ITSC							
	Asma	Abramson MJ 2010	20	Adultos e crianças	485	384	-0.53 (-0.80, -0.27)	67%
	ITSL							
	Asma	Calamita Z 2006	6	Adultos e crianças	132	122	-0.91 (-1.94, 0.12)	92%
	Asma	Penagos M 2008	7	Crianças	192	174	-1.63 (-2.83, -0.44)	95%

Tamanho do efeito (DMP - Diferença média padronizada): baixo $\leq 0,20$; médio = $-0,50$; alto $\geq 0,80$

Heterogeneidade (I²) = 0% a 40%: pode não ser importante; 30% a 60%: pode representar heterogeneidade moderada; 50% a 90%: pode representar heterogeneidade substancial; 75% a 100%: heterogeneidade considerável

TABELA 2

Imunoterapia injetável com alérgenos para asma: resumo dos índices de hiper-reatividade brônquica (HRB) específica para o alérgeno*		
Índice de HRB específica para o alérgeno	Estudos (participantes)	DMP (IC de 95%)
Log PD ₂₀ ácaros	6 (148)	-0.98 (-1.39 to -0.58)
Log PD ₂₀ pólen	5 (202)	-0.55 (-0.84 to -0.27)
Log PD ₂₀ pelos de animais	6 (153)	-0.61 (-0.95 to -0.27)
Log PD ₂₀ /PC ₁₀₀ outros alérgenos	2 (61)	-0.18 (-0.70 to 0.33)
Total	19 (564)	-0.61 (-0.79 to -0.43)

* Reproduzido de Cox L, Calderón M, Pfaar O. Subcutaneous allergen immunotherapy for allergic disease: examining efficacy, safety and cost-effectiveness of current and novel formulations. *Immunotherapy*. 2012;4:601-16 com permissão de Future Medicine Ltd.

HRB: Hiperreatividade brônquica; PC₁₀₀: Concentração necessária para produzir aumento de 100% da resistência pulmonar; PD₂₀: Dose de provocação necessária para reduzir 20% de queda do volume expiratório forçado em 1 segundo; DMP: Diferença média padronizada.

o efeito anti-inflamatório da ITA no pulmão.

Existem evidências da eficácia de imunoterapia sublingual (ITSL), mas as metanálises da ITSL são bastante questionadas devido à grande heterogeneidade metodológica e à falta

de uniformidade (Tabela 1). Considera-se que a ITSL tem melhor perfil de segurança do que a ITSC, tanto em crianças quanto em adultos. O risco de reações sistêmicas à ITSC é maior nos indivíduos sem controle de asma e com esquemas posológicos acelerados. As revisões

sistemáticas mostraram que a ITSC é uma intervenção segura quando prescrita para pacientes bem selecionados, mesmo em crianças com asma, e administrada em uma clínica especializada com instalações adequadas e por profissionais médicos treinados.



A European Declaration on Immunotherapy

Combating allergy beyond symptoms



Figura 1 Declaração sobre imunoterapia da EAACI. (<http://www.eaaci.org/resources/immunotherapy-declaration.html>, acessada em 20 de maio de 2013)

NECESSIDADES NÃO ATENDIDAS

- A principal necessidade é realizar estudos clínicos separados com adultos e crianças com asma alérgica, seguindo protocolos padronizados, conforme recomendado pelas diretrizes internacionais.
- Os estudos sobre ITA na asma alérgica também devem concentrar-se mais no efeito do tratamento a longo prazo (bem como no efeito poupador de esteroides a longo prazo) do que considerar

apenas a eficácia imediata sobre os sintomas de alergia.

- As características específicas da asma, como hiper-reatividade brônquica, controle da asma e exacerbações devem ser incluídas entre os endpoints primários ou secundários do estudo.
- Avaliar a segurança da ITSL em indivíduos com asma moderada a grave ainda é uma necessidade não atendida.
- As necessidades não satisfeitas da ITA devem ser avaliadas em

um esforço multinacional integrado de acadêmicos, pesquisadores, indústria e agências regulatórias na Europa.

Na recente Declaração Europeia sobre Imunoterapia, a EAACI apela aos elaboradores de políticas europeias para que coordenem ações e melhorem a saúde individual e pública no campo da alergia, promovendo a conscientização sobre imunoterapia, atualizando as políticas nacionais de saúde para apoiar a imunoterapia com alérgenos e priorizando o financiamento da pesquisa sobre imunoterapia (Figura 1).

PRINCIPAIS REFERÊNCIAS

1. Calamita Z, Saconato H, Pelá AB, Atallah AN. Efficacy of sublingual immunotherapy in asthma: systematic review of randomized-clinical trials using the Cochrane Collaboration method. *Allergy* 2006;**61**:1162-1172.
2. Penagos M, Passalacqua G, Compalati E, Baena-Cagnani CE, Orozco S, Pedroza A, et al. Metaanalysis of the efficacy of sublingual immunotherapy in the treatment of allergic asthma in pediatric patients, 3 to 18 years of age. *Chest* 2008;**133**:599-609.
3. Abramson MJ, Puy RM, Weiner JM. Injection allergen immunotherapy for asthma. *Cochrane Database Syst Rev* 2010(8):CD001186.
4. Calderon MA, Gerth van Wijk R, Eichler I, Matricardi PM, Varga EM, Kopp MV, et al. Perspectives on allergen-specific immunotherapy in childhood: an EAACI position statement. *Pediatr Allergy Immunol* 2012;**23**:300-306.
5. Zielen S, Kardos P, Madonini E. Steroid sparing effects with allergen-specific immunotherapy in children with asthma: a randomized controlled trial. *J Allergy Clin Immunol* 2010;**126**:942-949.
6. Jutel M, Akdis CA. Immunological mechanisms of allergen-specific immunotherapy. *Allergy* 2011;**66**:725-732.

3

CONTROLE DA ASMA

Paul M. O'Byrne
McMaster University
Hamilton, Canadá

As diretrizes nacionais e internacionais de conduta na asma identificaram que a meta primária da conduta é atingir o controle da asma. O controle da asma é composto por dois domínios. Ambos otimizam o controle atual (dia a dia), definido como minimização dos sintomas diurnos e noturnos, ausência limitação de atividade, uso mínimo de broncodilatadores de resgate e ausência de estreitamento das vias aéreas e minimização do risco futuro definido pelo declínio da função pulmonar a longo prazo, exacerbações graves da asma e efeitos indesejáveis dos medicamentos (Figura 1). Os dois domínios que definem controle de asma não são independentes. Quanto menor é o controle da asma no dia a dia, maior é o risco de uma exacerbação grave.

No passado, os médicos faziam confusão entre os termos “controle da asma” e “gravidade da asma”. Concebiam que asma bem controlada era sinônimo de asma leve e que asma mal controlada era sinônimo de asma grave. Essa percepção é incorreta. A gravidade é a intensidade do processo patológico subjacente antes do tratamento e o controle é a adequação da resposta ao tratamento. Os pacientes com asma grave, quando tratados corretamente, pode ser bem controlados e os pacientes com asma leve, se não se-

MENSAGENS IMPORTANTES

- O controle ideal da asma é a meta da conduta da doença
- O controle ideal da asma consiste no controle atual (dia a dia) e na redução de risco futuro
- Controle da asma e gravidade da asma não são sinônimos
- O controle da asma pode ser atingido na maioria dos pacientes
- O motivo mais comum para o controle insuficiente é a falta de adesão ao tratamento
- Existem muitos questionários validados para medir o controle da asma em estudos clínicos

guirem as diretrizes de tratamento, terão controle insuficiente da doença, o que pode ser percebido como asma grave (Figura 2). As metas da conduta da asma são as mesmas para todos os níveis de gravidade da doença. Embora a asma grave seja mais difícil de controlar com intervenções, o tratamento efetivo pode levar ao controle total desses pacientes.

Um estudo da American Thoracic Society e do Grupo de Trabalho Conjunto da European Respiratory Society fez recomendações sobre os componentes importantes da asma e de sua medição. Além disso, há uma gama de questionários e diários desenvolvidos para medir o controle atual da asma e cada um deles tem seus prós e contras. Entre os mais usados, estão o Asthma

Control Questionnaire (ACQ), o Asthma Control Test (ACT) e o Asthma Therapy Assessment Questionnaire (ATAQ).

Apesar da disponibilidade de medicações eficazes e seguras para tratar a asma, das quais as mais importantes são os corticosteroides inalatórios, sozinhos ou em combinação com agentes β_2 agonistas de ação prolongada, muitos pacientes ainda têm controle insuficiente. O motivo mais importante disso é a baixa adesão aos regimes de tratamento. Quando os pacientes tomam a medicação contra asma, muitos podem atingir o melhor controle da doença; em alguns casos, porém, a asma pode ser controlada apenas parcialmente, e pacientes e seus profissionais de saúde precisam decidir quando aumentar o

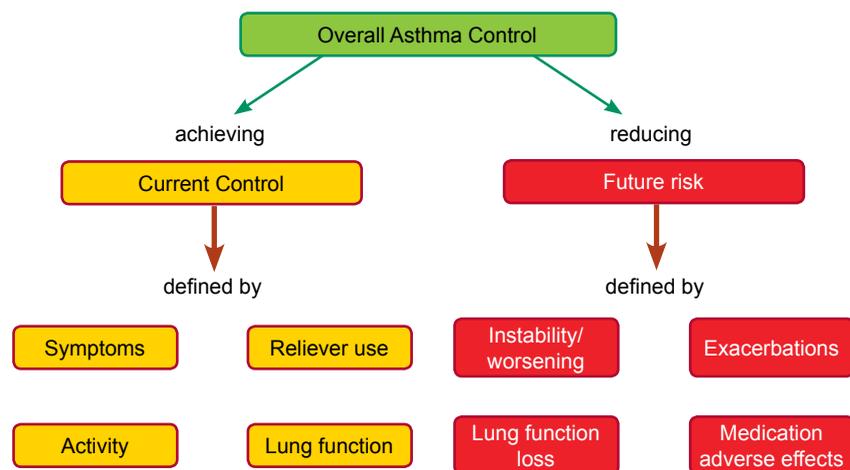


Figura 1 Controle geral da asma. (Reimpresso de *J Allergy Clin Immunol*, 125/3, Bateman ED, eddel HK, Eriksson G, et al, Overall asthma control: the relationship between current control and future risk, 600-608, Copyright 2010, com permissão de Elsevier.)

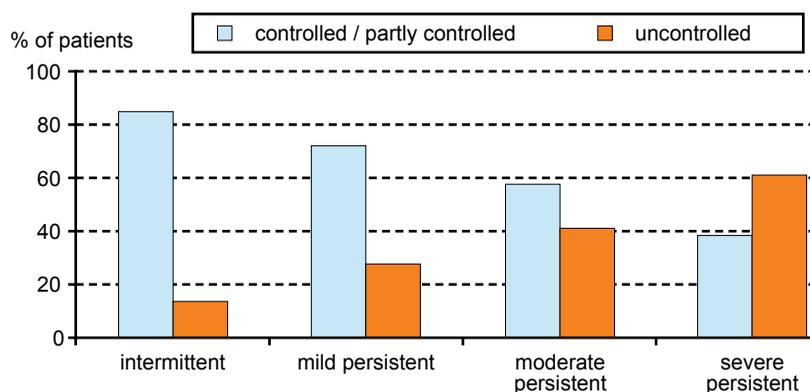


Figura 2 Percentual de pacientes com asma controlada/parcialmente controlada ou não controlada (classificação GINA), de acordo com a gravidade da asma. (Reimpresso de *Ann Allergy Asthma Immunol*, 107/6, Korn S, Both J, Jung M, et al. Prospective evaluation of current asthma control using ACQ and ACT compared with GINA criteria, 474-479, Copyright 2011, com permissão de Elsevier.)

tratamento ou aceitar o controle parcial da asma. No entanto, todas as diretrizes indicam que se a asma não estiver controlada, as opções de tratamento devem ser cuidadosamente avaliadas e outros tratamentos devem ser acrescentados.

Existe um subgrupo de pacientes com asma que, apesar do tratamento com doses ideais de medicamentos, têm asma não controlada e correm risco de exacerbações graves. São considerados pacientes com

asma grave refratária e representam 5% a 10% da população com asma e são o grupo de pacientes em que a fenotipagem com relação ao estado atópico e o tipo de inflamação das vias aéreas podem fornecer outras informações úteis referentes às opções de tratamento mais recentes.

PRINCIPAIS REFERÊNCIAS

1. Bateman ED, Reddel HK, Eriksson G, Peterson S, Ostlund O, Sears MR, et al. Overall asthma control:

the relationship between current control and future risk. *J Allergy Clin Immunol* 2010;**125**:600-608.

2. Taylor DR, Bateman ED, Boulet LP, Boushey HA, Busse WW, Casale TB et al. A new perspective on concepts of asthma severity and control. *Eur Respir J* 2008;**32**:545-554.

3. Juniper EF, O'Byrne PM, Guyatt GH, Ferrie PJ, King DR. Development and validation of a questionnaire to measure asthma control. *Eur Respir J* 1999;**14**:902-907.

4. Nathan RA, Sorkness CA, Kosinski M, Schatz M, Li JT, Marcus P et al. Development of the asthma control test: a survey for assessing asthma control. *J Allergy Clin Immunol* 2004;**113**:59-65.

5. Vollmer WM, Markson LE, O'Connor E, Sanocki LL, Fitterman L, Berger M, et al. Association of asthma control with health care utilization and quality of life. *Am J Respir Crit Care Med* 1999;**160**:1647-1652.

6. Demoly P, Annunziata K, Gubba E, Adamek L. Repeated cross-sectional survey of patient-reported asthma control in Europe in the past 5 years. *Eur Respir Rev* 2012;**21**:66-74.

7. Bousquet J, Mantzouranis E, Cruz AA, Ait-Khaled N, Baena-Cagnani CE, Bleecker ER, et al. Uniform definition of asthma severity, control, and exacerbations: document presented for the World Health Organization Consultation on Severe Asthma. *J Allergy Clin Immunol* 2010;**126**:926-938.

8. Reddel HK, Taylor DR, Bateman ED, Boulet LP, Boushey HA, Busse WW, et al. An official American Thoracic Society/European Respiratory Society statement: asthma control and exacerbations: standardizing endpoints for clinical asthma trials and clinical practice. *Am J Respir Crit Care Med* 2009;**180**:59-99.

4

MELHORES AQUISIÇÕES PARA PREVENÇÃO E CONTROLE DA ASMA

Ioana Agache

*Transilvania University of Brasov
Romênia*

Com o aumento previsto na proporção da população urbana mundial em 2025, pode-se chegar a um adicional de 100 milhões de pessoas com asma, somando-se à população mundial atual de 300 milhões de pessoas. Além disso, a morbidade e a mortalidade por asma são responsáveis por 1% de todos os anos de vida corrigidos por incapacidade (DALY, disability adjusted life years), equivalente a 16 milhões de DALY perdidos por ano em todo o mundo. É urgente a elaboração de um plano de conduta gradual que proporcione medidas com boa relação custo-benefício para a prevenção e controle da asma (Figura 1).

Identificar e abordar as barreiras que limitam a eficiência das intervenções, visando prevenir e controlar a asma. Muitos fatores econômicos e políticos causam impacto nas estratégias de eficiência na prevenção e controle da asma. São exemplos pobreza, nível educacional e infraestrutura deficientes, baixa prioridade para a saúde pública e falta de um conjunto sólido de dados mundiais sobre morbidade e mortalidade da doença.

Posicionar a asma como uma causa importante de morbidade, custos e mortalidade em todo o mundo. O ônus da asma no mundo tem magnitude suficiente para que seja reconhecida como transtorno prio-

MENSAGENS IMPORTANTES

- É necessário estabelecer um plano de conduta gradual na asma que forneça as melhores aquisições para a prevenção e controle da doença
- A asma deve ser reconhecida como um novo e importante problema de saúde pública
- O uso eficiente dos recursos disponíveis, a promoção de condutas eficazes de tratamento da asma e o investimento em modelos inovadores e na pesquisa são importantes passos para o futuro
- A melhor distribuição de recursos entre os países e dentro deles aumenta o acesso ao diagnóstico de asma e aos medicamentos essenciais
- O envolvimento ativo das partes interessadas é fundamental para planejar programas eficientes de conduta para a asma

ritário nas estratégias governamentais na saúde. A baixa prioridade da asma na saúde pública, decorrente da importância de outras doenças e da pouca conscientização do público geral e dos elaboradores de políticas, afeta negativamente os subsídios e a implementação de planos de conduta.

Descrição epidemiológica bem controlada e vigilância da asma. Os registros nacionais, regionais e internacionais de asma são uma necessidade premente para que se monitore continuamente a prevalência, a morbidade e a mortalidade da doença em escala global.

Uso custo-eficiente dos recursos existentes. Até que a asma seja re-

conhecida como um grande problema de saúde pública e que medidas farmacológicas estejam disponíveis para reduzir sua prevalência, os recursos precisam ser priorizados:

- para abordar os fatores de risco de asma passíveis de prevenção, como poluição atmosférica e fumaça de cigarro
- melhorar o atendimento de grupos desfavorecidos com alta morbidade
- garantir que as condutas custo-eficientes que comprovadamente reduzem a morbidade e a mortalidade estejam disponíveis para o máximo possível de pessoas com asma no mundo. Mes-

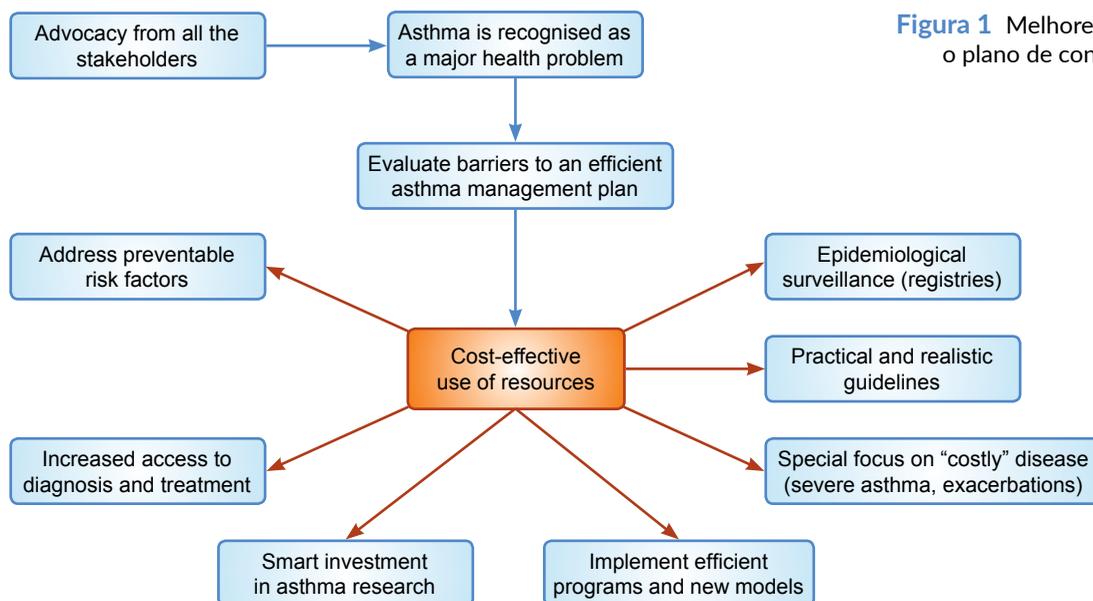


Figura 1 Melhores “aquisições” para o plano de conduta na asma.

mo se o controle da asma não for atingido, ainda se pode obter melhoras da qualidade de vida com o tratamento adequado, reduzindo assim a incapacidade relacionada com a asma

- apoiar a pesquisa sobre asma, que deve fornecer prevenção eficaz, diagnóstico rápido e preciso e tratamento curativo da asma

Melhorar o acesso ao diagnóstico de asma e aos medicamentos essenciais em países de baixa e média renda e para populações de difícil acesso. A maioria dos fatores de risco de asma relacionados com o estilo de vida (falta de higiene ou dieta, obesidade e estresse psicossocial) são prevalentes entre os pobres. Em muitas regiões do mundo, as pessoas com asma não têm acesso a diagnóstico e a medicamentos básicos. Melhorar a distribuição de recursos entre os países e dentro deles poderia permitir melhores cuidados de saúde.

O modelo “Yes We Can Urban Asthma Partnership” atinge as crianças de alto risco das áreas urbanas mal atendidas em diferentes situações: visitas de urgência, hospitais, clínicas especializadas e programa

expandido de agentes comunitários de saúde. Foram comprovados aumentos significativos de medicamentos de controle, planos de ação e diminuição dos sintomas de asma. Ocorreram mudanças adicionais no sistema local de tratamento da asma para apoiar os esforços contínuos para melhorar a conduta.

A intervenção “La Red” nas comunidades porto-riquenhas que apresentam níveis desproporcionais de ônus devidos à asma combinou os componentes essenciais das intervenções do “Yes We Can” e do “Inner-City Asthma Study”. O programa reduz expressivamente os sintomas da asma relacionados com hospitalizações e atendimento em departamentos de emergência e os altos custos associados.

Controlar os fatores ambientais evitáveis usando ferramentas de apoio padronizadas às decisões. As ferramentas de apoio às decisões (FAD) são usadas em vários níveis e por diversas partes interessadas. Uma pesquisa recente mostrou que as FAD abrangem apenas uma fonte de poluição ou estressor ambiental, são aplicadas apenas a uma doença crônica ou a uma esfera de

tomada de decisão e são utilizados só pelas autoridades nacionais e/ou administração municipal/nível urbano ou por profissionais e pesquisadores ambientais. É preciso desenvolver FAD padronizadas que cubram um número maior de fontes de poluição, estressores ambientais e endpoints de saúde.

Adaptar as diretrizes internacionais aos países de média e baixa renda e usar estratégias realistas de difusão e implementação. As diretrizes para prevenir e controlar a asma devem ser práticas e realistas em termos da diferença entre as culturas e os sistemas de atendimento de saúde e também entre os países de média e baixa renda. A cooperação coletiva é uma oportunidade adicional de aumentar a sustentabilidade das diretrizes.

Promover métodos custo-efetivos de tratamento da asma e investir em modelos inovadores. A experiência finlandesa comprovou que a prevenção e o controle da asma são atingíveis se o custo-benefício for bom. O teletratamento da asma inclui componentes fundamentais da conduta na asma e é elaborado de acordo com as necessidades de

cada paciente. A abordagem é eficiente para melhorar a qualidade de vida e os desfechos clínicos, em especial em pacientes adultos com asma moderada a grave. É preciso realizar mais pesquisas sobre a eficácia e custo-efetividade a longo prazo em condições do mundo real.

O Healthy Living Pharmacy ou o Chronic Care Model são novos conceitos destinados a satisfazer as necessidades de saúde pública por meio da farmácia comunitária, adaptada às exigências locais para combater as desigualdades na saúde e pela remodelação de múltiplos componentes de serviços para doenças crônicas. Sua aplicabilidade à asma foi demonstrada recentemente.

Investimentos inteligentes na pesquisa da asma. A “epidemia de asma” não pode ser totalmente explicada pelo conhecimento atual da causalidade da doença. Além disso, muito poucas estratégias de intervenção para prevenir e controlar a asma tiveram êxito completo.

As áreas prioritárias essenciais no campo da pesquisa sobre asma são:

- desvendar os fatores de risco e os mecanismos causadores da asma, inclusive fenotipagem/endotipagem meticulosa
- inovações biotecnológicas criativas e protocolos de diagnóstico e tratamento direcionados para o paciente
- estratégias de intervenção bem elaboradas de prevenção e controle da asma, totalmente aplicáveis aos países de média e baixa renda

Foco especial nas formas graves difíceis de tratar e dispendiosas e/ou exacerbações da asma. A asma grave consome cerca de 50% do orçamento global da asma. Um desafio básico é reconhecer e tratar os fatores que tornam a asma difícil de tratar e prever as diferenças da

resposta entre grupos de pacientes. Sugeriu-se uma abordagem multidisciplinar em centros especializados com experiência e amplo acesso a redes nacionais e internacionais de asma grave.

Os pacientes com risco de exacerbações graves contribuem de modo desproporcional para a mortalidade, morbidade e custos da asma. O uso de registros de risco de asma no atendimento primário reduziu as hospitalizações e aumentou as prescrições de terapias preventivas sem aumentar os custos. Monitorar a contagem de células eosinofílicas induzidas no muco é útil na prevenção de exacerbações em alguns pacientes com asma grave. Futuros desenvolvimentos incluem biomarcadores melhores para prever exacerbações ou sua causa, aumento da resposta imunológica a vírus, telemonitoramento em pacientes com asma grave e desenvolvimento de terapias aprimoradas dirigidas para a redução de exacerbações.

Envolver as partes interessadas. O envolvimento ativo de todas as partes interessadas, incluindo educadores de asma, rede de atenção primária, organizações de pacientes e formuladores de políticas, é necessário para planejar programas eficientes de controle da doença. As decisões dos formuladores de políticas que facultam o acesso ao diagnóstico e tratamento da asma estão solicitando a ação de pacientes, médicos e suas organizações. Uma das representações mais fortes até agora são as organizações de pacientes, que lutam para instruir as partes interessadas sobre os problemas essenciais que determinam o acesso do paciente à realização do diagnóstico apropriado. É preciso que os médicos façam essa representação em âmbito local, assim como os esforços nacionais e internacionais de organizações como a Academia Europeia de Alergia e Imunologia Clínica.

PRINCIPAIS REFERÊNCIAS

1. Mannino D. Chronic obstructive pulmonary disease in 2025: where are we headed? *Eur Respir J* 2005;**26**:189.
2. Bateman ED, Frith LF, Braunstein GL. Achieving guideline-based asthma control: does the patient benefit? *Eur Respir J* 2002;**20**:588-595.
3. Cooper PJ, Rodrigues LC, Barreto ML. Influence of poverty and infection on asthma in Latin America. *Curr Opin Allergy Clin Immunol* 2012;**12**:171-178.
4. Thyne SM, Rising JP, Legion V, Love MB. The Yes We Can Urban Asthma Partnership: a medical/social model for childhood asthma management. *J Asthma* 2006;**43**:667-673.
5. Lara M, Ramos-Valencia G, González-Gavillán JA, López-Malpica F, Morales-Reyes B, Marín H, et al. Reducing quality-of-care disparities in childhood asthma: La Red de Asma Infantil intervention in San Juan, Puerto Rico. *Pediatrics* 2013;**131**:S26-37.
6. Van Gaalen JL, Hashimoto S, Sont JK. Telemanagement in asthma: an innovative and effective approach. *Curr Opin Allergy Clin Immunol* 2012;**12**:235-240.
7. Brown D, Portlock J, Rutter P. Review of services provided by pharmacies that promote healthy living. *Int J Clin Pharm* 2012;**34**:399-409.
8. Fortin M, Chouinard MC, Bouhali T, Dubois MF, Gagnon C, Bélanger M. Evaluating the integration of chronic disease prevention and management services into primary health care. *BMC Health Serv Res* 2013;**13**:132.
9. Papadopoulos NG, Agache I, Bavbek S, Bilo BM, Braido F, Cardona V, et al. Research needs in allergy: an EAACI position paper, in collaboration with EFA. *Clin Transl Allergy* 2012;**2**:21.

5

EVIDÊNCIAS PARA O CONTROLE DA ASMA – TOLERÂNCIA ZERO COM A ASMA NOS PROGRAMAS FINLANDESES

Tari Haahtela

*Helsinki University Hospital
Finlândia*

Na Finlândia, foi realizado um Programa de Asma nacional e abrangente, de 1994 a 2004, para melhorar o atendimento na asma e evitar o aumento previsto dos custos. O principal objetivo foi reduzir o ônus da asma sobre os indivíduos e a sociedade. O “Programa Finlandês” foi seguido em outros países com desfechos igualmente bons. A estratégia de implementação foi adotada pelo Desafio do Controle da Asma da GINA (Figura 1).

OBJETIVOS DO “PROGRAMA DE ASMA”

Foram estabelecidos cinco objetivos, por exemplo, reduzir o número de dias de hospitalização e os custos anuais por paciente em 50%. O programa compreendia tanto diretrizes de conduta baseadas em evidências, disponíveis para clínicos gerais e enfermeiros através da Internet desde 2000, quanto um plano de ação com ferramentas definidas para atingir os objetivos. O plano de ação concentrou-se na implementação de novos conhecimentos, em especial sobre o atendimento primário. Na época, o novo conhecimento médico era: “A asma é uma doença inflamatória e deve ser tratada como tal desde o início.” A chave para a implementação foi uma rede eficiente de profissionais responsáveis pela asma e o desen-

MENSAGENS IMPORTANTES

- A asma é um problema de saúde pública. Um problema comunitário requer soluções comunitárias
- A maior parte do sofrimento com a asma é desnecessária. A morte por asma é um acidente e pode ser evitada
- A asma é uma doença plenamente tratável, mas com frequência, o diagnóstico é tardio e leva ao mau controle da doença
- Para manter a asma sob controle, “ataque logo e ataque forte”. Mantenha o controle com o tratamento de manutenção individualizado e acompanhamento
- Os planos de ação nacionais e locais com metas, ferramentas e medidas de desfecho definidas são eficientes para reduzir o ônus da asma por meios relativamente simples
- A rede de especialistas, médicos de família, enfermeiros e farmacêuticos são a chave para implementar as melhores práticas de atendimento de saúde
- O autocontrole assistido é a chave para que os pacientes detenham proativamente as exacerbações da asma

volvimento de estratégia de avaliação. Em 1997, as *farmácias finlandesas* foram incluídas no Pharmacy Programme e, em 2002, foi lançado o *Childhood Asthma Mini-Programme*.

RESULTADOS: O ÔNUS DA ASMA DIMINUIU

Como resultado desse programa, o ônus da asma diminuiu consideravelmente na Finlândia. Os principais indicadores caíram de modo expressivo: o número de dias de hospitalização com 86% em 110.000

(1993) para 15.000 (2010) e incapacidade com 76% de 1993 para 2003 (Figura 2). Nos últimos anos, foram registradas poucas mortes por asma por ano em pessoas com menos de 65 anos na Finlândia (população total 5,4 milhões). Nas faixas etárias inferiores, praticamente não houve mortalidade por asma. Em 1993, o número de pacientes que precisava de medicação regular para a asma persistente (com direito a 75% de reembolso das despesas médicas) foi cerca de 135.000. Em 2011, esse número estava por vol-

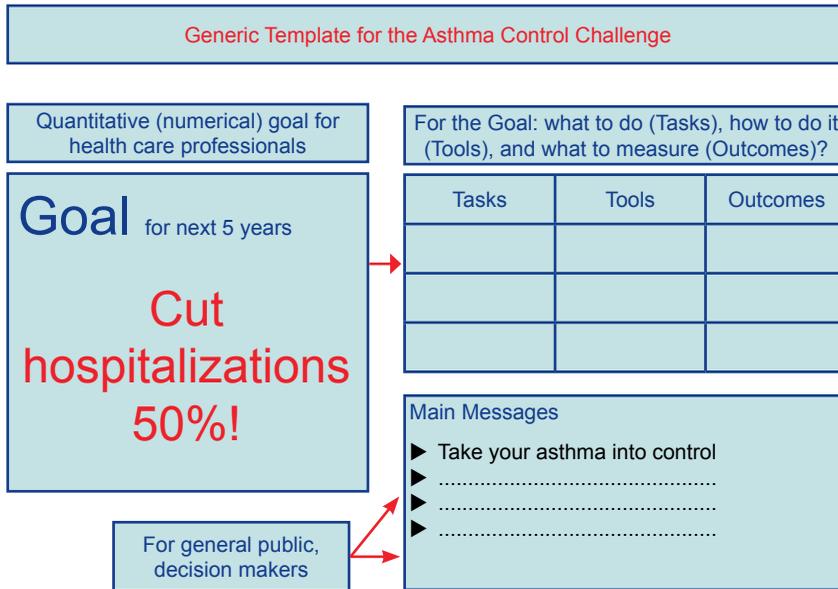


Figura 1 Esboço simples de implementação de programa de asma local ou nacional. Estabelecer o objetivo, decidir as atividades, ferramentas e medidas dos desfechos. “Fazer propaganda” para os pacientes e o público geral com mensagens atraentes e diretas: “Você controla a asma, não é a asma que controla você!”

ta de 239.000, indicando aumento de 77% e refletindo detecção e intervenção mais precoces e mais eficazes (Figura 3). O aumento mais marcante foi o uso de tratamento com corticosteroides inalatórios de primeira linha durante os anos iniciais do programa (1994-1999).

A PREVALÊNCIA ESTÁ EM ALTA; OS CUSTOS ESTÃO EM BAIXA

Apesar do aumento da prevalência, os custos gerais relacionados com a asma (auxílio-doença por incapacidade, medicamentos, cuidados hospitalares e consultas ambulatoriais) se estabilizaram e continuaram a diminuir. Isso contrasta com o que foi previsto. Os custos gerais da asma em 1993 foram cerca de € 330 milhões, incluindo perda de produtividade. Em 2010, esse valor caiu para € 195 milhões (Figura 4). Com base nas tendências da prevalência de asma em 1993, os custos de 2010 teriam sido pelo menos € 500 milhões (hipótese mínima). A estimativa teórica da economia só em 2010 foi aproximadamente € 300 milhões. Os custos anuais atribuídos à asma por paciente foram reduzidos em mais de 50%. Os custos extraordinários de planejamento e implementação do programa foram pequenos, principalmente porque a maioria das atividades foram realizadas como parte da rotina de trabalho dos médicos e administradores.

BENEFÍCIOS PARA O PACIENTE: DETECÇÃO PRECOCE, TRATAMENTO OPORTUNO

Para os pacientes com asma, o principal avanço foi a detecção precoce da doença e seu tratamento em tempo hábil: “Ataque logo e ataque forte!” Os pacientes com asma crônica foram instruídos a empregar o autocontrole assistido, uma modalidade que os incentiva a ser proativos na prevenção das crises e exacerbações da asma. A rede eficiente de especialistas com

SEÇÃO D - Prevenção e controle da asma

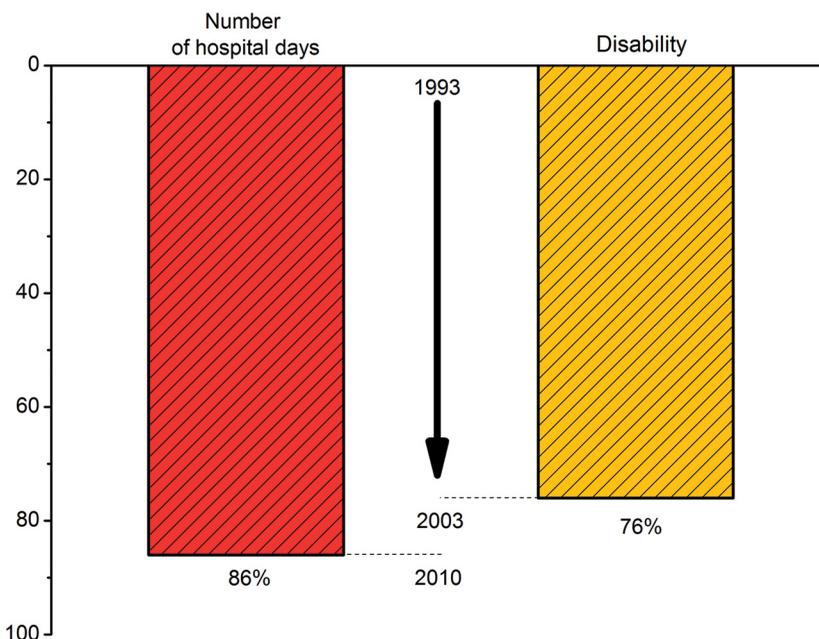


Figura 2 Redução do número de dias de hospitalização e incapacidade.

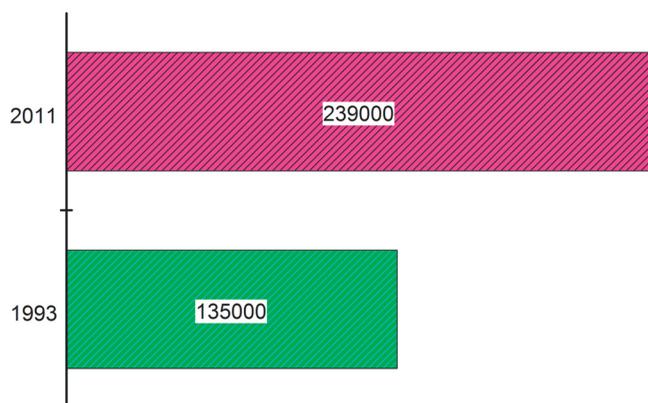


Figura 3 Aumento significativo do uso de medicação de controle da asma.

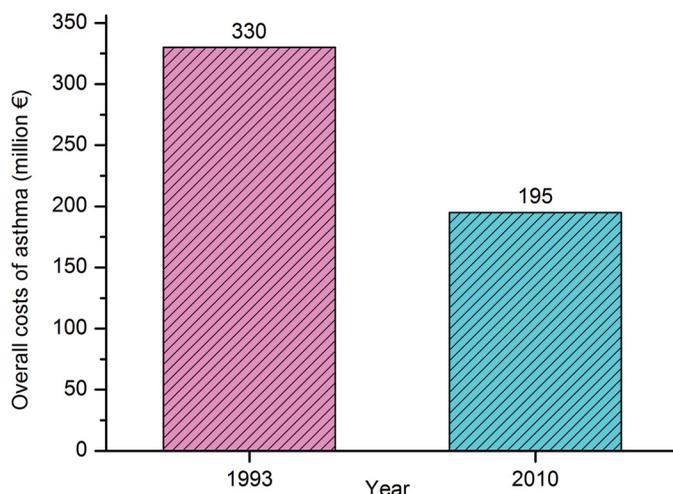


Figura 4 Redução dos custos relacionados com a asma.

“campeões locais da asma”, como clínicos gerais (n = 200), enfermeiros especializados (n = 700) e farmacêuticos (n = 700) também melhorou muito o atendimento geral da asma na Finlândia.

EXPANSÃO DO ESCOPO DO PROGRAMA

A experiência finlandesa mostra que é possível reduzir expressivamente a morbidade da asma e seu impacto sobre os indivíduos, assim como sobre a sociedade. As tendências preocupantes continuam a ser a prevalência, ainda ligeiramente

crescente da asma, e o aumento do custo dos medicamentos. Um novo *Allergy Programme 2008-2018*, foi lançado na Finlândia para expandir os bons resultados da asma para todas as doenças alérgicas e para dar um passo à frente no tratamento preventivo. A asma está incluída na meta específica de reduzir visitas de emergência em 40% em 10 anos. Para as crianças com asma leve persistente (a maioria!), desenvolveu-se uma estratégia de tratamento intermitente (periódico). O objetivo a longo prazo é causar impacto sobre a incidência de asma e alergias.

PRINCIPAIS REFERÊNCIAS

1. Haahtela T, Tuomisto LE, Pietinalho A, Klaukka T, Erhola M, Kaila M, et al. A 10 year asthma programme in Finland: major change for the better. *Thorax* 2006;**61**:663-670.
2. Kupczyk M, Haahtela T, Cruz AA, Kuna P. Reduction of asthma burden is possible through National Asthma Plans. *Allergy* 2010;**65**:415-419.
3. Fitzgerald JM, Bateman E, Hurd S, Boulet LP, Haahtela T, Cruz AA, et al. The GINA Asthma Challenge: reducing asthma hospitalisations. *Eur Respir J* 2011;**38**:997-998.
4. Boulet LP, FitzGerald JM, Levy ML, Cruz AA, Pedersen S, Haahtela T, et al. A guide to the translation of the Global Initiative for Asthma (GINA) strategy into improved care. *Eur Respir J* 2012;**39**:1220-1229.
5. Haahtela T, von Hertzen L, Mäkelä M, Hannuksela M; Allergy Programme Working Group. Finnish Allergy Programme 2008-2018 – time to act and change the course. *Allergy* 2008;**63**:634-645.
6. von Hertzen LC, Savolainen J, Hannuksela M, Klaukka T, Lauerma A, Mäkelä MJ, et al. Scientific rationale for the Finnish Allergy Programme 2008-2018: emphasis on prevention and endorsing tolerance. *Allergy* 2009;**64**:678-701.
7. Pelkonen AS, Kuitunen M, Dunder T, Reijonen T, Valovirta E, Mäkelä MJ. Allergy in children: practical recommendations of the Finnish Allergy Programme 2008-2018 for prevention, diagnosis, and treatment. *Pediatr Allergy Immunol* 2012;**23**:103-116.
8. Turpeinen M, Pelkonen AS, Selroos O, Nikander K, Haahtela T. Continuous versus intermittent inhaled corticosteroid (budesonide) for mild persistent asthma in children – not too much, not too little. *Thorax* 2012;**67**:100-102.
9. Kauppi P, Linna M, Martikainen J, Mäkelä MJ, Haahtela T. Follow-up of the Finnish Asthma Programme 2000-2010: reduction of hospital burden needs risk group rethinking. *Thorax* 2013;**68**:292-293.

6

NECESSIDADE DE ESTRATÉGIAS INTEGRADAS E COMPLEMENTARES NA AGENDA POLÍTICA

Jean Bousquet
University of Montpellier
 França

O conceito de Via de Tratamento Integrado (VTI) foi iniciada em 1985 por Zander e Bower. As VTI são planos de atendimento multidisciplin角度 estruturados, que detalham etapas essenciais no tratamento dos pacientes com um problema clínico específico. Promovem a transferência das diretrizes para os protocolos locais e sua subsequente aplicação na prática clínica. A VTI reúne todo o registro clínico ou parte dele, documenta o atendimento prestado e facilita a avaliação dos resultados para melhora contínua da qualidade e capacita os pacientes, cuidadores e profissionais de saúde. As VTI diferem das diretrizes práticas, porque são usadas por uma equipe multidisciplinar e se concentram na qualidade e coordenação do atendimento.

A asma e as doenças alérgicas são doenças respiratórias crônicas sérias e estão presentes durante a vida toda. As pessoas com nível socioeconômico baixo e as mulheres têm uma carga desproporcional. Dois debates no Parlamento da União Europeia foram organizados durante as Presidências do Conselho da UE (Polônia: 2011, Chipre: 2012) e salientaram a importância da prevenção, do diagnóstico precoce e do tratamento das doenças respiratórias em crianças. O debate da presidência cipriota centrou-se

MENSAGENS IMPORTANTES

- As Vias de Tratamento Integrado (VTI) são planos de atendimento multidisciplinar estruturados para promover a transferência das diretrizes para os protocolos locais e sua subsequente aplicação à prática clínica
- As VTI diferem das diretrizes práticas, porque são usadas por uma equipe multidisciplinar e se concentram na qualidade e coordenação do atendimento
- É preciso desenvolver VTI multissetoriais para comorbidade da rinite e da asma que combinem estratégias de prevenção e controle da doença e deem ênfase especial aos pacientes idosos e/ou populações com atendimento deficitário e aos aspectos culturais e sociais das doenças, em um projeto centrado no paciente

na gestão das doenças respiratórias crônicas nas crianças para promover o envelhecimento ativo e saudável.

São necessárias estratégias eficientes para reduzir o ônus da asma e da alergia (Figura 1). O Programa de Asma Finlandês tem boa relação custo-benefício em vários países. No entanto, sua implantação é insuficiente e a VTI que combine rinite e asma em regiões da UE é uma prioridade, como indica o Conselho da União Europeia (2011). A diretriz ARIA (comorbidade da rinite e asma) foi iniciada em 1999, em colaboração com a Organização Mundial de Saúde (OMS). Foi desenvol-

vida usando a GRADE (Gradação de recomendações, estimativa, desenvolvimento e avaliação) e análise de variância e está disponível em muitos países.

É preciso desenvolver e implementar as Vias de Tratamento Integrado para rinite e asma. Os objetivos de AIRWAYS-VTI são (i) desenvolver VTI multissetoriais que possam ser usadas na Europa e em outros países, (ii) permitir o uso prático de um programa combinado de asma e alergia em países e regiões europeus, (iii) combinar estratégias preventivas e de controle da doença, (iv) dar ênfase especial aos pacientes idosos e/ou populações

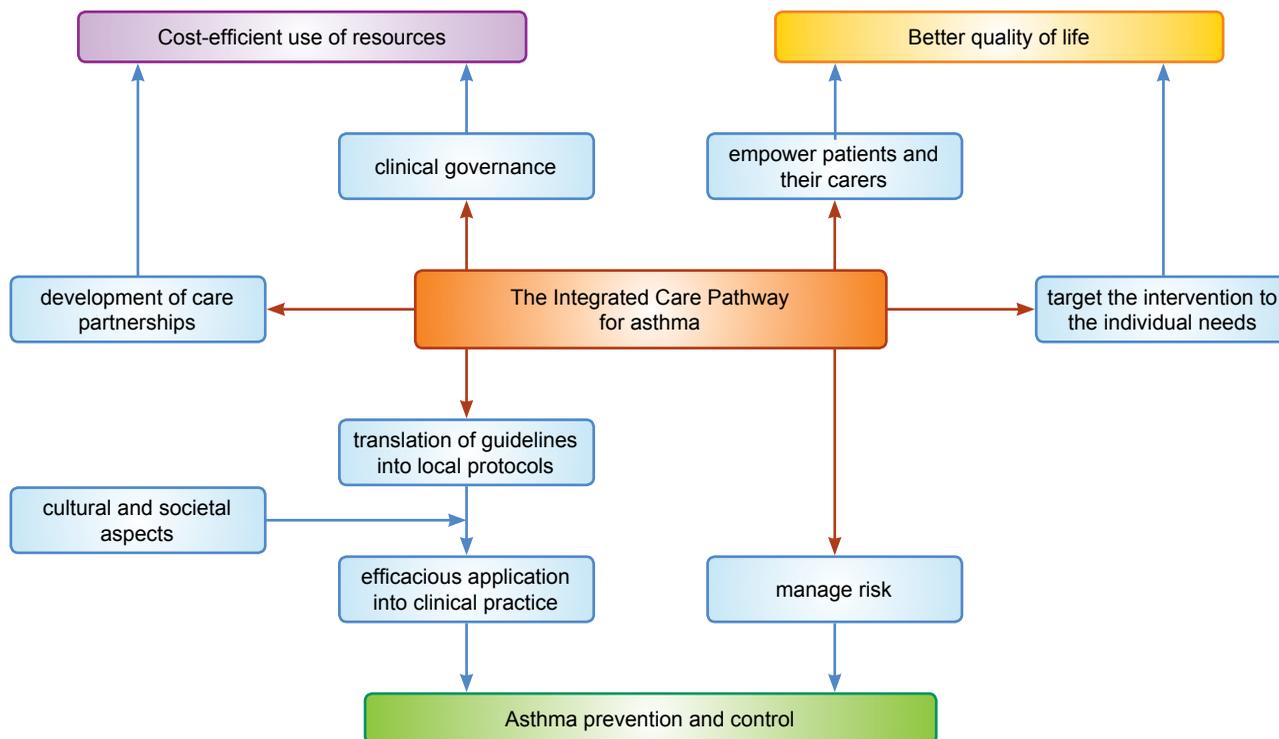


Figura 1 Via de Tratamento Integrado da asma.

mal atendidas, (v) implantar políticas custo-efetivas de prevenção de asma e alergia e (vi) causar impacto positivo sobre o envelhecimento ativo e saudável. A AIRWAYS-VTI tem interesse particular pelos aspectos culturais e sociais das doenças, em um projeto centrado no paciente.

As organizações de pacientes e as principais sociedades científicas europeias são parceiras do Centro Colaborativo para a Asma e a Rinite da OMS nessa iniciativa.

PRINCIPAIS REFERÊNCIAS

1. Zander K. Historical development of outcomes-based care delivery. *Crit Care Nurs Clin North Am* 1998;10:1-11.
2. Bousquet J, Tanasescu CC, Camuzat T, Anto JM, Blasi F, Neou S, et al. Impact of early diagnosis and control of chronic respiratory diseases on active and healthy ageing. *Allergy* 2013; 68: 555-561.
3. Overill S. A practical guide to care pathways. *J Integr Care* 1998;2:93-98.
4. Samoliński B, Fronczak A, Włodarczyk A, Bousquet J. Council of the European Union conclusions on chronic respiratory diseases in children. *Lancet* 2012;379:e45-46.
5. Council conclusions on Healthy Ageing across the Lifecycle. 3206th employment EMPLOYMENT, SOCIAL POLICY, HEALTH and COSUMER AFFAIRS Council meeting. Brussels, 7 December 2012. http://www.consilium.europa.eu/uedocs/cms_data/docs/pressdata/en/lsa/134097.pdf, accessed May 20, 2013.
6. European Innovation Partnership. Active and Healthy Ageing. http://ec.europa.eu/research/innovation-union/index_en.cfm?section=active-healthy-ageing, accessed May 20, 2013.
7. Haahntela T, Tuomisto LE, Pietinalho A, Klaukka T, Erhola M, Kaila M, et al. A 10 year asthma programme in Finland: major change for the better. *Thorax* 2006;61:663-670.
8. Bousquet J, Khaltaev N, Cruz AA, Denburg J, Fokkens WJ, Togias A, et al. Allergic Rhinitis and its Impact on Asthma (ARIA) 2008 update (in collaboration with the World Health Organization, GA(2)LEN and AllerGen). *Allergy* 2008;63 Suppl 86:8-160.
9. Brozek JL, Bousquet J, Baena-Cagnani CE, Bonini S, Canonica GW, Casale TB, et al. Allergic Rhinitis and its Impact on Asthma (ARIA) guidelines: 2010 revision. *J Allergy Clin Immunol* 2010;126:466-476.
10. Haahntela T, von Hertzen L, Mäkelä M, Hannuksela M; Allergy Programme Working Group. Finnish Allergy Programme 2008-2018--time to act and change the course. *Allergy* 2008;63:634-645.

7

POLÍTICAS E ESTRATÉGIAS PARA FACILITAR O ACESSO AO DIAGNÓSTICO E TRATAMENTO DA ASMA

Osman M. Yusuf
The Allergy & Asthma Institute
Islamabad, Paquistão

A asma está entre as doenças mais comuns no mundo. Sua prevalência é crescente, ao mesmo tempo em que há falta de acesso ao diagnóstico e tratamento subjacentes ao ônus da doença. É uma doença séria em países de baixa e média renda e, infelizmente, ainda é pouco reconhecida, subdiagnosticada e, portanto, sub-tratada ou, às vezes, tratada em demasia.

É preciso preencher essa lacuna de políticas e estratégias e facilitar o acesso ao diagnóstico e tratamento da asma. Elas são necessárias em âmbito global, regional, nacional e local e devem ser amplamente difundidas, garantindo-se a boa implantação para que sejam eficientes.

POLÍTICAS E PROGRAMAS GLOBAIS E REGIONAIS PARA ASMA

1. As Nações Unidas – Agenda das doenças não transmissíveis

As Nações Unidas (NU) reconheceram a importância global das doenças não transmissíveis (DNT) e o lugar das doenças respiratórias crônicas (DRC), inclusive asma, como responsáveis por mais mortes do que todas as outras causas combinadas.

2. O plano de ação da OMS para as DNT 2008-2013

A Organização Mundial de Saúde

MENSAGENS IMPORTANTES

- Criar conscientização quanto ao reconhecimento precoce da asma
- Proporcionar instalações de fácil acesso para diagnóstico e tratamento da asma
- Criar conscientização quanto ao reconhecimento precoce dos desencadeadores da asma e sua prevenção
- Desenvolver estratégias viáveis para facilitar o acesso ao diagnóstico e tratamento da asma
- Desenvolver políticas globais, regionais, nacionais e locais para melhorar o diagnóstico e tratamento da asma
- Desenvolver, promover e garantir o uso de diretrizes baseadas em evidências para diagnóstico e tratamento da asma
- Capacitar as pessoas com asma para que participem e façam escolhas de tratamento e negociem melhores políticas de tratamento e prevenção

(OMS) recomendou, em 2008, um plano de ação de cinco anos para as DNT (Tabela 1).

3. Global Alliance against Chronic Respiratory Diseases (GARD, Aliança global contra doenças respiratórias crônicas)

A GARD é uma aliança voluntária de organizações nacionais e internacionais, instituições e agências de muitos países que trabalham pela meta comum de reduzir o ônus global das DRC, inclusive a asma. Sua visão é um mundo onde todas as pessoas respirem livremente (Figura 1).

4. The International Union against Tuberculosis and Lung Disease (The Union, União internacional contra tuberculose e doença pulmonar)

A abordagem do tratamento da asma de The Union é adaptada das diretrizes internacionais de asma e emprega uma estrutura baseada no modelo de The Union para os serviços em tuberculose. Essa estrutura defende a conduta padrão dos casos, o uso de ferramentas simples para diagnóstico e classificação da gravidade da asma, monitoramento cuidadoso e avaliação do tratamento e fornecimento de medicamentos essenciais por meio da Asthma

TABELA 1

Planos de ação globais e barreiras para melhorar o tratamento da asma	
Plano de ação para DNT	
Pontos de ação	<ol style="list-style-type: none"> 1. Elevar a prioridade de acordo com a doença não transmissível (DNT) no âmbito global e nacional 2. Estabelecer e reforçar as políticas e planos nacionais para prevenção e controle das DNT 3. Promover intervenções para reduzir principais fatores de risco modificáveis compartilhados: tabagismo, dietas não saudáveis, inatividade física e uso nocivo de álcool 4. Promover pesquisas para prevenção e controle das DNT 5. Promover parcerias para prevenção e controle das DNT 6. Monitorar as DNT e seus determinantes e avaliar o progresso nacional, regional e global
Global Initiative for Asthma (GINA)	
Pontos de ação	<ol style="list-style-type: none"> 1. As diretrizes baseadas em evidências devem ser implementadas com eficiência e difundidas em âmbito nacional e local 2. A implantação das diretrizes de asma envolve ampla variedade de grupos profissionais e outras partes interessadas, inclusive grupos e organizações de pacientes, elaboradores de política e planejadores, entre outros 3. As diretrizes de asma devem considerar as condições culturais e econômicas locais 4. Avaliar a eficiência e a qualidade de atendimento 5. A adaptação e implementação de diretrizes de asma exigem compreensão dos custos e do custo-benefício de diversas recomendações de conduta no tratamento da asma. 6. Acesso a medicamentos disponíveis e acessíveis, especialmente em países de baixa e média renda; o custo não deve ser uma barreira para atingir o controle da asma.
Declaração de Bruxelas da Cúpula Europeia para mudança do tratamento da asma	
Pontos de ação	<ol style="list-style-type: none"> 1. Fazer da asma uma prioridade política 2. Entender que, além dos mecanismos locais, a asma é uma manifestação respiratória da inflamação sistêmica 3. Garantir respostas rápidas ao entendimento científico mais atual da asma 4. Atualizar a orientação regulatória da European Medicines Agency (EMA) sobre asma 5. Incluir evidências dos estudos da vida real nas diretrizes de tratamento 6. Proporcionar recursos financeiros para os estudos no mundo real 7. Explorar variações do atendimento da asma na Europa 8. Possibilitar que pessoas com asma participem e façam escolhas sobre seu tratamento 9. Compreender e reduzir o impacto dos fatores ambientais 10. Estabelecer metas para avaliar progressos
Barreiras contra a melhora do atendimento na asma	
Pontos de ação	<p>The Union</p> <ul style="list-style-type: none"> • falta de comprometimento político para financiar as doenças não transmissíveis • falta de estrutura ou organização para acompanhar os pacientes com doença crônica • alto custo de equipamentos e medicações essenciais • falta de pessoal treinado para tratar a asma • serviços de saúde orientados para tratamento agudo são incapazes de organizar o tratamento prolongado necessário da asma <p>GINA: As diretrizes baseadas em evidências podem tornar-se ineficientes se houver:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Infraestrutura ruim para usar a medicação recomendada • Use dos medicamentos abaixo do ideal • Médicos que não seguem as diretrizes

Drug Facility, como solução prática para esse problema.

5. The International Primary Care Respiratory Group (IPCRG, Grupo internacional de atendimento respiratório primário)

O atendimento primário é a pedra angular de um sistema de saúde, essencial na prevenção, diagnóstico, engajamento do paciente e autocontrole assistido, além do tratamento da asma. A integração entre atendimento primário e secundário é essencial para facilitar o acesso ao diagnóstico e tratamento da asma.

6. Global Asthma Network (GAN, Rede global de asma)

Essa rede, lançada em novembro de 2012, tem como objetivo melhorar o atendimento de pessoas com asma em todo o mundo. A meta final da GAN é um mundo sem asma.

7. The Global Initiative for Asthma (GINA, Iniciativa global de asma)

O atendimento do paciente segundo as diretrizes baseadas em evidências leva a melhores desfechos. A implementação das diretrizes de asma deve incluir definição de metas e desenvolvimento de estratégias por meio da colaboração entre diversos grupos profissionais, incluindo profissionais de saúde primários e secundários, autoridades de saúde pública, pacientes, grupos de defesa da asma e público em geral (Tabela 1).

Os objetivos e as estratégias de implementação variam de um país para outro e dentro deles por razões de economia, cultura e meio ambiente. A classificação de prioridade da asma entre as outras doenças deve ser elevada, especialmente nos países de baixa e média renda (PBMR), (Figuras 2 a 4).

8. Allergic Rhinitis and its Impact on Asthma (ARIA, Rinite alérgica e seu impacto sobre a asma)

A rinite é a DNT mais comum entre crianças. A asma e a rinite são, com frequência, afecções coexistentes,

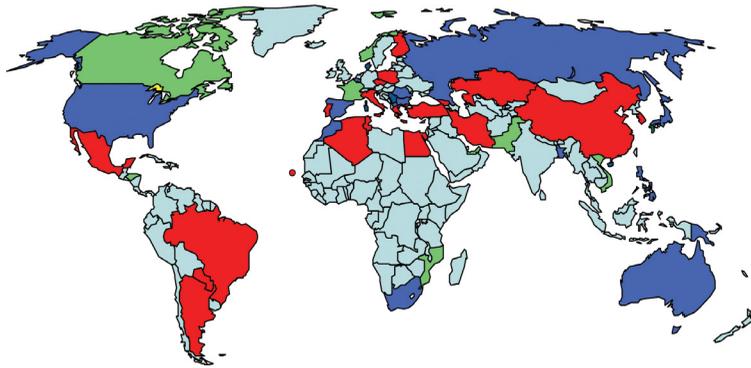


Figura 1 Países com programas e atividades da Global Alliance for Respiratory Diseases (GARD). (Reproduzido de Bousquet J, GARD General Meeting, Istanbul, 30-31 May 2008)

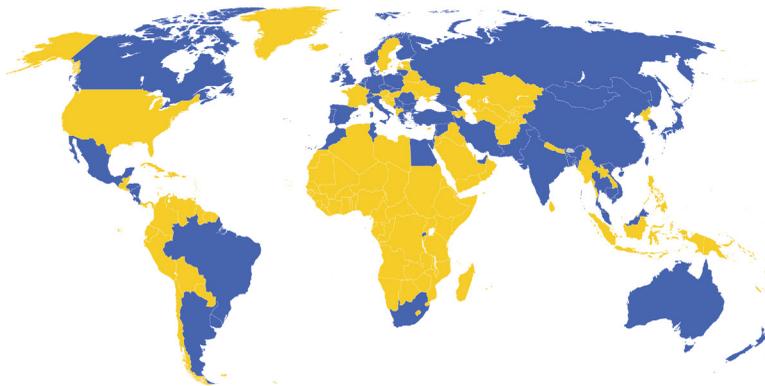
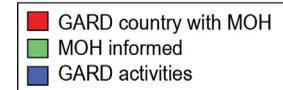


Figura 2 Países membros da GINA.

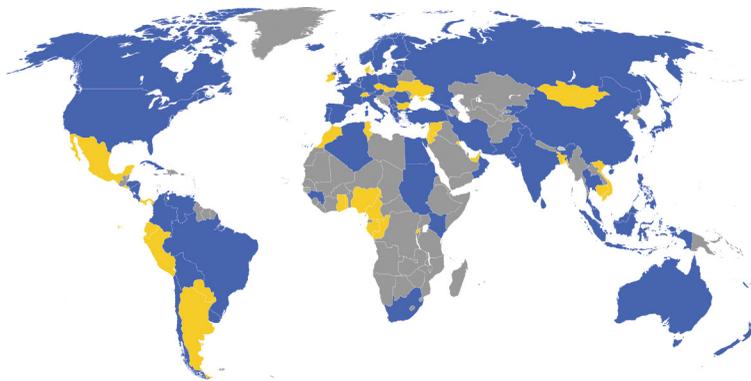
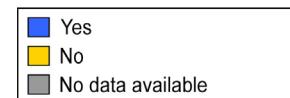


Figura 3 Países que têm diretrizes de asma para adultos.

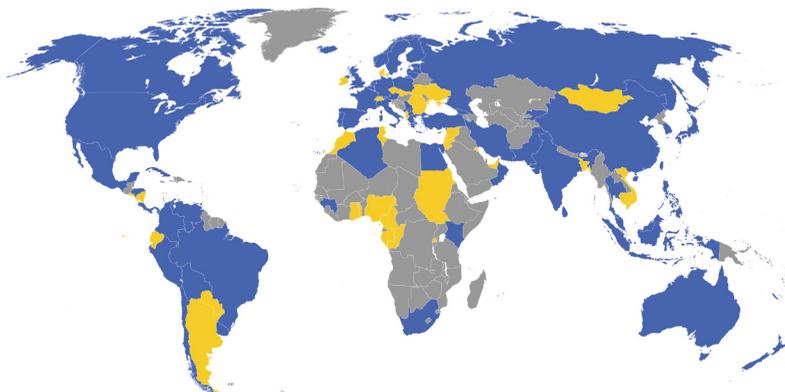


Figura 4 Países que têm diretrizes de asma para crianças.



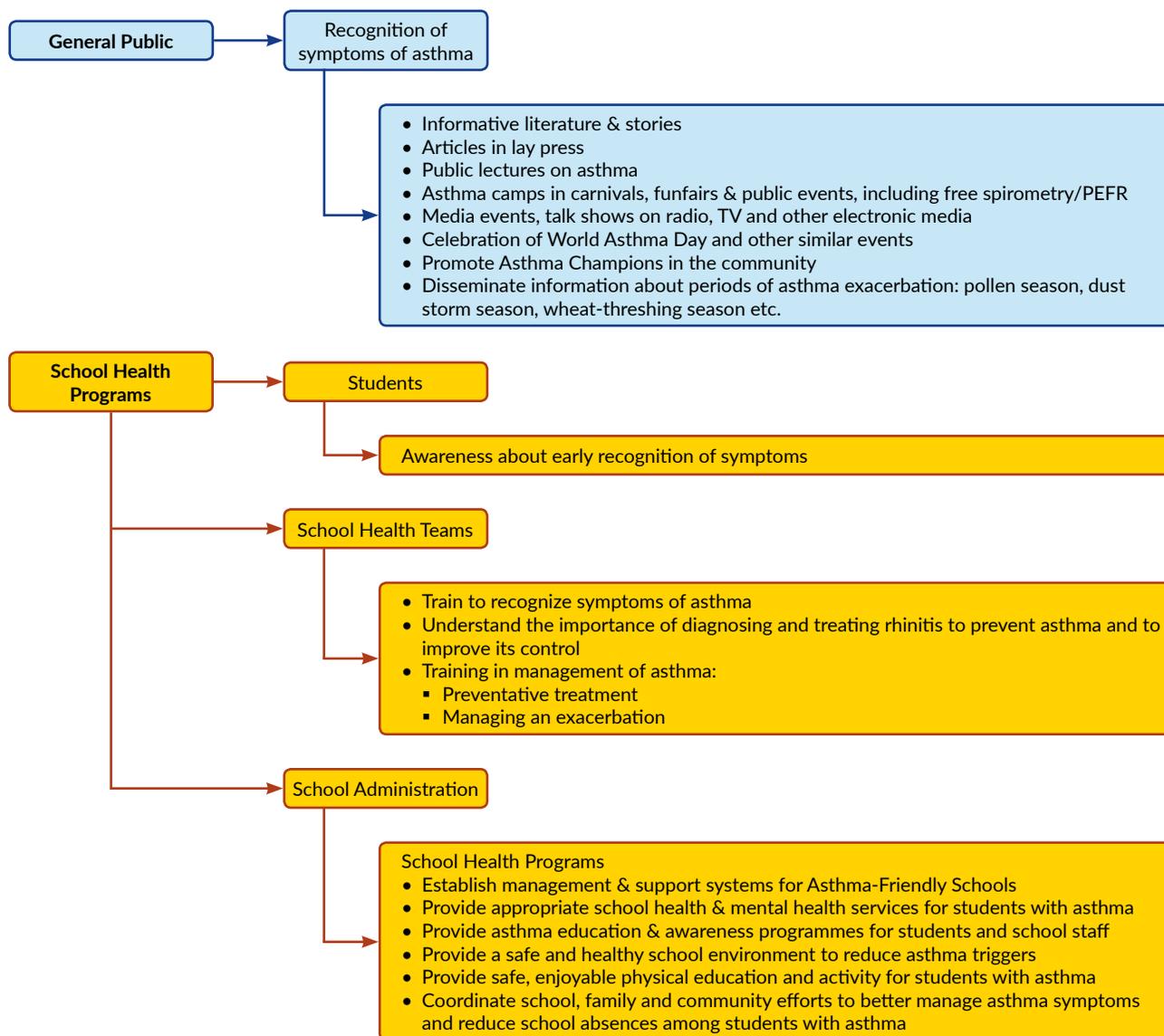


Figura 5 Estratégias para facilitar o acesso ao diagnóstico e tratamento da asma. (Continua na próxima página)

e é importante reconhecer, diagnosticar e tratar a rinite para prevenir o desenvolvimento de asma ou melhorar seu controle.

9. A Declaração de Bruxelas

A Declaração de Bruxelas sobre Asma foi desenvolvida para chamar a atenção para os déficits da conduta da asma e para incentivar os elaboradores de políticas europeus a reconhecer que a asma é um problema de saúde pública que deve ser prioridade política (Tabela 1).

O diagnóstico da asma é difícil. É importante entender que o diagnóstico e tratamento da asma em crianças são diferentes dos do adulto. Além disso, deve haver acesso adequado ao diagnóstico e tratamento de comorbidades.

ESTRATÉGIAS

As estratégias para facilitar o acesso ao diagnóstico devem concentrar-se na conscientização e reconhecimento da asma em todos os níveis da sociedade, incluindo o público

geral, estudantes, pacientes e outras partes interessadas. Os médicos e profissionais de saúde devem ser treinados em diagnóstico precoce e preciso, elaboração correta da anamnese e conduta de tratamento de acordo com a disponibilidade de terapias e valor acessível para o paciente. Devem ser personalizadas conforme as necessidades de cada paciente.

As estratégias para facilitar o acesso ao diagnóstico e tratamento da asma são salientadas na Figura 5.

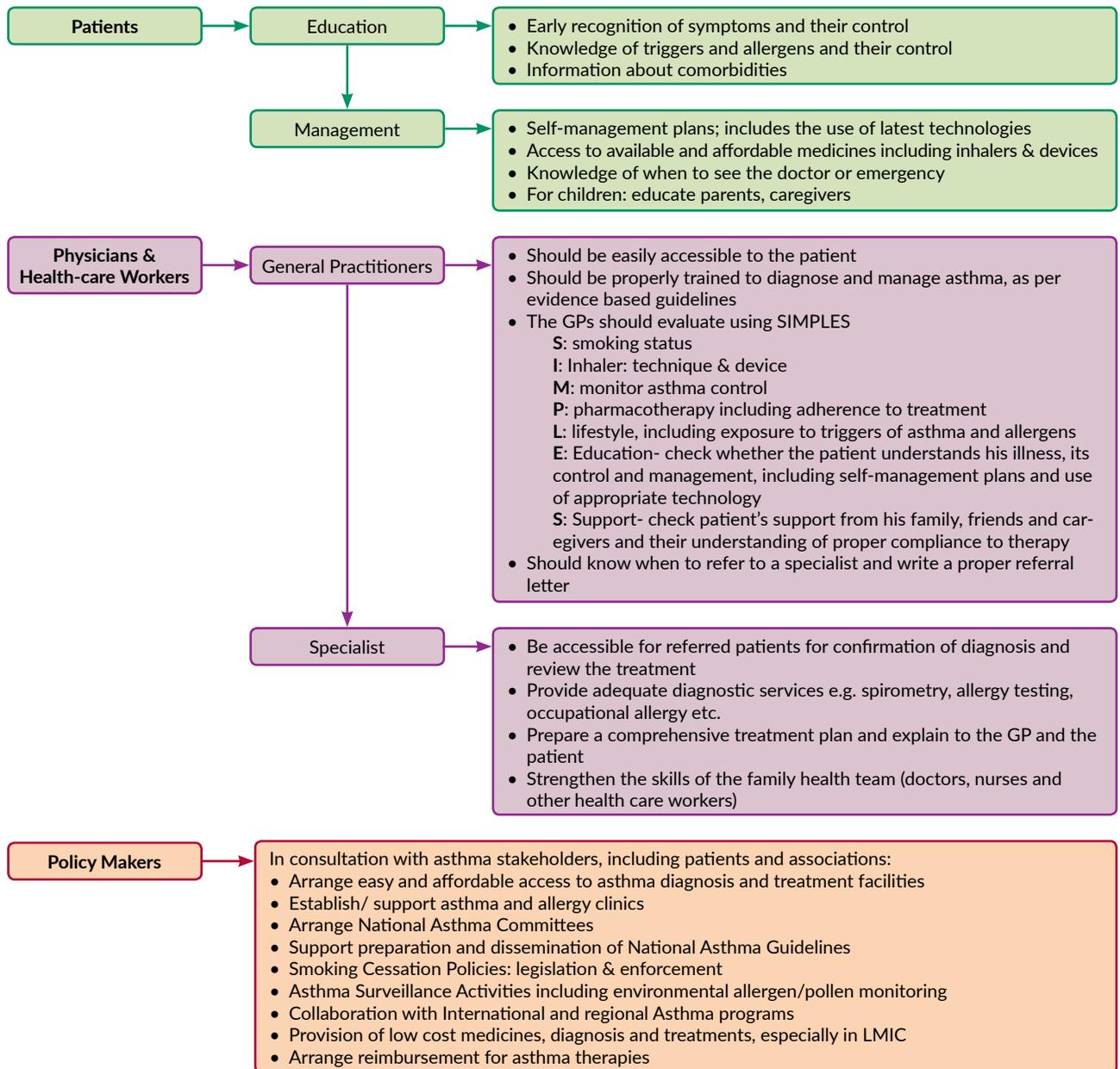


Figura 5 Estratégias para facilitar o acesso ao diagnóstico e tratamento da asma. (continuação da página anterior)

PRINCIPAIS REFERÊNCIAS

1. From the Global Strategy for Asthma Management and Prevention. Global Initiative for Asthma (GINA), 2012. Available from: www.ginasthma.org.
2. Position Paper 1 Primary care and chronic lung disease. *International Primary Care Respiratory Group*, 2913. <http://www.theipcr.org>, accessed May 20, 2013.
3. Holgate S, Bisgaard H, Bjermer L, Haahtela T, Haughney J, Horne R, et al. The Brussels Declaration: the need for change in asthma management. *Eur Respir J* 2008; **32**:1433-1442.
4. Asthma. *The International Union against Tuberculosis and Lung Diseases*. <http://theunion.org>, accessed May 20, 2013.
5. Global Asthma Report 2011. Paris, France: *The International Union Against Tuberculosis and Lung Disease*, 2011.
6. Improving the care of adults with difficult to manage asthma: a practical guide for primary healthcare professionals. Desktop Helper. *International Primary Care Respiratory Group*, 2012. <http://www.theipcr.org>, accessed May 20, 2013

SEÇÃO D - Prevenção e controle da asma

8

POLÍTICAS E ESTRATÉGIAS PARA REDUZIR OS FATORES DE RISCO DE ASMA

Gary W.K. Wong
Chinese University of Hong Kong
China

Existem muitos fatores que sabidamente desencadeiam exacerbações de asma, porém, sabe-se muito menos sobre os fatores que podem causar a asma. Embora os fatores genéticos provavelmente sejam importantes no desenvolvimento da asma, o rápido aumento da doença com a urbanização aponta claramente para a importância de fatores ambientais em sua patogênese. Os fatores que podem contribuir para a morbidade da asma são poluição do ar intradomiciliar e externa, exposição à fumaça de cigarro, ambiente escolar e exposição a produtos tóxicos. A implementação eficiente de políticas públicas relacionadas reduz a morbidade e minimiza o custo social do controle da asma.

POLUIÇÃO ATMOSFÉRICA E ASMA

A poluição externa é gerada principalmente pela queima de combustíveis de biomassa e emissões de veículos automotores. Sabe-se que o aumento dos níveis de diferentes poluentes atmosféricos induz a inflamação das vias aéreas em pacientes com asma, resultando em estreitamento dessas vias, deterioração da função pulmonar, crises de asma, hospitalização e até mortes. Como não há delimitação dos níveis ditos seguros, devem-se evitar esforços para tentar reduzir os níveis ao mínimo possível (Tabela 1). A poluição veicular (Figura 1) é

MENSAGENS IMPORTANTES

- Sabe-se que uma ampla variedade de fatores precipita crises de asma em indivíduos afetados, e muitos desses fatores podem ser controlados pela implementação de políticas públicas eficientes.
- As políticas públicas de controle de poluição atmosférica intradomiciliar e externa podem reduzir a morbidade e até a mortalidade
- A queima de biomassa é um importante fator que afeta a saúde respiratória e a morbidade da asma, especialmente em países em desenvolvimento
- As políticas públicas de controle ambiental da exposição à fumaça de cigarro reduzem a morbidade da asma

cada vez mais importante nos países desenvolvidos e em desenvolvimento. As pesquisas demonstraram que as crianças que vivem perto de vias expressas têm maior risco de desenvolver asma. Como as crianças passam a maior parte do tempo nas escolas durante o dia na Califórnia, as escolas não podem ser construídas a menos de 150 metros das vias expressas. As políticas públicas para reduzir as emissões de usinas e de controle dos veículos a diesel podem reduzir significativamente a poluição atmosférica. É importante estabelecer e adotar diretrizes de qualidade do ar para auxiliar a definição de metas nacionais de redução dos níveis de poluentes atmosféricos em benefício dos pacientes com asma e outras doenças respiratórias.



Figura 1 A poluição do trânsito afeta todas as idades

POLUIÇÃO DO AR INTRADOMICILIAR

A exposição à fumaça de cigarro ambiente (FCA) e às emissões provenientes da queima de combustíveis de biomassa em residências mal ventiladas são as principais causas de poluição intradomiciliar (Figura 2). A exposição relacionada com o uso de combustíveis de biomassa tem sido associada a infecções do trato respiratório inferior em crianças, sintomas de asma em crianças e adultos, bem como à menor função pulmonar em adultos expostos. A pesquisa também mostrou que o aprimoramento do design de estufas de biomassa pode reduzir a poluição intradomiciliar, levando à melhora da função pulmonar. As crianças e fetos têm maior risco de efeitos adversos da exposição à FCA. As políticas públicas para reduzir o tabagismo passivo em áreas públicas onde há crianças são importantes para reduzir as influências prejudiciais, especialmente em pacientes com asma. A falta de ventilação e saneamento em residências ou escolas pode resultar em níveis excessivamente altos de alérgenos (como fungos intradomiciliares) que podem precipitar crises de asma em indivíduos suscetíveis. As políticas públicas que regem os códigos de construção civil e os níveis de saneamento também são importantes para esses indivíduos.

ASMA RELACIONADA AO TRABALHO

Os trabalhadores em uma ampla gama de ocupações e setores têm maior risco de desenvolver asma, entre eles panificadoras, silvicultura, indústria têxtil, borracha, substâncias químicas e produção de energia elétrica. Devido à natureza do trabalho, a exposição a diferentes irritantes, alérgenos ou substâncias químicas resulta em inflamação das vias aéreas e asma. As políticas públicas que estabelecem padrões para reduzir a exposição a ocupações ou setores correlatos são de suma importância na prevenção

TABELA 1

Padrões europeus da qualidade do ar*		
Poluente	Concentração ($\mu\text{g}/\text{m}^3$)	Período médio
Artigos de excelência (PM _{2.5})	25	1 ano
Dióxido de enxofre (SO ₂)	350	1 hora
	125	24 horas
Dióxido de nitrogênio (NO ₂)	200	1 hora
	40	1 ano
PM ₁₀	50	24 horas
	40	1 ano
Monóxido de carbono (CO)	10	Média diária máxima de 8 horas
Ozônio	120	Média diária máxima de 8 horas

* Da European Commission Ambient Air Quality Standards. <http://ec.europa.eu/environment/air/quality/standards.htm>, acessada em 20 de maio de 2013.



Figura 2 Fontes de poluição intradomiciliar.

primária e secundária da asma relacionada ao trabalho.

PRINCIPAIS REFERÊNCIAS

1. Kelly FJ, Fussell JC. Air pollution and airway disease. *Clin Exp Allergy* 2011;41:1059-1071.
2. European Commission Ambient Air Quality Standards. <http://ec.europa.eu/environment/air/quality/standards.htm>, accessed May 20,
3. Pietinalho A, Pelkonen A, Ryttilä P. Linkage between smoking and asthma. *Allergy* 2009;64:1722-1727.
4. Moscato G, Pala G, Barnig C, De Blay F, Del Giacco SR, Folletti I, et al. EAACI consensus statement for investigation of work-related asthma in non-specialized centres. *Allergy* 2012;67:491-501.

9

CONTROLE DO TABAGISMO E ASMA

Neil C. Thomson
University of Glasgow
Reino Unido

ASMA E EFEITOS ADVERSOS DO TABAGISMO

As taxas de prevalência de tabagismo ativo em adolescentes e adultos com asma são semelhantes às da população geral (Figura 1) A exposição ao tabagismo passivo e ativo tem impacto nocivo considerável sobre a saúde de pessoas com asma. O tabagismo materno, durante e após a gravidez, aumenta o risco de asma entre as crianças. Em adolescentes e adultos, a exposição passiva ao tabagismo também é associada a desenvolvimento de asma. Em crianças e adultos com asma, a exposição ao tabagismo passivo é associada a desfechos clínicos piores (Tabela 1) e a maiores custos de assistência médica.

Fumantes com asma têm pior controle da asma, pior qualidade de vida, exacerbações e internações hospitalares mais frequentes, além de declínio acelerado da função pulmonar com relação aos que nunca fumaram (Figura 2). Além disso, o tabagismo ativo está associado à redução da resposta terapêutica aos corticosteroides, o que pode contribuir para os efeitos adversos do tabagismo na asma.

CONTROLE DO TABAGISMO

A Convenção-Quadro para o Controle do Tabaco da Organização Mundial da Saúde (OMS) está sen-

MENSAGENS IMPORTANTES

- As taxas de prevalência de tabagismo ativo em adolescentes e adultos com asma são semelhantes às da população geral
- O tabagismo ativo e a exposição passiva são fatores de risco de desenvolvimento de asma e estão associados ao controle inadequado da doença, exacerbações, internações hospitalares e ao declínio acelerado da função pulmonar
- O controle do tabagismo é uma grande oportunidade de prevenir e melhorar os resultados do atendimento de saúde na asma
- A cessação do tabagismo é um objetivo importante da conduta para fumantes com asma e pais de crianças com asma
- A legislação de controle do tabagismo em locais públicos melhora o controle da asma em crianças e adultos

do implementada em todo o mundo para melhorar os resultados de saúde da população geral. O controle do tabagismo na sociedade é uma grande oportunidade para evitar a asma e melhorar o controle dos sintomas, por meio da redução da exposição à fumaça de cigarro, seja ativa ou passiva. Um componente essencial da iniciativa da OMS envolve a implementação da política "MPOWER" de controle do tabagismo (Tabela 2), e algumas dessas medidas comprovadamente tiveram impacto positivo nos desfechos de saúde na asma.

PROTEGER AS PESSOAS COM ASMA DA FUMAÇA DO TABACO
A cessação do tabagismo dos pais

é fundamental para reduzir o risco de desenvolvimento de asma. A prevenção da exposição ao tabagismo passivo deve começar antes de a criança nascer e perdurar por toda a infância. Os programas de cessação do tabagismo para pais de crianças com asma podem reduzir a carga de eventos de emergência devido à exposição passiva, embora o benefício de intervenções extensas destinadas a reduzir as taxas de tabagismo sobre os resultados da asma ainda não esteja estabelecido. A redução do tabagismo materno antes da concepção ou no início da gravidez pode ter o maior efeito na prevenção do desenvolvimento da doença. A legislação de controle do tabagismo em locais públicos re-

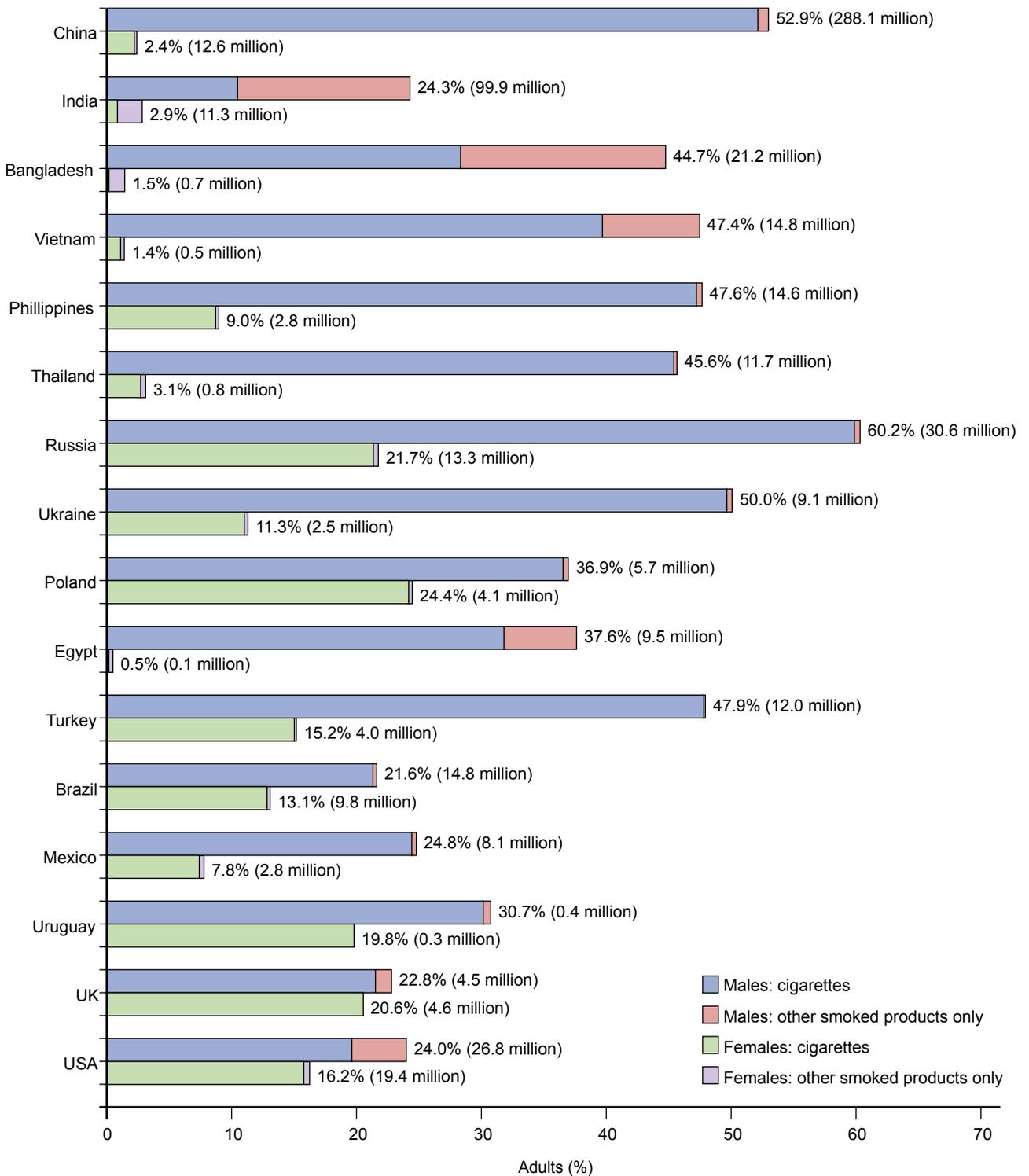


Figura 1 Proporção de adultos com 15 anos ou mais que atualmente fumam cigarros e outros produtos do tabaco e número de fumantes atuais (em milhões) por sexo no Reino Unido, EUA e em 14 países da GATS (GATS - Global Adult Tobacco Survey [Pesquisa global de tabagismo em adultos]). (Reimpresso de *The Lancet*, 380, Giovino GA, Mirza SA, Samet JM, et al, *Tobacco use in 3 billion individuals from 16 countries: an analysis of nationally representative cross-sectional household surveys*, 668-679, Copyright 2012, com permissão de Elsevier.)

TABELA 1

A exposição ao fumo passivo está associada ao aumento do uso do sistema de saúde em adultos com asma não grave*

	Sem exposição passiva ao cigarro (n = 252)	Exposição passiva ao cigarro (n = 108)	Razão de chances (IC de 95%)	valor de p
Internação em unidade de terapia intensiva	11 (4.4%)	19 (17.6%)	4.7 (2.2 to 10.5)	<0.001
Noite no hospital	69 (27.1%)	40 (37.7%)	1.6 (1.0 to 2.6)	0.04
Visita ao atendimento de urgência devido à asma	51 (20.0%)	32 (30.2%)	1.8 (1.0 to 2.9)	0.03
Ventilação assistida	5 (2.0%)	11 (10.4%)	5.8 (2.1 to 18.9)	<0.001
Visita ao pronto-socorro por problemas respiratórios	31 (12.2%)	26 (23.9%)	2.3 (1.3 to 4.0)	0.006

* Reproduzido de Comhair SA, Gaston BM, Ricci KS, et al. *Detrimental Effects of Environmental Tobacco Smoke in Relation to Asthma Severity. PLoS ONE 2011;6:e18574.*

Todos os dados são apresentados como Número (%).

sulta em melhoras do controle dos sintomas em adultos com asma e na taxa de internação hospitalar por asma aguda em crianças (Figura 3).

OFERECER AJUDA PARA PARAR DE FUMAR A PESSOAS COM ASMA

A cessação do tabagismo é um objetivo importante da conduta para fumantes com asma. Um pequeno número de estudos examinou o papel da cessação do tabagismo sobre os desfechos de asma e relatou melhora dos sintomas e da função pulmonar nas pessoas que conseguiram parar de fumar. Além disso, ex-fumantes com asma têm melhor controle da doença do que fumantes com asma. Apesar dos efeitos adversos conhecidos do tabagismo ativo sobre a asma, a probabilidade de esse grupo receber aconselhamento médico e farmacoterapia para parar de fumar não é maior do que a da população geral de fumantes.

EXEMPLO DA POLÍTICA MPOWER DA OMS SOBRE O CONTROLE DO TABAGISMO NA PRÁTICA

Uma campanha abrangente de controle do tabagismo em um país de

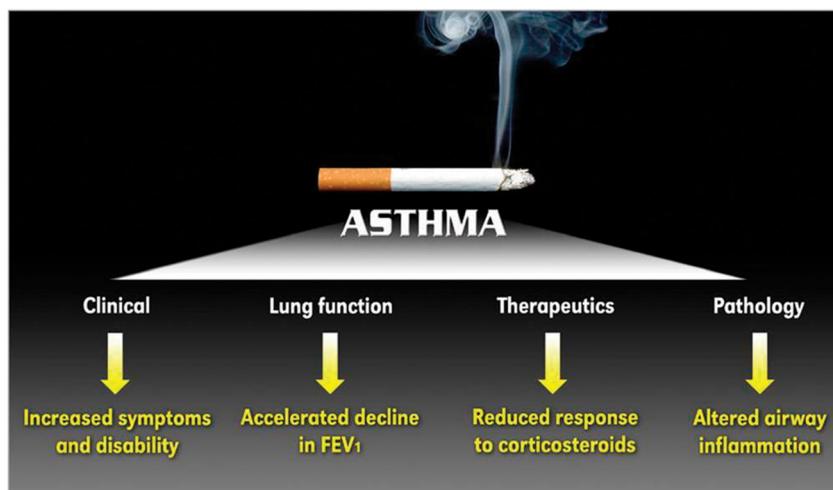


Figura 2 Interação do tabagismo ativo e da asma. (Reproduzido de Thomson N, Chaudhuri R, Livingston E. *Active cigarette smoking and asthma. Clin Exp Allergy 2003;33:1471-1475 com permissão de John Wiley and Sons, Inc.*)

TABELA 2

Política MPOWER da OMS para controle do tabagismo

- **M**onitorar o uso de tabaco e políticas de prevenção
- **P**roteger as pessoas da fumaça do cigarro
- **O**ferecer ajuda para parar de fumar
- **W**arn (alertar) sobre os perigos do cigarro
- **E**xecutar proibições à publicidade, promoção e patrocínio do tabaco
- **R**aise (elevar) os impostos sobre o cigarro

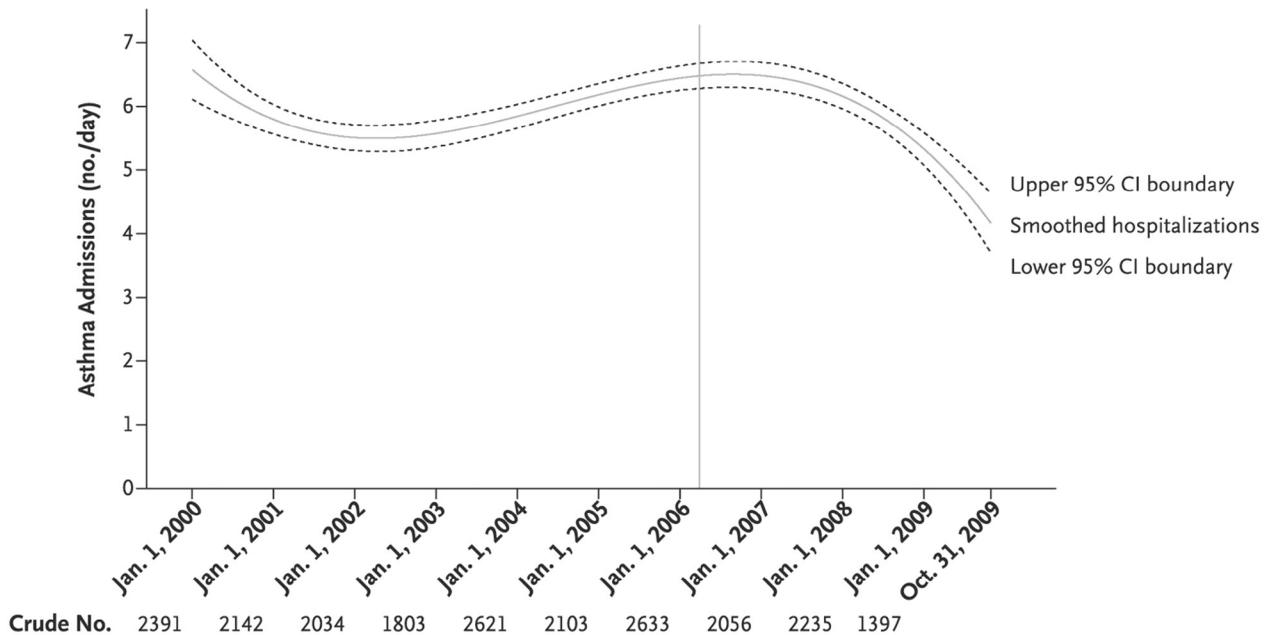


Figura 3 Internações hospitalares diárias por asma em crianças entre janeiro de 2000 e outubro de 2009. A proibição de fumar em locais públicos teve início em 2006 na Escócia. (De *N Engl J Med*, Mackay D, Haw S, Ayres JG, et al. *Smoke-free legislation and hospitalizations for childhood asthma*, 363, 1139-45 Copyright © 2010 Massachusetts Medical Society. Reimpresso com permissão de Massachusetts Medical Society.)

baixa a média renda (Uruguai) que incluiu ações como proibição da publicidade de cigarros, proibição de fumar em todos os espaços públicos fechados, aumento de impostos e legislação que exige advertências de saúde nas embalagens de cigarro resultaram em redução substancial de seu uso. A implementação de políticas semelhantes deve resultar em saúde melhor para a população geral, bem como para as pessoas com asma ou com risco de desenvolver asma.

PRINCIPAIS REFERÊNCIAS

1. Thomson NC. The role of environmental tobacco smoke in the origins and progression of asthma. *Curr Allergy Asthma Rep* 2007;7:303-309.
2. Comhair SA, Gaston BM, Ricci KS, Hammel J, Dweik RA, Teague WG, et al. Detrimental Effects of Environmental Tobacco Smoke in Relation to Asthma Severity. *PLoS ONE* 2011;6:e18574.
3. Thomson N, Chaudhuri R. Asthma in smokers: challenges and opportunities. *Curr Opin Pulm Med* 2009;15:39-45.
4. WHO report on the global tobacco epidemic 2011: warning about the dangers of tobacco. Geneva: WHO Press, 2011.
5. Menzies D, Nair A, Williamson PA, Schembri S, Al-Khairalla MZ, Barnes M, et al. Respiratory symptoms, pulmonary function, and markers of inflammation among bar workers before and after a legislative ban on smoking in public places. *JAMA* 2006;296:1742-1748.
6. Mackay D, Haw S, Ayres JG, Fischbacher C, Pell JP. Smoke-free Legislation and Hospitalizations for Childhood Asthma. *N Eng J Med* 2010;363:1139-1145.
7. Giovino GA, Mirza SA, Samet JM, Gupta PC, Jarvis MJ, Bhala N, et al. Tobacco use in 3 billion individuals from 16 countries: an analysis of nationally representative cross-sectional household surveys. *Lancet* 2012;380:668-679.
8. Thomson N, Chaudhuri R, Livingston E. Active cigarette smoking and asthma. *Clin Exp Allergy* 2003;33:1471-1475.
9. To T, Stanojevic S, Moores G, Gershon A, Bateman E, Cruz A, et al. Global asthma prevalence in adults: findings from the cross-sectional world health survey. *BMC Public Health* 2012;12:204.
10. Thomson NC, Chaudhuri R, Heaney LG, Bucknall C, Niven RM, Brightling CE, et al. Clinical outcomes and inflammatory biomarkers in current smokers and exsmokers with severe asthma. *J Allergy Clin Immunol* 2013;131:1008-1016.
11. Spears M, Cameron E, Chaudhuri R, Thomson NC. Challenges of treating asthma in people who smoke. *Expert Rev Clin Immunol* 2010;6:257-268.

10

IMPLEMENTAÇÃO DE ESTILO DE VIDA SAUDÁVEL E ASMA

*Luis Delgado**Renata Barros**André Moreira**University of Porto, Portugal*

Um corpo sólido de literatura mostra associação positiva entre o aumento da incidência e da prevalência de doenças atópicas, inclusive asma, e o estilo de vida ocidental. Isso parece ser mais notório depois da Segunda Guerra Mundial e pode ter atingido um patamar recentemente. As explicações para essa associação foram postuladas e as mais constantes incluem a diminuição da exposição microbiana ao longo da vida. Com o maior saneamento e higiene, a redução ou ausência progressiva de exposição a uma ampla gama da microbiota prejudica os mecanismos de regulação imunológica, aumentando a chance de disfunção imunológica. Isso se compara ao aumento de várias doenças crônicas não transmissíveis, por exemplo, asma e doenças alérgicas, diabetes e transtornos autoimunes, metabólicos (obesidade e diabetes tipo 2), câncer e doenças cardiovasculares – todas compartilhando disfunções imunorregulatórias subjacentes e inflamação crônica subclínica de baixo grau (Figura 1).

No entanto, parece improvável que a causa da epidemia de alergia dependa de apenas um fator importante. Deve ser multifatorial e incluir contribuições de mecanismos epigenéticos – a interação maleável de um fundo genético com fatores

MENSAGENS IMPORTANTES

- O aumento da incidência e da prevalência de asma é multifatorial e inclui mecanismos epigenéticos e estilo de vida: mudanças na dieta tradicional, inatividade física e estresse
- A asma foi associada à atividade física reduzida, mas também aos exercícios de alta intensidade prolongada, como se verifica nos atletas. Como os benefícios do exercício aeróbico regular de intensidade moderada têm sido demonstrados na asma alérgica, não há razão para desestimular exercícios regulares nas pessoas com asma e doença controlada
- O aumento da obesidade, conhecido fator de risco de doenças metabólicas e cardiovasculares, também aumenta o risco de asma incidente e de fenótipo de asma de difícil controle.
- A adesão à dieta do Mediterrâneo associa-se a melhor controle da asma em adultos e, durante a gravidez, diminui o risco de sintomas de asma na prole. Recomenda-se ter uma dieta equilibrada e saudável para o controle do peso e a saúde geral e como parte de um plano multidisciplinar de conduta na asma

ambientais variáveis (microbiota, nutrientes, alérgenos, poluentes) – e fatores do estilo de vida, mudança da dieta tradicional, inatividade física e estresse.

A dieta e a atividade física influenciam conjunta e separadamente a saúde. Embora os efeitos da dieta e da atividade física sobre a saúde geralmente interajam, em especial com relação à obesidade, existem benefícios adicionais para a saúde, decorrentes da atividade física independentemente da nutrição e da

dieta, além de fatores nutricionais significativos que não estão relacionados com a obesidade.

ATIVIDADE FÍSICA E ASMA

A atividade física é um meio básico para melhorar a saúde física e mental do indivíduo. A relação entre atividade física e asma parece um paradoxo. A atividade física pesada foi relacionada com a ocorrência e exacerbação da asma. Nos atletas de elite, a asma é diagnosticada com mais frequência do que na

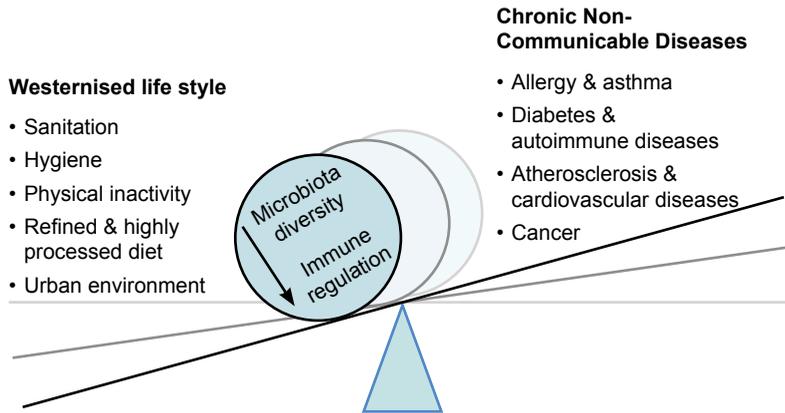


Figura 1 Aumento da prevalência de doenças crônicas não transmissíveis (inclusive alergia e asma) com a ocidentalização do estilo de vida. A exposição reduzida a um microbioma distinto e à inatividade física pode prejudicar os mecanismos de regulação imunológica, aumentando a chance de disfunção imune.

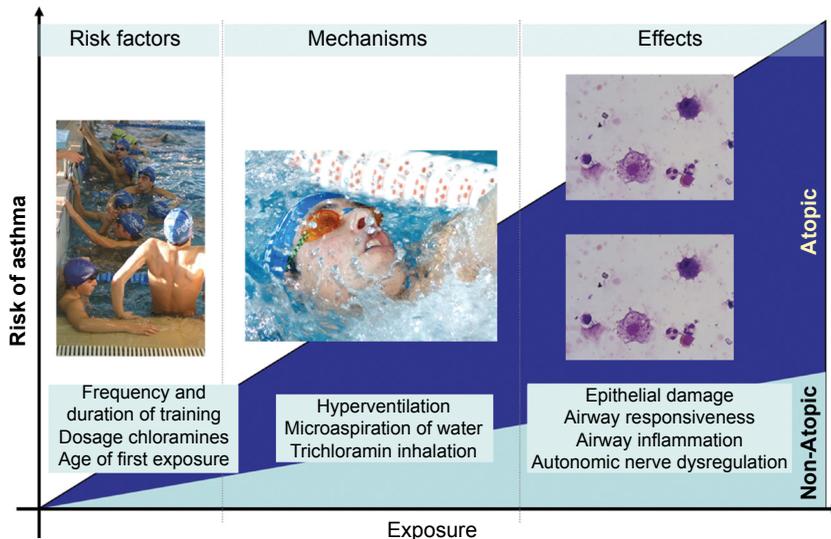


Figura 2 Exercício e asma. A relação entre exercício e asma parece paradoxal. A asma foi associada à atividade física reduzida, mas também aos exercícios de alta intensidade a longo prazo, como se verifica nos atletas de elite e na natação competitiva. Assim sendo, com respeito ao exercício, “menos é mais”: o melhor modo para aumentar os níveis de atividade é fazer exercícios de intensidade moderada por mais tempo e menos atividades de alta intensidade. (Reproduzido de Haahntela T, Malmberg P, Moreira A. Mechanisms of asthma in Olympic athletes--practical implications. *Allergy* 2008;63:685-94, com permissão de Wiley-Blackwell.)

população geral. Isso tem sido atribuído à inflamação das vias aéreas e ao aumento da responsividade brônquica induzida por exercícios de alta intensidade a longo prazo, como corrida de longa distância ou natação competitiva (Figura 2). O exercício também é um poderoso

gatilho dos sintomas da asma e pode fazer com que as pessoas com asma evitem atividades com consequências nocivas ao seu bem-estar físico e social. Contudo, a atividade física reduzida também foi associada ao aumento da prevalência de asma e sugeriu-se que a atividade

física regular e moderada evita o progresso da doença.

O treinamento físico pode reduzir a falta de ar e os sintomas de asma, devido ao fortalecimento dos músculos respiratórios e à diminuição da frequência ventilatória durante o exercício. Embora os programas de treinamento na asma não tenham melhorado a função pulmonar em estudos controlados, foram demonstrados efeitos positivos sobre a inflamação alérgica (Figura 3). Os benefícios do exercício aeróbico moderadamente intenso também foram demonstrados em modelos experimentais de asma alérgica, com atenuação das respostas inflamatórias mediadas por Th2 no pulmão.

OBESIDADE E EPIDEMIA DE ASMA

A prevalência da obesidade é o modo mais fácil de avaliar mudanças na dieta e na atividade física. De acordo com os dados mais recentes, a obesidade e o sobrepeso atingiram proporções de epidemia nos países ocidentalizados. Na Europa, a prevalência da obesidade cresceu três vezes ou mais nos anos 80, mesmo nos países com baixas taxas tradicionalmente, e nos Estados Unidos, os indivíduos obesos ou com sobrepeso representam mais de dois terços dos adultos. A relevância da obesidade como fator de risco de doenças, inclusive diabetes tipo 2, hipertensão e aterosclerose, é reconhecida há muito tempo. Na última década, evidências crescentes mostram que a obesidade aumenta o risco de asma incidente e altera seu curso na direção de um fenótipo de controle mais difícil.

Metanálises recentes constataram que sobrepeso e obesidade estão associados ao aumento de chances de asma incidente de modo dependente da dose, e que o ganho de peso necessário para se tornar obeso quase duplica as chances

de asma incidente. A relação entre obesidade e asma tem sido tradicionalmente explicada tanto pelas vias inflamatórias quanto mecânicas (Figura 4). Tomadas em conjunto, essas observações corroboram a recomendação de controle de peso e combate à obesidade como parte de um plano de conduta na asma.

PADRÕES DE DIETA E ASMA

A notável variação da prevalência de asma entre países ou regiões geograficamente adjacentes sugere que os fatores ambientais são determinantes tanto da prevalência quanto da gravidade da asma. As alterações acentuadas dos padrões dietéticos nas últimas décadas, por exemplo, consumo de micronutrientes antioxidantes de frutas e vegetais e as alterações do perfil de ácidos graxos podem explicar algumas dessas variações.

Vários estudos epidemiológicos têm relatado associações benéficas da maior ingestão de nutrientes que podem ser relevantes para mecanismos redox e de imunomodulação, como vitaminas A, D e E, selênio, magnésio, zinco e ácidos graxos poli-insaturados n-3 (AGPI), também encontrados nas fontes de alimento desses micronutrientes, como frutas frescas, vegetais, frutas oleaginosas e peixe gordo. No entanto, as intervenções com suplementação de nutrientes simples na asma foram decepcionantes e, atualmente, não há evidências que apoiem seu uso. A exposição dietética deve ser considerada como um todo para entender os possíveis efeitos sinérgicos entre nutrientes dos alimentos e padrões dietéticos específicos.

A dieta do Mediterrâneo, modelo cultural bem reconhecido como alimentação saudável, tem sido associada à baixa incidência de mortalidade e morbidade por doenças crônicas em populações mediterrâneas, em comparação com os EUA

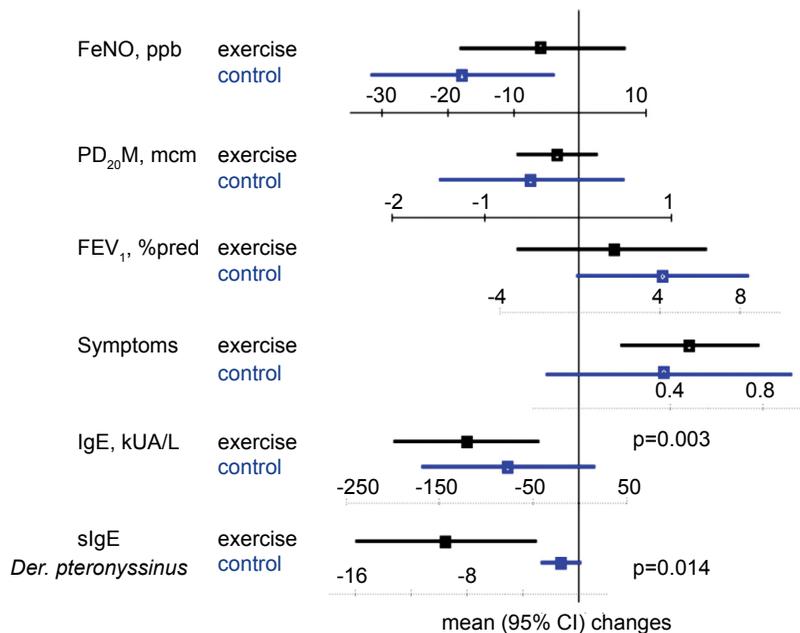


Figura 3 Atividade física e asma. Um estudo randomizado controlado mostrou que o envolvimento de crianças com asma em treinamento físico não piora a inflamação alérgica ou os desfechos de asma e sugere um possível efeito positivo sobre a alergia mediada por IgE. (Dados de Moreira A, Delgado L, Haahtela T, et al. Physical training does not increase allergic inflammation in asthmatic children. Eur Respir J 2008;32:1570-5.)

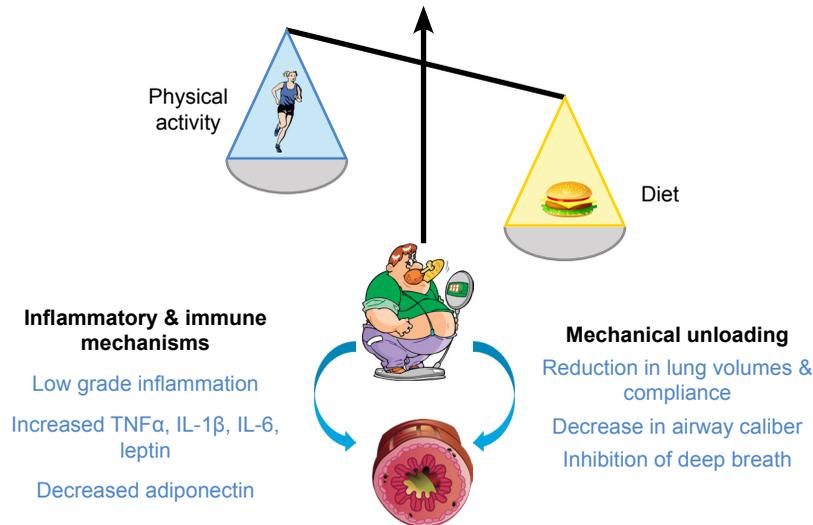


Figura 4 Ligação obesidade-asma. A obesidade é produto de mudanças de dieta e atividade física no estilo de vida. Os mediadores inflamatórios produzidos pelo tecido adiposo modulam as respostas imunes no pulmão, enquanto a inflamação crônica de baixo grau dos obesos influencia a suscetibilidade à obstrução das vias aéreas. Experimentos em animais sugerem que tanto o aumento da leptina sérica quanto a diminuição da adiponectina sérica observados na obesidade podem exacerbar a inflamação das vias aéreas. A obesidade também ocasiona redução dos volumes pulmonares, de sua complacência e do diâmetro das vias aéreas periféricas, bem como um aumento da responsividade das vias aéreas, alterações no volume sanguíneo do pulmão e um descompasso entre ventilação e perfusão.

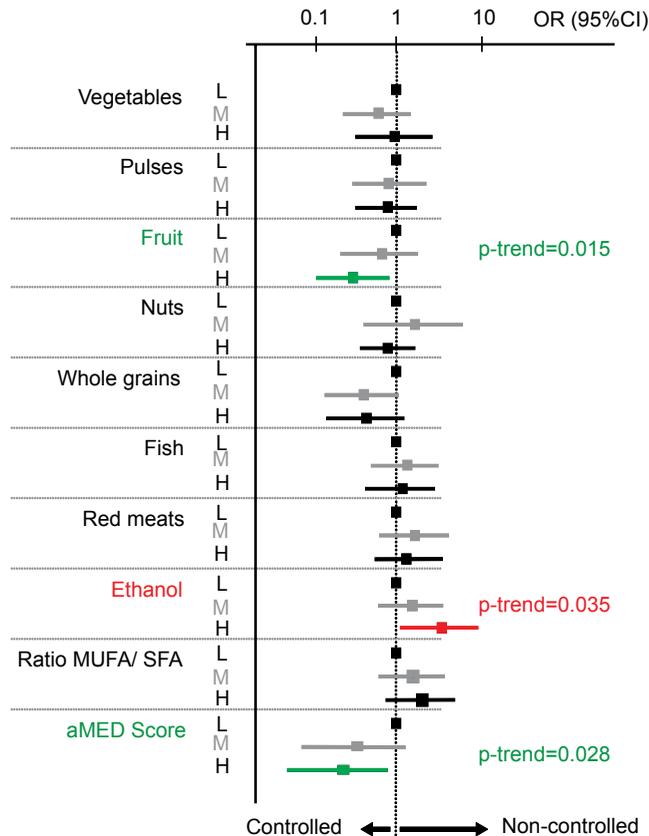


Figura 5 Ligação benéfica entre o padrão da dieta do Mediterrâneo e asma no adulto. AGMI - ácidos graxos monoinsaturados; AGS - ácidos graxos saturados. Razões de chances entre dieta do Mediterrâneo e controle da asma. Os resultados sugerem que a alta adesão (A) à dieta do Mediterrâneo (Escore aMED) e seus alimentos típicos, como frutas frescas e oleaginosas, reduz a gravidade da asma nos adultos. (Reproduzido de Barros R, Moreira A, Fonseca J, Adherence to the Mediterranean diet and fresh fruit intake are associated with improved asthma control. *Allergy* 2008;63:917-23, com permissão de Wiley-Blackwell.)

ou o norte da Europa. Um gradiente norte-sul semelhante foi observado na asma, sendo que alguns países como a Grécia ou a Albânia apresentaram a menor prevalência. A adesão à dieta do Mediterrâneo e a ingestão de frutas frescas aumentaram a probabilidade de controle da asma (definido por sintomas, função pulmonar e inflamação das vias aéreas), enquanto o aumento do consumo de etanol elevou o risco de asma não controlada (Figura 5). A maior ingestão de frutas oleaginosas foi associada à melhor função pulmonar e adicionalmente, a ingestão de AGPI n-3, ou seja, áci-

do alfa-linolênico, também foi associada ao bom controle da asma. Outros fatores do estilo de vida tradicional do Mediterrâneo, ligados à agricultura em pequena escala de frutas, vegetais e exposição ao sol, também podem desempenhar um papel. A exposição reduzida à microbiota do solo de ambiente urbano foi cunhada como um grande facilitador da “epidemia de alergia”, enquanto o consumo de vegetais autoproduzidos pode proteger contra doenças atópicas.

A adesão à dieta do Mediterrâneo pode, portanto, refletir maior exposição a saprófitos imunomodu-



ladores do solo, que dá proteção contra a asma grave.

PRINCIPAIS REFERÊNCIAS

1. Hanski I, von Hertzen L, Fyhrquist N, Koskinen K, Torppa K, Laatikainen T, et al. Environmental biodiversity, human microbiota, and allergy are interrelated. *Proc Natl Acad Sci U S A* 2012;109:8334-8339.
2. Prescott SL. Early-life environmental determinants of allergic diseases and the wider pandemic of inflammatory noncommunicable diseases. *J Allergy Clin Immunol* 2013;131:23-30.
3. Haahela T, Malmberg P, Moreira A. Mechanisms of asthma in Olympic athletes--practical implications. *Allergy* 2008;63:685-694.
4. Silva AC, Vieira RP, Nisiyama M, Santos AB, Perini A, Mauad T, et al. Exercise inhibits allergic lung inflammation. *Int J Sports Med* 2012;33:402-409.
5. Moreira A, Delgado L, Haahela T, Fonseca J, Moreira P, Lopes C et al. Physical training does not increase allergic inflammation in asthmatic children. *Eur Respir J* 2008;32:1570-1575.
6. Barros R, Moreira A, Fonseca J, de Oliveira JF, Delgado L, Castel-Branco MG, et al. Adherence to the Mediterranean diet and fresh fruit intake are associated with improved asthma control. *Allergy* 2008;63:917-923.

11

INTERVENÇÕES INDIVIDUAIS PARA PREVENÇÃO E CONTROLE DA ASMA

Philippe Eigenmann
Children's University Hospital
Genebra, Suíça

A asma é uma doença crônica, às vezes vitalícia, que requer adesão ideal ao melhor tratamento da asma. Para otimizar a conduta em pacientes com asma, a prevenção e o controle individual devem estar entre as prioridades dos profissionais de saúde (Figura 1).

A prevenção da asma concentra-se principalmente nas intervenções nutricionais e ambientais.

- **A prevenção primária** abrange medidas que evitam a ocorrência de asma, sobretudo em indivíduos com maior suscetibilidade para desenvolver a doença. Os estudos de intervenção concentraram-se principalmente em dietas que evitam alimentos alergênicos durante a gestação e amamentação, assim como na introdução tardia de alimentos sólidos e/ou alergênicos na dieta do bebê. No geral, essas medidas foram comprovadamente ineficazes na maior parte dos grupos de pacientes. Da mesma forma, as intervenções que levam à redução de cargas alergênicas no meio ambiente (por exemplo, medidas contra ácaros) de crianças com risco de asma foram comprovadamente ineficazes.
- **A prevenção secundária** abrange medidas que evitam a progressão da doença. Poucas intervenções tiveram êxito em alguns estudos.

MENSAGENS IMPORTANTES

- As medidas individuais de prevenção e controle da asma devem estar entre as prioridades dos profissionais de saúde
- A conduta ideal deve envolver uma rede de atendimento na qual o paciente envolvido tem papel fundamental
- Muito poucas intervenções foram comprovadamente eficazes para prevenção da asma
- Os planos de controle de asma personalizados devem ser fortalecidos

Um grande estudo multicêntrico de intervenção que testou 18 meses de tratamento oral com anti-histamínico (cetirizina) mostrou efeito preventivo do desenvolvimento da asma em crianças com eczema atópico já sensibilizadas para ácaros da poeira ou pólen de gramíneas. Um estudo menor com cromoglicato oral demonstrou o mesmo efeito. A progressão da rinite alérgica por pólen de gramíneas para a asma alérgica foi evitada em parte em um grupo de crianças submetidas à imunoterapia subcutânea específica ao alérgeno. Esse efeito tem durado até 10 anos após a imunoterapia.

- **A prevenção terciária** concentra-se principalmente na conduta terapêutica ideal para a doença e é apresentada em outra parte deste Atlas Global.

O controle da asma no âmbito individual é basicamente relacionado com a transferência das diretrizes terapêuticas mais recentes para a vida diária do paciente.

O controle da asma em crianças está intimamente ligado ao ambiente social. Os profissionais de creches e escolas precisam estar alertas quanto aos desencadeantes da asma (por exemplo, exposição a animais de estimação) e adaptar atividades visando evitá-los. Além dos pais, os adultos responsáveis pela criança precisam ser instruídos a reconhecer os primeiros sinais de asma e a como tratar uma crise de asma.

O controle da asma em adolescentes e adultos baseia-se na responsabilidade do indivíduo de evitar possíveis fatores desencadeantes e de tratar os primeiros sintomas da

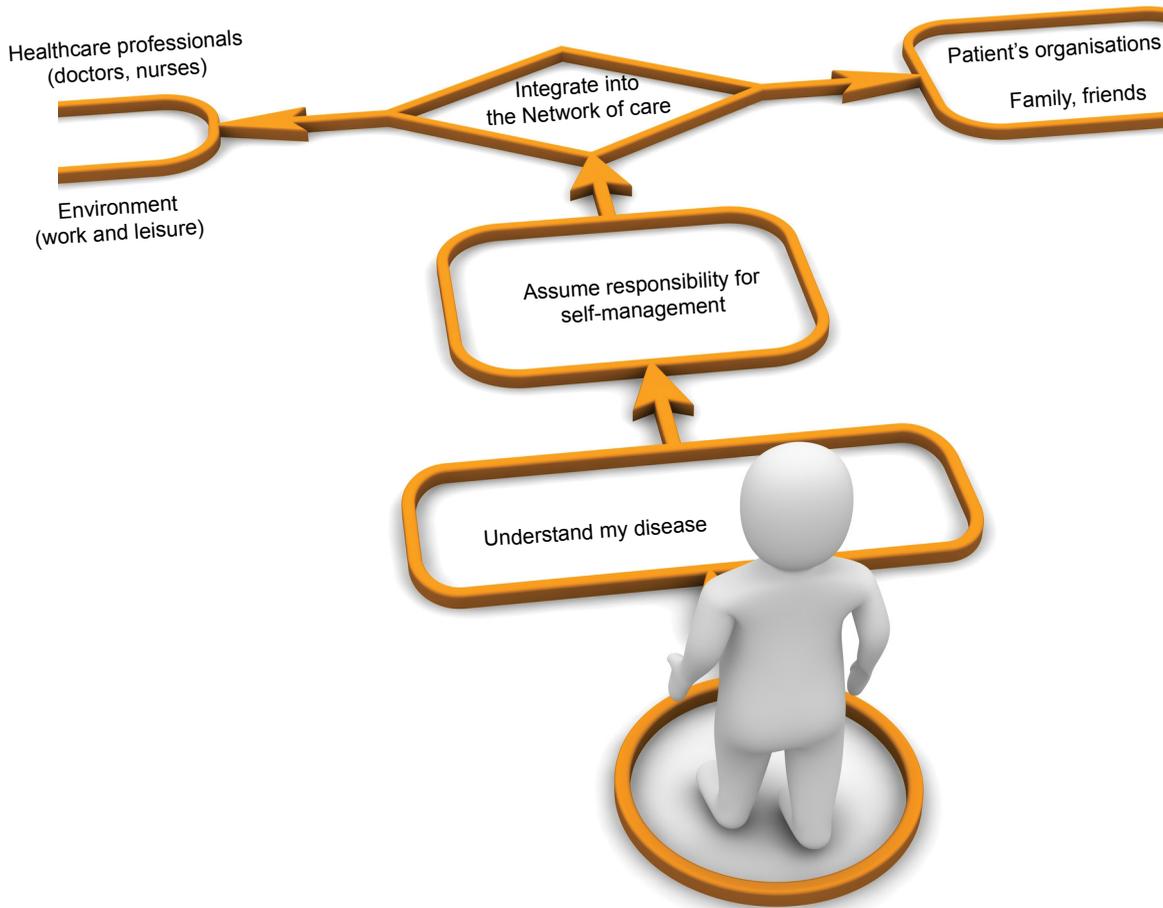


Figura 1 Passos essenciais na direção de um plano individualizado de tratamento de asma.

asma. A medição do pico de fluxo expiratório pode ajudar o paciente a avaliar o grau de obstrução pulmonar e a instituir o “tratamento de emergência” inicial. A medição do óxido nítrico no consultório médico pode fornecer orientação para avaliar o controle da doença.

Em conclusão, a prevenção da asma sempre precisará de supervisão médica, mas o atendimento ideal também precisa envolver uma rede de cuidados, na qual o paciente bem instruído e envolvido desempenhe um papel fundamental.

PRINCIPAIS REFERÊNCIAS

1. Maas T, Kaper J, Sheikh A, Knotnerus JA, Wesseling G, Dompeling E, et al. Mono and multifaceted inhalant and/or food allergen reduction interventions for preventing asthma in children at high risk of developing asthma. *Cochrane Database Syst Rev* 2009;(3):CD006480.
2. Allergic factors associated with the development of asthma and the influence of cetirizine in a double-blind, randomised, placebo-controlled trial: first results of ETAC. Early Treatment of the Atopic Child. *Pediatr Allergy Immunol* 1998;9:116-124.
3. Iikura Y, Naspitz CK, Mikawa H, Talaricoficho S, Baba M, Sole D, et al. Prevention of asthma by ketotifen in infants with atopic dermatitis. *Ann Allergy* 1992;68:233-236.
4. Jacobsen L, Niggemann B, Dreborg S, Ferdousi HA, Halken S, Høst A, et al. Specific immunotherapy has long-term preventive effect of seasonal and perennial asthma: 10-year follow-up on the PAT study. *Allergy* 2007;62:943-948.
5. Gupta S, Wan FT, Hall SE, Straus SE. An asthma action plan created by physician, educator and patient online collaboration with usability and visual design optimization. *Respiration* 2012;84:406-415.
6. Sleath BL, Carpenter DM, Sayner R, Ayala GX, Williams D, Davis S, et al. Child and caregiver involvement and shared decision-making during asthma pediatric visits. *J Asthma* 2011;48:1022-1031.

12

O PAPEL DO ATENDIMENTO PRIMÁRIO NA PREVENÇÃO E CONTROLE DA ASMA

Dermot Ryan

*Woodbrook Medical Centre
Loughborough, Reino Unido*

A asma impõe um ônus patológico expressivo aos indivíduos e às economias do setor de saúde. As evidências sugerem que um número substancial de pacientes não atinge o controle conforme os parâmetros aceitos, embora o nível de controle alcançado seja ligeiramente dependente do instrumento usado para medi-lo. Há uma necessidade urgente de entender o nível de controle que pode ser alcançado no atendimento primário, além de entender as barreiras existentes.

Em numerosos países, o primeiro ponto de contato com muitas doenças é o clínico geral (CG) ou o médico de família, embora possa acontecer em prontos-socorros e com especialistas que trabalham no atendimento primário.

Ainda que não haja estratégia preventiva primária para evitar a ocorrência de asma, felizmente temos muitos recursos à disposição para detectar e fazer intervenções iniciais antes que sobrevenham lesões pulmonares e reduzir o impacto da doença sobre a qualidade de vida, restaurando a função pulmonar e reduzindo a taxa de complicações (exacerbações, hospitalizações e morte).

Embora a incidência de asma pareça ter atingido o pico e possa estar caindo em países com maior prevalência, está aumentando bastante nos países com menor prevalência,

MENSAGENS IMPORTANTES

- A asma é extremamente comum
- É passível de tratamento
- O diagnóstico correto é essencial
- O tratamento adequado previne morbidade e mortalidade
- A educação do paciente e as instruções sobre o monitoramento auxiliar do autocontrole são componentes fundamentais na conduta da doença
- A técnica para usar o inalador é muito importante
- O acesso a atendimento estruturado e medicação adequada deve ser prioritário no atendimento de saúde
- Se não for possível atingir o controle no setor de atendimento primário, recomenda-se veementemente encaminhar para avaliação em outras esferas

à medida que o estilo de vida e a cultura evoluem (Figura 1).

O primeiro papel do Atendimento Primário (AP) é detectar a asma nos pacientes que apresentam os sintomas e fazer seu diagnóstico. O papel da anamnese é fundamental, mas os exames diagnósticos simples, como leituras de pico de fluxo expiratório que demonstrem variabilidade ou variação diurna pronunciada são úteis; a espirometria com reversibilidade é o exame preferido, mas nem sempre está disponível; a contagem elevada de eosinófilos periféricos ajuda a apoiar o diagnóstico, assim como a presença de atopia. O teste de broncoprovocação antes só era realizado em

hospitais, mas as novas tecnologias, como provocação com manitol, têm o potencial de permitir sua realização em instalações comunitárias. As diretrizes podem ser úteis para determinar a probabilidade de um conjunto de sinais e sintomas representar a asma (Tabela 1).

Em termos de avaliação de gravidade e controle, existem instrumentos simples, como as três perguntas do Royal College of Physicians (RCP), o Teste de Controle de Asma ou o Questionário de Controle de Asma. Esses instrumentos dão indicações da gravidade da doença e respondem à mudança quando o controle é atingido. A avaliação pode ser complementada pela evidência da

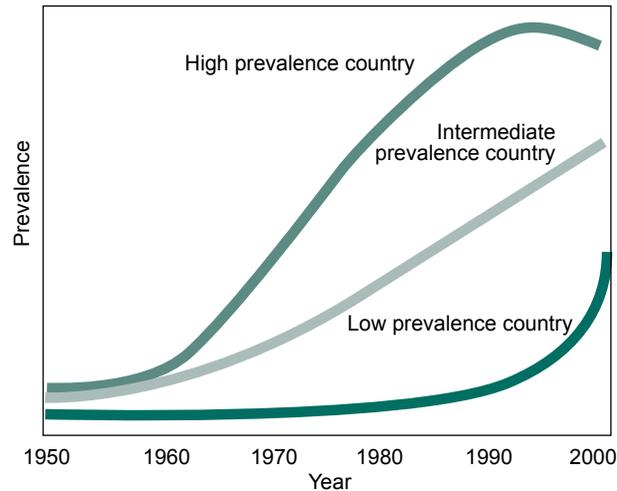


Figura 1 Incidência de asma em países de prevalência alta, intermediária e baixa. (Reproduzido de Bousquet J, Bousquet PJ, Godard P, et al. *The public health implications of asthma. Bull World Health Organ* 2005;83:548-54.)

TABELA 1

Probabilidade de os sinais e sintomas serem representativos de asma*

Características que aumentam a probabilidade de asma

- Mais de um dos seguintes sintomas clínicos, quais sejam, chiado, falta de ar, aperto no peito e principalmente tosse:
 - Pioram à noite ou cedo, pela manhã
 - Sintomas em resposta a exercícios, exposição a alérgenos, ar frio
 - Sintomas depois de tomar aspirina ou agentes β bloqueadores
- História de transtorno atópico
- História familiar de asma/transtorno atópico
- Chiado difundido à auscultação torácica
- VEF1 ou FEM (leituras históricas ou em série) baixos sem outra explicação
- Eosinofilia sanguínea sem outra explicação

Características que reduzem a probabilidade de asma

- Desmaios, vertigem ou formigamento periférico
- Tosse produtiva crônica sem chiado ou falta de ar
- Exames normais do peito que se repetem na presença de sintomas
- Perturbação da voz
- Sintomas só com resfriados
- História expressiva de tabagismo (> 20 maços/anos)
- Cardiopatia
- FEM ou espirometria normal em presença de sintomas. *A espirometria normal quando não há sintomas não exclui o diagnóstico de asma. As medidas repetidas de função pulmonar, em geral, são mais informativas do que uma única avaliação.*

* Reproduzido de British Thoracic Society and Scottish Intercollegiate Guidelines Network. *British Guideline on the Management of Asthma - A national clinical guideline*, 2008, revised 2012

variabilidade do pico de fluxo expiratório, necessidade de inaladores de resgate ou, talvez, o óxido nítrico exalado, cujo papel ainda precisa ser esclarecido.

Uma vez feito o diagnóstico, a próxima tarefa é tratar a doença em colaboração com o paciente. É de extrema importância conversar com o paciente sobre o que é a asma e quais são os tratamentos e modificações no estilo de vida (como a cessação do tabagismo) necessários para ajudar a eliminar os sintomas e normalizar a vida.

Um ponto fundamental na educação dos pacientes é ensiná-los a usar o inalador (Figura 2). Isso não é tão fácil quanto parece, pois, muitos médicos, seja na comunidade ou nos hospitais, não sabem usar os inaladores existentes, o que os torna incapazes de ensinar ou verificar a técnica de uso do inalador. A necessidade de retificar essa situação é premente. Giraud demonstrou com eloquência que quanto maior for o número de erros na técnica, menor é a probabilidade de atingir o controle da asma. Molimard demonstrou que a técnica ruim ocorre com quase todos os inaladores, cada um dos quais tem diversos fatores críticos para o sucesso (Figura 3). O treinamento dos pacientes na técnica de uso do inalador pode resultar em benefícios sustentados.

Os pacientes também precisam saber monitorar a doença, reconhecer e, se possível, evitar os gatilhos



Figura 2 Qual inalador, como e quando?
(© ruaidhri.ryan www.ruaidhri.co.uk)

identificados, tomar vacinas contra influenza anualmente e ir a consultas estruturadas regulares. Precisam estar conscientes de que os sintomas ou as alterações da função pulmonar (monitoramento do pico de fluxo) podem indicar necessidade de intensificar o tratamento ou buscar atendimento médico urgente.

O médico também precisa dar início a regimes apropriados de medicação, seguindo as diretrizes nacionais. Se o controle dos sintomas não ocorrer, além do tratamento inquestionavelmente crescente, o médico deve iniciar uma investigação estruturada abrangente (Tabela 2), incluindo os seguintes itens: tabagismo; verificação da técnica com o inalador; adesão aos medicamentos (verificar problemas de prescrição sempre que possível); avaliação do controle com instrumento validado, como as três perguntas do RCP ou o Teste de Controle da Asma, avaliação do tratamento atual e se é adequado; perguntar sobre comorbidades, em particular rinite alérgica ou não alérgica, fatores de estilo de vida (dieta, exercício, ocupação, passatempos, mudança de casa). O médico responsável deve garantir que o paciente entenda a asma com clareza e os medicamentos necessários para seu controle, além de dar apoio contínuo com avaliações frequentes (até atingir o controle) e consultar os sites nacionais de instituições beneficentes para obter mais informações.

Finalmente, o CG deve reconsiderar se o diagnóstico de asma está correto; não atingir o controle após a reiteração das etapas acima sugere um diagnóstico alternativo ou necessidade de encaminhamento a um especialista em clínica de asma refratária (Figura 4).

São crescentes as evidências de que muitos pacientes com diagnóstico de asma sem controle ideal podem ter diagnósticos alternativos, como demonstrou um estudo realizado em Londres, que relatou que apenas um terço deles foi encami-

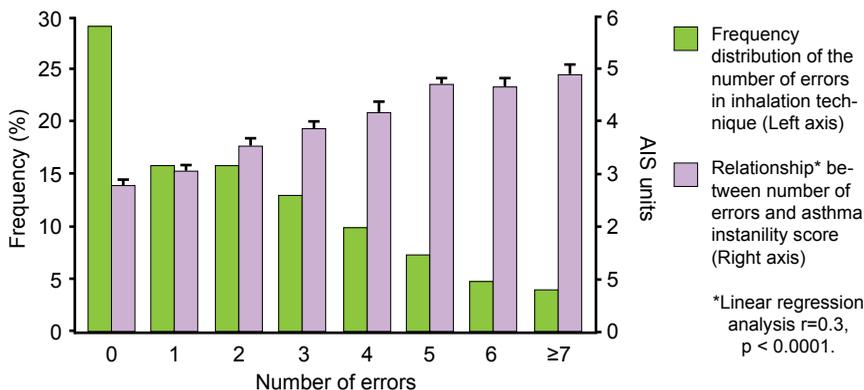


Figura 3 O uso incorreto do inalador dosimetrado de corticosteroide está associado à diminuição da estabilidade da asma. (Reproduzido com permissão da European Respiratory Society. *Eur Respir J* February 2002 19:246-251; doi:10.1183/0903193 6.02.00218402.)

TABELA 2

Fatores a considerar em uma análise estruturada

Parar de fumar	apoio psicológico e farmacêutico
Técnica inalatória	avaliação regular com dispositivos de demonstração
Monitoramento	avaliação dos sintomas (3 perguntas do RCP, ACT, ACQ) função pulmonar: pico de fluxo, espirometria
Farmacologia	medicamentos adequados em doses corretas
Estilo de vida	exercício, dieta, obesidade, trabalho, passatempos
Educação	entender a asma, os medicamentos usados, o auto-monitoramento e o plano de autocontrole
Apoio	providências para acompanhamento; contato com grupos de pacientes

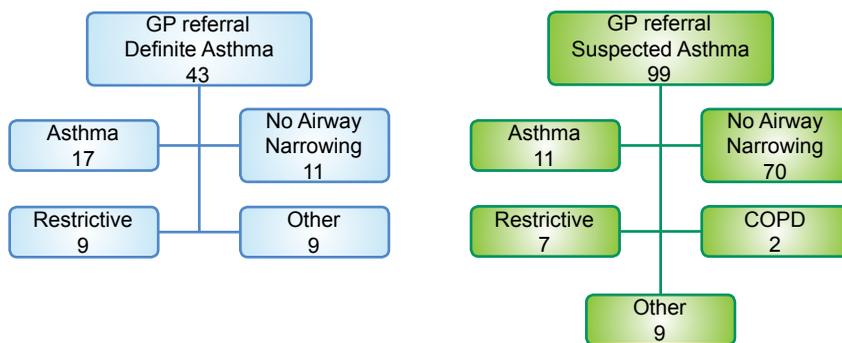


Figura 4 Serviço de diagnóstico respiratório centralizado para atendimento primário: auditoria de 4 anos: 30% com asma definida e 11% com suspeita de asma. (Adaptado de Starren ES, Roberts NJ, Tahir M, et al. *A centralised respiratory diagnostic service for primary care: a 4-year audit. Prim Care Respir J* 2012;21:180-186.)

nhado para um serviço de avaliação respiratória da comunidade com diagnóstico definitivo de asma, e apenas 11% das pessoas com diagnóstico de asma provável tinham a doença.

Outro desafio enfrentado no atendimento primário é a variabilidade significativa do padrão de atendimento de um país para outro, de região para região e de prática para prática, conforme exemplificado

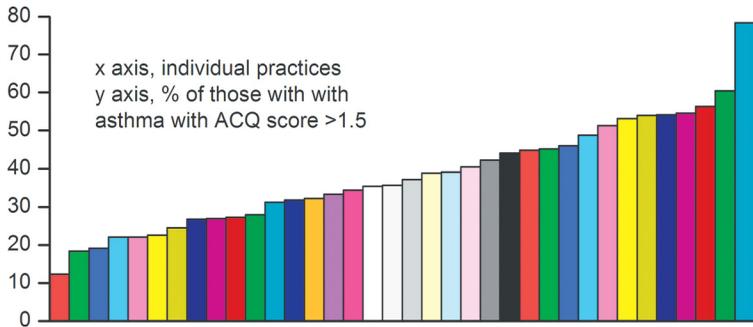


Figura 5 Variabilidade significativa entre práticas individuais para obter o controle da asma.

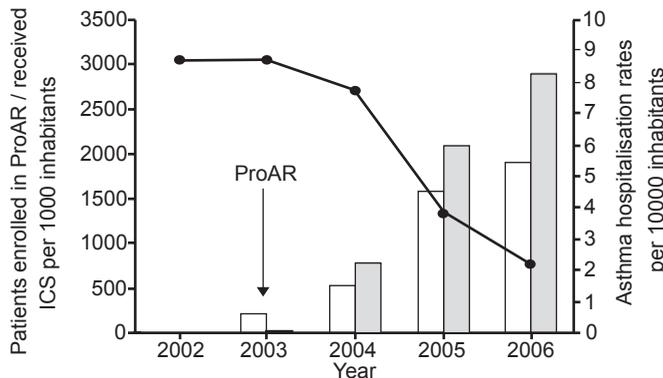


Figura 6 Redução das hospitalizações depois de intervenção de tratamento da asma grave. (Reproduzido com permissão da European Respiratory Society. *Eur Respir J* March 2010 35:515-521; publicado antes da impressão em 30 de julho de 2009, doi:10.1183/09031936.00101009.)

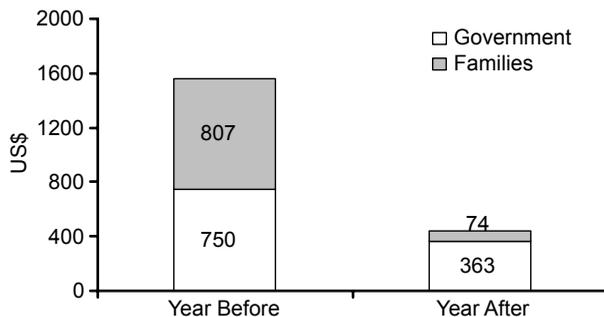


Figura 7 Análise de custo-efetividade de um programa financiado pelo estado para controle da asma grave. (Reproduzido de Franco R, Santos AC, do Nascimento HF, et al. *Costeffectiveness analysis of a state funded programme for control of severe asthma. BMC Public Health* 2007;7:82. Reimpresso com permissão segundo Creative Commons Attribution License ou equivalente.)

no estudo ilustrado abaixo (Figura 5), que demonstra que em algumas práticas, um pouco mais de 12% dos pacientes tiveram escore ACQ de 1,5 ou mais, sugerindo contro-

le deficiente, enquanto em uma prática, pouco menos de 78% dos pacientes tiveram ACQ maior que 1,5, com valor médio de 36%. Por outro lado, esse estudo indica qual

nível de controle é possível atingir e sugere que, na maioria dos pacientes, isso é uma possibilidade real.

Outro modo de vencer barreiras e atingir bons desfechos para pacientes com asma é a prestação de um serviço de saúde estruturado, acoplado ao acesso a apropriado à medicação. O trabalho no Brasil demonstrou com clareza que essa abordagem reduz expressivamente a morbidade (Figura 6) e os custos (Figura 7). Os planejadores de atendimento de saúde de diferentes países precisam reconhecer esse fato ao alocar os recursos.

PRINCIPAIS REFERÊNCIAS

1. Giraud V, Roche N. Misuse of corticosteroid metered-dose inhaler is associated with decreased asthma stability. *Eur Respir J* 2002;19:246-251.
2. Mulloy E, Donaghy D, Quigley C, McNicholas WT. A one-year prospective audit of an asthma education programme in an out-patient setting. *Ir Med J* 1996;89:226-228.
3. Starren ES, Roberts NJ, Tahir M, O'Byrne L, Haffenden R, Patel IS, et al. A centralised respiratory diagnostic service for primary care: a 4-year audit. *Prim Care Respir J* 2012;21:180-186.
4. Price D, Horne R, Ryan D, Freeman D, Lee A. Large variations in asthma control between UK general practices participating in the asthma control, concordance and tolerance initiative. *Prim Care Respir J* 2006;15:206.
5. Souza-Machado C, Souza-Machado A, Franco R, Ponte EV, Barreto ML, Rodrigues LC, et al. Rapid reduction in hospitalisations after an intervention to manage severe asthma. *Eur Respir J* 2010;35:515-521.

13

PAPEL DAS ORGANIZAÇÕES DE PACIENTES NO CONTROLE E PREVENÇÃO DA ASMA

Breda Flood

European Federation of Allergy and Airways Diseases Patients' Associations

Georg Schäppi

*aha! Swiss Allergy Center
Bern, Suíça*

O papel das organizações de pacientes com asma é apoiar os pacientes na organização da vida cotidiana e defender políticas e práticas de saúde, meio ambiente e pesquisa centradas no paciente. A maioria dos pacientes também tem alergia, o que torna as atividades abrangentes, considerando-se a ligação entre várias doenças alérgicas e asma. As organizações de pacientes são parceiras importantes para aqueles que trabalham no controle e prevenção da asma. Os grupos de pacientes com asma evoluíram de grupos de apoio para defensores dos direitos dos pacientes. A jornada dos grupos de pacientes tem características semelhantes em todo o mundo. É preciso conhecer outros pacientes para compartilhar experiências e dicas de como lidar com asma na vida diária, informações de acesso, bem como educação sobre asma direcionada e ajustada para os pacientes, por exemplo, no caso de uma família com diagnóstico recente de criança com asma. Esses papéis são fundamentais nas organizações de pacientes. A parceria entre profissionais de saúde e organizações de pacientes está presente desde o início, uma vez que há necessidade de especialização médica em suas atividades.

O desenvolvimento de grupos de pacientes com asma depende do estágio de desenvolvimento da sociedade civil em determinado país,

MENSAGENS IMPORTANTES

- A parceria estratégica para melhorar o atendimento da asma envolve representantes de pacientes, profissionais de saúde e formuladores de políticas
- Como organizações de defesa multisserviços, os grupos de pacientes com asma em todo o mundo coordenam projetos de ação, conscientização e pesquisa sobre atendimento, prevenção e pesquisa de asma e defendem o atendimento centrado no paciente, por meio da participação na formulação de políticas governamentais sobre asma
- Várias iniciativas, como o programa de quatro anos da EFA sobre alergia e treinamento piloto para desenvolvimento de programas nacionais, provaram que grupos de pacientes podem atuar como os principais promotores de melhores práticas de prioridade, organização de atendimento e colaboração na asma.

assim como da disponibilidade de recursos. Os grupos de pacientes com asma em todo o mundo evoluíram ou estão evoluindo para organizações multisserviços e de defesa. Além das atividades tradicionais desses grupos, eles coordenam projetos de ação, conscientização e pesquisa sobre atendimento, prevenção, fatores de risco e pesquisa sobre asma; representam através da participação na formulação da política governamental para asma, apoiam pesquisas ou fornecem as perspectivas do paciente em projetos de pesquisa e desenvolvem ferramentas para melhorar a conduta na asma (Figura 1).

A European Federation of Allergy and Airways Diseases Patients' Associations (EFA, Federação europeia de associações de pacientes com alergias e doenças das vias respiratórias) representa as pessoas com alergia, asma e doença pulmonar obstrutiva crônica na Europa e apoia o desenvolvimento de planos nacionais de alergia/asma, fazendo representações nas instituições da UE e influenciando as políticas de saúde, meio ambiente e pesquisa. Por exemplo, o arcabouço da legislação sobre poluição atmosférica e controle do tabagismo atua na UE, ao passo que a UE subsidia a pesquisa e a European Medicines Agency (EMA) avalia os medica-

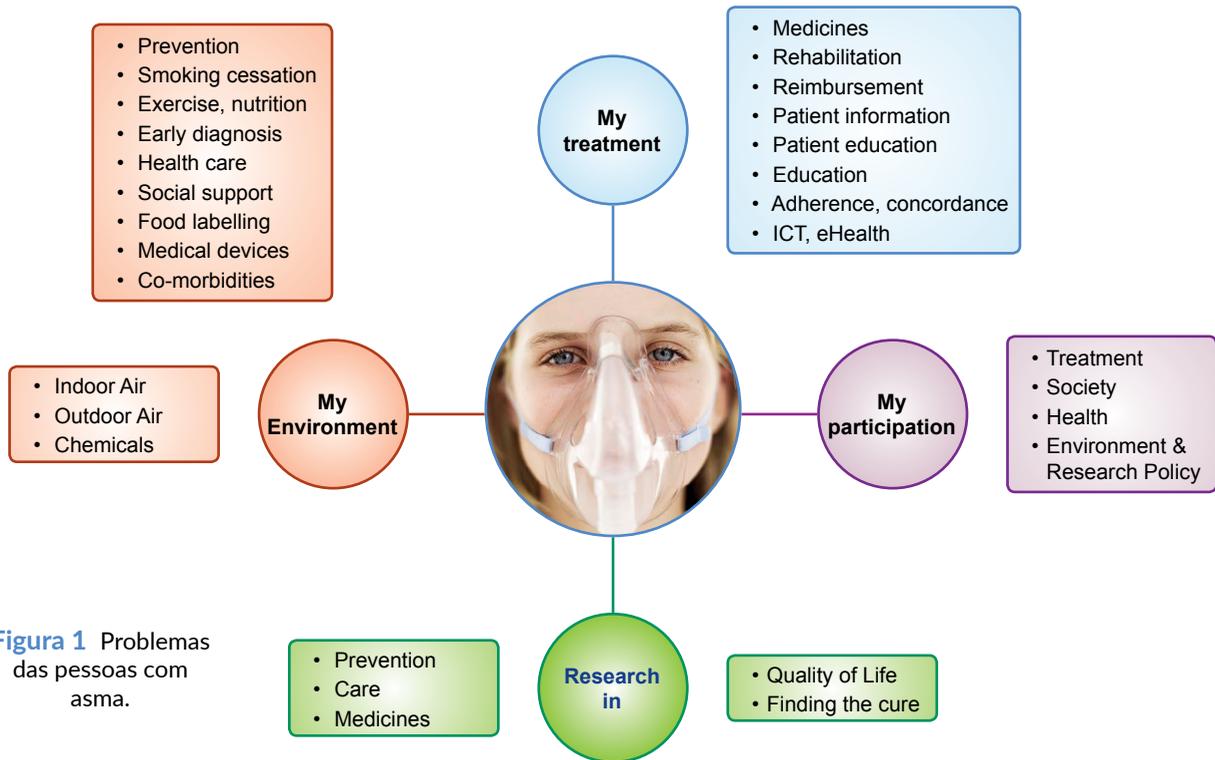


Figura 1 Problemas das pessoas com asma.

mentos e suas informações, além de coordenar a farmacovigilância. O trabalho da EFA é garantir a perspectiva dos pacientes em cada um desses campos. O programa de alergia de 4 anos da EFA apoia o desenvolvimento da prioridade política de programas nacionais de alergia/asma, salientando o Programa Nacional de Alergia, assim como um programa prévio da Finlândia. A EFA organizou um treinamento piloto para desenvolvimento de programas nacionais com delegações de três países, a saber, Bulgária, Noruega e Itália. As delegações reuniram as principais partes interessadas: representantes de pacientes, profissionais de saúde e formuladores de políticas. Os grupos de pacientes podem atuar como principais promotores da prioridade mais alta do atendimento e colaboração na asma (Figura 2).

Os grupos de pacientes com asma são organizados do âmbito local para o nacional, do nacional para regional (como a EFA) e, mais recentemente, em âmbito global, por meio da Global Asthma and Aller-

gy Patient Platform (GAAPP, Plataforma global de pacientes com asma e alergia), fundada em 2009. Tal como no acesso ao controle e prevenção essenciais da asma, existem disparidades na capacidade da organização dos grupos de pacientes e, portanto, nos seus serviços e defesa no mundo. O apoio global ao desenvolvimento desses grupos é de interesse dos pacientes e de todos os interessados e envolvidos com a asma.

PRINCIPAIS REFERÊNCIAS

1. Valovirta E, editor. EFA Book on Respiratory Allergies. Raise Awareness, Relieve the Burden. 2011.
2. Fighting for Breath – A European Patient Perspective on Severe Asthma. http://www.efanet.org/wp-content/uploads/2012/07/Fighting_For_Breath1.pdf, accessed May 20, 2013.
3. Papadopoulos NG, Agache I, Bavbek S, Bilo BM, Braido F, Cardona V, et al. Research needs in allergy: an EAACI position paper, in collaboration with EFA. *Clin Transl Allergy*. 2012;2:21.



Figura 2 Patients participation in the European Parliament.

COMITÊ DE ORGANIZAÇÕES DE PACIENTES DA EAACI



ALLERGIEZENTRUM SCHWEIZ
CENTRE D'ALLERGIE SUISSE
CENTRO ALLERGIE SVIZZERA

aha! Center for Allergy
Switzerland



Allergy
India



Allergy
New Zealand Inc



Allergy & Anaphylaxis
Australia
Your trusted charity for allergy support

Anaphylaxis
Australia Inc

AnaphylaXis Canada



Anaphylaxis
Ireland



Anoiksi NGO



Asociacion espanola de
alérgicos a alimentos y latex



Association Francaise pour
la Prevention des Allergie
(AFPRAL)



Association québécoise
des allergies alimentaires



Deutscher Allergie und
Asthmabund eV



European Federation of
Allergy & Airway Diseases
Patients Association



Food Allergy
Italia



Food Allergy
Research & Education



Fundacion Creciendo
con Alergias Alimenarias



Prevention des Allergies
A.S.B.L.



S.O.S Alergia



Swedish Asthma and Allergy
Association



The Allergy Society
of South Africa



The Anaphylaxis Campaign
UK



The European Anaphylaxis
Taskforce CV



The Hong Kong
Allergy Association



Yahel Food Allergy
Network Israel

14

MOBILIZAÇÃO SOCIAL PARA A PREVENÇÃO E CONTROLE DA ASMA

Erkka Valovirta
University of Turku
Finlândia

Precisamos orientar as metas para a prevenção e o controle da asma. A única maneira de operar essas mudanças é o processo social, no qual as atitudes da população influenciam a tomada de decisões. As ações, atividades e colaboração sociais abrangentes devem ser acrescentadas ao trabalho concreto para a redução dos riscos de saúde.

A base para a contribuição efetiva da sociedade é fazer mudanças em toda a sociedade, em vez de apenas cuidar dos pacientes ou dos que têm alto risco. Ao iniciar um programa nacional de saúde pública, é necessário ter um plano prático de implementação, além de metas claramente definidas e mensuráveis.

Do ponto de vista do atendimento de saúde, é importante alocar recursos não apenas para os pacientes, mas também para ações de saúde pública, incluindo medidas preventivas e mudanças do estilo de vida. A boa qualidade do ar, o exercício regular, a dieta balanceada, o controle do peso e não fumar são importantes em todas as doenças crônicas.

A ASMA COMO PROBLEMA DE SAÚDE PÚBLICA

A asma é hoje um grande problema de saúde pública global. Sua prevalência continua a aumentar em muitos países: espera-se que a estimativa atual de 300 milhões de

MENSAGENS IMPORTANTES

- A asma é um problema de saúde pública e precisa de soluções baseadas na comunidade. O primeiro passo é envolver todas as partes interessadas decisivas
- As exacerbações da asma podem ser evitadas proativamente melhorando-se o controle da doença com a ajuda do autocontrole assistido
- Com um programa de saúde pública em âmbito nacional, multidisciplinar e abrangente, o ônus da asma e das alergias pode ser reduzido para os indivíduos e a sociedade
- A rede de especialistas em alergia com atendimento primário e farmacêuticos é a chave para a implantação de um programa eficiente de saúde pública nacional
- As organizações não governamentais (associações de pacientes), em colaboração com os profissionais de saúde estão em posição estratégica para informar e educar o público geral
- A European Federation of Allergy and Airways Diseases Patients' Associations deu início a um programa de quatro anos de conscientização sobre alergias respiratórias, conclamando os formuladores de políticas europeus a desenvolver uma abordagem estratégica para asma e alergias respiratórias

peças com asma em todo o mundo aumente 33% até 2025. Todos os anos, 250.000 pessoas morrem prematuramente em decorrência de asma. Na Europa, a prevalência de asma infantil diagnosticada por médicos é cerca de 5% e ligeiramente inferior nos adultos. No entanto, os sintomas da doença na população geral têm taxa três vezes mais altas, o que sugere uma porcentagem considerável de subdiagnósticos.

A asma ocupacional é responsável por 15% do total dos diagnósticos relativos ao trabalho. Os custos anuais da asma na Europa estão estimados de 18 bilhões de euros. A prevalência crescente de asma e de outras alergias respiratórias, os custos do maior uso de serviços de saúde, visitas a prontos-socorros, hospitalizações e medicações constituem ônus socioeconômico substancial no orçamento nacionais

e europeus. A asma leva a bilhões de dias de produtividade perdida por absenteísmo ou por presença com custos, estimados na Europa em aproximadamente 10 bilhões de euros por ano. Além do ônus econômico, os efeitos físicos, emocionais e sociais da asma afetam negativamente a qualidade de vida dos pacientes e de suas famílias. A asma está relacionada com absenteísmo extenso na escola.

Em geral, considera-se que a maioria dos pacientes com asma pode ser suficientemente controlada com os tratamentos adequados e um sistema estruturado de acompanhamento. Porém, existem limitações no controle de pacientes com asma grave que têm sintomas contínuos e exacerbações frequentes, com atendimentos de emergência, hospitalizações e redução da qualidade de vida, apesar de receberem o melhor tratamento disponível. Esse grupo representa cerca de 10% de todos os pacientes com asma e é responsável por mais de 75% dos custos gerais da asma. Além disso, mesmo pacientes com asma leve a moderada podem ter exacerbações, aumentando os custos e diminuindo a qualidade de vida.

MOBILIZAÇÃO SOCIAL PARA PREVENÇÃO E CONTROLE DA ASMA

Quando a asma é controlada, a maioria dos pacientes com doença leve e moderada pode ter vida normal. Os recursos de saúde devem ser mais direcionados e personalizados para os pacientes com asma grave ou exacerbações frequentes. As exacerbações da asma podem ser prevenidas de forma proativa, com melhora do controle da doença com um plano de ação de autocontrole assistido.

Os programas nacionais de saúde pública que diminuem o ônus da asma podem ser mais bem exemplificados pelo Programa Finlandês de Asma 1994-2004, pela Iniciativa

Tcheca para Asma e pelo Programa Finlandês de Alergia 2008-2018.

Na Finlândia, o ônus da asma foi bastante reduzido desde o início dos anos 90, quando o programa nacional de asma foi iniciado. O Programa Finlandês de Asma concentrou-se no tratamento inicial da inflamação brônquica (“ataque logo e ataque forte”), formação de rede e autocontrole assistido. As principais ferramentas foram educação dos profissionais de atendimento primário de saúde, formação de rede de atendimento primário e especializado com farmácias e organizações de pacientes e o plano de autocontrole assistido para evitar e/ou tratar imediatamente as exacerbações de asma. Com essas ferramentas, os pacientes com asma têm melhor controle, menos exacerbações, menor absenteísmo laboral e escolar e menos aposentadorias por doença. Além disso, os custos para a sociedade e o paciente são menores, mesmo que o número de pacientes com medicação regular para asma aumente.

A Iniciativa Tcheca para Asma também foi eficiente para melhorar a qualidade de vida dos pacientes e reduzir os custos, apesar do número crescente de pacientes em tratamento regular.

O Programa Finlandês de Alergia 2008-2018 concentra-se em prevenção, indução da tolerância, controle de qualidade da avaliação diagnóstica e tratamento precoce das exacerbações. Um novo corpo de evidências para a indução de tolerância e o consenso nacional que reúne todas as partes interessadas relevantes são o fundamento desse programa de saúde pública. As ferramentas são praticamente as mesmas do Programa de Asma, sendo que a educação é o elemento chave. O conhecimento acumulado sobre o autocontrole assistido da asma em adultos está sendo utilizado no Programa de Alergia para crianças com asma, rinoconjuntivite alérgica, dermatite atópica,

alergia alimentar e anafilaxia. As mensagens importantes (Tabela 1) foram tomadas de forma muito positiva pelos profissionais de saúde e pela população geral. O programa educativo foi um grande sucesso, mesmo com recursos humanos bastante limitados. Até o final de 2012, a Associação Finlandesa de Saúde Pulmonar organizou em conjunto com um especialista, que trabalhou meio dia em colaboração com líderes de opinião locais e um projeto de enfermagem em tempo integral, 175 reuniões educativas multidisciplinares com a participação de quase 11.000 profissionais de saúde: 25% de médicos, 50% de enfermeiros, 10% de farmacêuticos, 15% de nutricionistas, estudantes e outros (Tabela 2). Os tópicos dos encontros visaram as Metas do Programa e foram personalizados de acordo com as necessidades locais. Os encontros educativos foram gratuitos e organizados durante o horário comercial, em unidades de saúde ou próximo delas (universidades/hospitais centrais/locais e centros de atendimento de saúde).

Em 2011, três organizações não governamentais (Asthma Federation, Pulmonary Association and Skin Federation) deram início a uma campanha abrangente de informação e comunicação. Este projeto de 4 anos implementa as novas recomendações entre pessoas alérgicas

TABELA 1

Mensagens fundamentais do Programa Finlandês de Alergia 2008-2018

- Apoiar a saúde, não a alergia
- Reforçar a tolerância
- Adotar uma nova atitude diante da alergia
 - Evitar alérgenos apenas se for imperativo
- Reconhecer e tratar precocemente as alergias
 - Prevenir exacerbações e crises
- Melhorar a qualidade do ar. Parar de fumar!

TABELA 2

Processo educativo da implementação do Programa Finlandês de Alergia no atendimento de saúde

Temas	2008	2009	2010	2011	2012	Total
Lançamento do programa						26 eventos
<i>Hospitais centrais</i>	16	10	-	-	-	1585 participantes
Alergia alimentar						69 eventos
<i>Atendimento primário</i>	7	29	25	8	-	2253 participantes
Saúde na alergia						24 eventos
<i>Distritos de hospitais centrais</i>	-	3	10	11	-	2293 participantes
Anafilaxia						31 eventos
<i>Atendimento primário</i>	-	-	1	16	14	2174 participantes
Criança saudáveis com alergia						8 eventos
<i>Distritos de hospitais centrais</i>	-	-	-	-	8	675 participantes
Mais tolerância – menos alergia						9 eventos
<i>Distritos de hospitais centrais</i>	-	-	-	-	9	690 participantes
<i>Lapônia</i>						8 eventos
<i>Forças militares, etc.</i>	-	-	1	1	6	442 participantes
Total em 26-11-2012	23	42	37	36	37	175 eventos >10 000 participants

e a população geral. As principais ferramentas são as homepages dos projetos e seminários na internet para os repórteres da mídia. Além disso, são usados outros métodos da mídia moderna. Dois funcionários estão gerenciando o projeto em regime de meio período. Em 2011 e 2012 apresentaram 38 palestras em todo o país e deram 20 entrevistas no rádio e na televisão. As três ONG comunicam todos os dias os diferentes tópicos do Programa Finlandês de Alergia. Os primeiros resultados desse programa finlandês indicam que o ônus da alergia pode ser reduzido por meios relativamente simples.

PROJETO EUROPEU DE CONSCIENTIZAÇÃO SOBRE ALERGIAS RESPIRATÓRIAS

A European Federation of Allergy and Airways Diseases Patients' Associations (EFA, Federação europeia de associações de pacientes com alergias e doenças das vias respiratórias) iniciou, em 2011, um Programa de Conscientização sobre Alergias Respiratórias de 4 anos – Maior Consciência – Menor Ônus. O programa convoca os elaborado-

res de política europeus, a União Europeia e os Estados-Membros a tomarem as medidas necessárias para desenvolver uma estratégia abrangente e integrada para asma e alergias respiratórias que coloquem todas as iniciativas e ações sob um único guarda-chuva e a apoiarem o lançamento e a implementação de programas nacionais de saúde pública.

A EFA pesquisou suas associações-membros em 2011 em 18 países europeus para obter informações sobre as políticas nacionais sobre asma e alergia respiratória. A pesquisa mostrou que a qualidade de vida dos pacientes melhorou consideravelmente nos países que tinham um programa nacional forte, em contraste com os países em que o programa nacional não envolve todas as partes interessadas (por exemplo, abrange só especialistas) ou que têm dificuldade de implementação ou manutenção.

PRINCIPAIS REFERÊNCIAS

1. Haahtela T, Tuomisto LE, Pietinalho A, Klaukka T, Erhola M, Kaila M, et al. A 10 year asthma programme

in Finland: major change for better. *Thorax* 2006;**61**:663-670.

2. Haahtela T, von Hertzen L, Mäkelä M, Hannuksela M; Allergy Programme Working Group. Finnish Allergy Programme 2008-2018 – time to act and change the course. *Allergy* 2008;**63**:634-645.
3. Valovirta E, editor. EFA Book on Respiratory Allergies. Raise Awareness, Relieve the Burden. 2011.
4. Kauppi P, Linna M, Martikainen J, Mäkelä MJ, Haahtela T. Follow-up of the Finnish Asthma Programme 2000-2010: reduction of hospital burden needs risk group rethinking. *Thorax* 2013;**68**:292-293.
5. Papadopoulos NG, Agache I, Bavbek S, Bilo BM, Braido F, Cardona V, et al. Research needs in allergy: an EAACI position paper, in collaboration with EFA. *Clin Transl Allergy* 2012;**2**:21.
6. Haahtela T, Valovirta E, Kauppi P, Tommila E, Saarinen K, von Hertzen L, et al. The Finnish Allergy Programme 2008-2018 – scientific rationale and practical implementation. *Asia Pac Allergy* 2012;**2**:275-279.

15

ASMA EM CENÁRIOS COM RECURSOS RESTRITOS

Shanthi Mendis
World Health Organization
Genebra, Suíça

SAÚDE E IMPACTO ECONÔMICO DA ASMA

As doenças respiratórias crônicas, inclusive asma, foram responsáveis por 4,2 milhões de mortes em todo o mundo em 2008. No período 2011-2025, a perda acumulada de produção em países de baixa e média renda associada a doenças respiratórias crônicas, incluindo asma, está projetada em US\$1,59 trilhão (Tabela 1). Os determinantes sociais influenciam criticamente a prevalência de asma (Tabela 2). Há ganhos substanciais em termos de saúde e econômicos ligados à prevenção, detecção precoce, tratamento adequado e bom controle da asma.

SOLUÇÕES SUSTENTÁVEIS

A prevenção e o controle de asma precisam ser parte integrante da estratégia nacional de prevenção e controle de doenças não transmissíveis (DNT). As políticas de saúde pública precisam reduzir a exposição das pessoas aos fatores de risco de asma e atenuar os determinantes sociais que aumentam a vulnerabilidade à doença. A fumaça do cigarro, os alérgenos, a poluição do ar, inclusive intradomiciliar, devido à queima de combustíveis sólidos, moradia precária e condições climáticas extremas têm um papel na asma e precisam ser tratados por

MENSAGENS IMPORTANTES

- A prevenção e o controle da asma precisam ser parte integrante da estratégia nacional de prevenção e controle de doenças não transmissíveis
- A políticas públicas multissetoriais para reduzir a exposição a fatores de risco e abordar os determinantes sociais, bem como os sistemas de saúde organizados em torno do princípio da cobertura universal de saúde, são necessários para a prevenção e o controle da asma
- A intensificação dos esforços para prevenção e controle da asma contribuirá para a consecução da meta global voluntária de reduzir a mortalidade prematura por doenças não transmissíveis em 25% até 2025

meio de políticas públicas multissetoriais.

Além disso, o controle efetivo da asma requer o fortalecimento do sistema de saúde em todos os componentes: governança, financiamento da saúde, informação, recursos humanos, prestação de serviços e acesso a medicamentos genéricos de baixo custo de boa qualidade e tecnologias básicas. Os sistemas de saúde que se mostraram mais eficazes para melhorar a saúde e a equidade organizam seus serviços em torno do princípio da cobertura universal de saúde e promovem ações no nível do atendimento primário. É preciso que o programa de atendimento primário integrado seja

realizado por profissionais de saúde treinados, proporcione cobertura equitativa e acesso a diagnósticos básicos e medicamentos essenciais, por exemplo, pelo menos salbutamol e beclometasona inalatória. Existem diretrizes e ferramentas da Organização Mundial de Saúde (OMS) para esse fim.

A 66ª Assembleia Mundial da Saúde endossou o Plano de Ação Global para prevenção e controle de doenças não transmissíveis e a estrutura de monitoramento global para acompanhar o progresso de sua implementação. A estrutura de monitoramento inclui nove metas voluntárias globais e 25 indicadores. A redução de 25% da mortalidade

TABELA 1

Ônus econômico das doenças não transmissíveis, 2011-2025 (US\$ trilhões em 2008)					
Grupo de renda do país	Doenças cardiovasculares	Câncer	Doenças respiratórias	Diabetes	Total
Média-alta	2.52	1.20	1.09	0.31	5.12
Média-baixa	1.07	0.26	0.44	0.09	1.85
Baixa renda	0.17	0.05	0.06	0.02	0.31
Total de renda baixa e média	3.76	1.51	1.59	0.42	7.28

TABELA 2

Ônus econômico das doenças não transmissíveis, 2011-2025 (US\$ trilhões em 2008)*				
	Grupo de renda média		Grupo de baixa renda	
	Homens	Mulheres	Homens	Mulheres
Sem educação formal	9.2 (7.7 - 10.8)	10.2 (9.0 - 11.4)	6.4 (5.7 - 7.1)	7.1 (6.5 - 7.7)
Menos do que ensino fundamental	6.8 (5.9 - 7.8)	9.7 (8.8 - 10.6)	5.7 (4.8 - 6.5)	5.7 (5.0 - 6.4)
Ensino fundamental completo	7.4 (6.5 - 8.2)	7.7 (6.7 - 8.6)	6.0 (5.0 - 6.9)	6.2 (5.2 - 7.2)
Ensino médio completo	5.7 (5.1 - 6.3)	6.2 (5.7 - 6.8)	4.6 (3.8 - 5.3)	5.5 (4.7 - 6.4)
Faculdade completa ou mais	4.2 (3.0 - 5.3)	3.9 (3.3 - 4.6)	3.7 (2.8 - 4.7)	3.1 (1.9 - 4.3)

* Dados de Hosseinpoor AR, Bergen N, Mendis S, et al. Socioeconomic inequality in the prevalence of noncommunicable diseases in low- and middle-income countries: results from the World Health Survey. *BMC Public Health*, 2012;12:474

prematura das principais DNT até 2025 é uma das nove metas voluntárias globais. A intensificação dos esforços de prevenção e controle da asma contribuirá para a consecução dessa meta global voluntária de redução da mortalidade prematura por DNT.

PRINCIPAIS REFERÊNCIAS

- World Health Organization. Causes of death 2008: data sources and methods, World Health Organization, Geneva, 2011, http://www.who.int/healthinfo/global_burden_disease/cod_2008_sourc
- World Health Organization, World Economic Forum. From burden to "best buys": reducing the economic impact of non-communicable diseases in low- and middle-income countries. World Health Organization and World Economic Forum, 2011, http://www.who.int/nmh/publications/best_buys_summary, accessed May 20, 2013.
- Hosseinpoor AR, Bergen N, Mendis S, Harper S, Verdes E, Kunst A, et al. Socioeconomic inequality in the prevalence of noncommunicable diseases in low- and middle-income countries: results from the World Health Survey. *BMC Public Health*, 2012;12:474.
- World Health Organization. Package of essential noncommunicable (PEN) disease interventions for primary health care in low-resource settings. Geneva: WHO Press, 2010.
- World Health Organization. Prevention and control of noncommunicable diseases: Guidelines for primary health care in low resource settings. Geneva: WHO Press, 2012.

16

COMO LIDAR COM A DEFASAGEM DE IMPLEMENTAÇÃO DE PREVENÇÃO E CONTROLE DA ASMA

Pascal Demoly

University Hospital of Montpellier

França

A asma e as doenças alérgicas têm início precoce e persistem durante toda a vida. Podem também aparecer tardiamente, a qualquer momento, por razões que ainda não compreendemos. Muitos países em desenvolvimento estão enfrentando um rápido aumento de prevalência, incapacidade e custos. Em alguns países, a epidemia de asma e alergia pode estar-se estabilizando, mas a morbidade continuará alta. São realmente doenças respiratórias crônicas importantes, para as quais prevenção, diagnóstico precoce e tratamento são reconhecidos como prioridade para a política de saúde pública da UE e para as Nações Unidas (High Level meeting on Non-Communicable Diseases, 2011). Considerando-se os gatilhos das alergias, inclusive a rápida urbanização, a poluição e as mudanças climáticas, não se espera que as infecções mudem em futuro previsível, e é imperativo que sejam tomadas medidas para desenvolver, fortalecer e otimizar as estratégias preventivas e de tratamento. Contudo, ainda não temos certeza de como evitar que as crianças desenvolvam asma e doenças alérgicas.

Até agora, os programas de prevenção bem-sucedidos são escassos: prevenção de alérgenos, farmacoterapia, imunoterapia com alérgenos, dieta e pré ou probióticos, campanhas educativas. O Programa de Asma Finlandês (FAS-P: 1994-

2004), estendido para sete países (Brasil, Chile, China-Hong Kong, Irlanda, Japão, Polônia, Singapura), parece ter sido o mais eficiente, mostrando uma redução custo-efetiva do ônus da asma, mas não da redução de sua prevalência ao longo do tempo. O Programa de Alergia Finlandês (FAL-P, 2008- 2018) está atualmente implantado no país e espera-se uma redução da epidemia de alergia. A alta dose oral de alérgenos alimentares na primeira infância pode promover o desenvolvimento de tolerância imunológica. A imunoterapia com alérgenos é a única intervenção clínica disponível

no presente que tem o potencial de afetar o curso natural da doença. É preciso arrolar o que funciona e o que não funciona e reanalisar meteticulosamente. Os elos perdidos no processo entre estabelecer um programa de prevenção e fazê-lo funcionar são chamados de “lacunas de implementação”.

Para compreender porque algumas intervenções e/ou programas funcionam, enquanto outros não satisfazem as expectativas, estão listados abaixo os fatores comuns que se destacaram antes de implementações bem-sucedidas ao se

MENSAGENS IMPORTANTES

- Prevenção, diagnóstico precoce e tratamento de alergia e asma são reconhecidos como prioridade pela política de saúde pública da União Europeia e pelas Nações Unidas
- É essencial identificar os elos perdidos no processo entre estabelecer um programa de prevenção e fazê-lo funcionar
- Para causar impacto sobre a morbidade da asma e da alergia, o foco nos mecanismos patológicos da inflamação na asma, a identificação dos fatores que aumentam o risco de exacerbações, a janela de oportunidade para a intervenção bem-sucedida e o desenvolvimento de anti-inflamatórios mais eficazes devem caminhar lado a lado com o crescimento de uma rede que inclua outros especialistas, profissionais de saúde e organizações de pacientes, programas educacionais, aumento da conscientização social e mobilização de recursos, além da melhor definição de metas a curto, médio e longo prazo

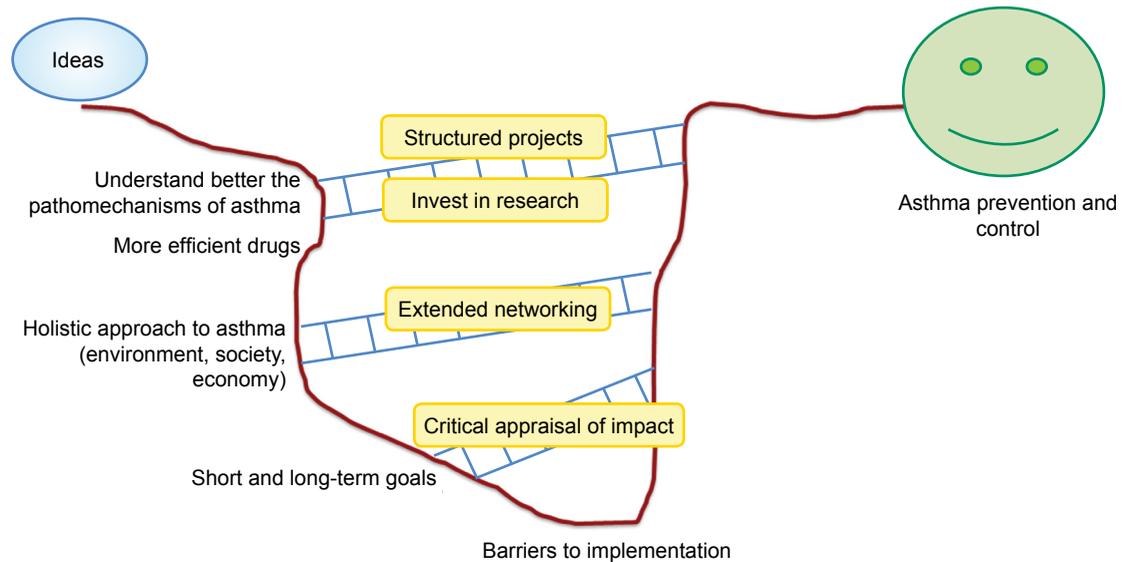


Figura 1 Como lidar com a lacuna de implementação de prevenção e controle eficientes da asma.

examinarem as “lacunas de implementação”:

- Compreender melhor os mecanismos patológicos da inflamação da asma, por exemplo, os importantes avanços de nossos conhecimentos sobre associações genéticas e doença alérgica não esclareceram as vias patológicas subjacentes, provavelmente porque ainda precisamos entender suas interações com as exposições ambientais. Também não conhecemos os mecanismos epigenéticos, que agora são considerados importantes na asma e nas alergias
- Incluir cientistas de outras disciplinas para aquilatar melhor o papel de nosso meio ambiente nas epidemias
- Identificar os fatores que aumentam o risco de exacerbações de asma (visando especialmente vírus, alérgenos e comportamento dos pacientes)
- Identificar a melhor janela (faixa etária) para intervenção (dependendo do objetivo: prevenção primária vs. secundária/terciária)

- Estabelecer metas a curto prazo para influenciar a morbidade (emergências, taxa de hospitalização, mortalidade, incapacidade) e metas a longo prazo para reduzir a incidência
- Desenvolver medicamentos ou combinações de medicamentos anti-inflamatórios mais eficazes e programas educativos para manter o controle das doenças, além de novos tratamentos, como intervenções imunológicas inovadoras que previnam asma e alergias
- Combinar planos de asma e alergia.

PRINCIPAIS REFERÊNCIAS

1. World Health Organization, Fact Sheet nº307, 2011, <http://www.who.int/mediacentre/factsheets/fs307/en/index.html>, accessed May 20, 2013.
2. Bousquet J, Khaltaev N, editors. Global surveillance, prevention and control of chronic respiratory diseases: a comprehensive approach. Geneva: WHO Press, 2007.
3. Samoliński B, Fronczak A, Włodarczyk A, Bousquet J. Council of the European Union conclusions on chronic respiratory diseases in

children. *Lancet* 2012;**379**:e45-46.

4. Beaglehole R, Bonita R, Alleyne G, Horton R, Li L, Lincoln P, et al. UN High-Level Meeting on Non-Communicable Diseases: addressing four questions. *Lancet* 2011;**378**:449-455.
5. Papadopoulos NG, Agache I, Bavbek S, Bilo BM, Braido F, Cardona V, et al. Research needs in allergy: an EAACI position paper, in collaboration with EFA. *Clin Transl Allergy* 2012;**2**:21.
6. Haahtela T, Tuomisto LE, Pietinalho A, Klaukka T, Erhola M, Kaila M, et al. A 10 year asthma programme in Finland: major change for better. *Thorax* 2006;**61**:663-670.
7. Haahtela T, von Hertzen L, Mäkelä M, Hannuksela M; Allergy Programme Working Group. Finnish Allergy Programme 2008-2018 – time to act and change the course. *Allergy* 2008;**63**:634-645.
8. Lack G. Epidemiologic risks for food allergy. *J Allergy Clin Immunol* 2008;**121**:1331-1336.
9. Hanski I, von Hertzen L, Fyhrquist N, Koskinen K, Torppa K, Laatikainen T, et al. Environmental biodiversity, human microbiota, and allergy are interrelated. *Proc Natl Acad Sci USA* 2012;**109**:8334-8339.

17

GERAÇÃO DE RECURSOS PARA PREVENÇÃO E CONTROLE DA ASMA

Bolesław Samoliński
Medical University of Warsaw
Polônia

Agnieszka Czupryniak
Expert in European Programmes and
Healthcare, Varsóvia, Polônia

As informações sobre as melhores práticas sobre medidas de prevenção e controle de doenças crônicas podem ser obtidas por meio dos programas de patrocínio local ou internacional. Em ambos os casos, as decisões políticas são fundamentais. A iniciativa global salienta o papel fundamental da Organização Mundial de Saúde (OMS). A política de saúde é decidida na resolução da assembleia geral das Nações Unidas, precedida por várias discussões e negociações realizadas em âmbito regional e global na OMS. Os fundos que a OMS recebe das taxas de filiação não são suficientes para realizar programas internacionais. Em geral, o apoio vem de patrocinadores do setor privado, como a Bloomberg Foundation, que estabeleceu programas dedicados à luta contra o tabagismo. Não existem programas de asma patrocinados pela OMS.

Na União Europeia, de acordo com o artigo 168 do Tratado sobre o Funcionamento da União Europeia, deve-se assegurar um alto nível de proteção da saúde humana na definição e execução das políticas e atividades da UE. Nesse contexto, o papel da promoção da saúde humana pelas instituições europeias é essencial; especificamente, a Comissão Europeia deve considerar o papel dos Pontos de Contato

MENSAGENS IMPORTANTES

- Gerar recursos para prevenção e controle da asma é uma tarefa difícil, que requer trabalho político constante no âmbito nacional e internacional
- Não existem programas de asma patrocinados pela Organização Mundial de Saúde
- Na União Europeia, a maioria dos recursos financeiros para pesquisa e programas de saúde advém de compromissos financeiros locais de cada país da EU
- A Comissão Europeia anuncia competições: de ciências - DG RESEARCH, de saúde pública - DG SANCO, de inovação e competitividade - DG CNECT, entre outras

Nacionais durante as consultas nos procedimentos para a elaboração de programas. Esse tema deve ser promovido não só pelas partes interessadas, mas também pelas autoridades nacionais. As ações em todos os níveis dessa complexa rede precisam garantir sua transferência para diferentes programas europeus e para os temas subsequentes de apresentação de propostas. No entanto, a maioria dos recursos financeiros básicos para pesquisa e programas de saúde vem de compromissos financeiros locais de países da UE. A política interna de cada país determina as prioridades nacionais, resultantes do estado específico de saúde da população. A transferência desses problemas para o fórum internacional é, em

geral, resultado de acordos entre países e é realizada pela presidência do conselho da UE, feita por determinados Estados-Membros (EM). Os 27 Ministros da Saúde da UE aceitam conclusões sobre as prioridades com base em qual Comissão Europeia prepara programas específicos e o financiamento associado. No caso da asma, a Presidência Polonesa apresentou a iniciativa "Conclusão do Conselho da UE sobre doenças respiratórias crônicas em crianças". Depois dessa conclusão, a Comissão pode incluir esse tema em diferentes programas, por exemplo, ciências - DG RESEARCH, saúde pública - DG SANCO, inovação e competitividade - DG CNECT e outros, como Assistência à autonomia no domicílio (AAD)

TABELA 1

Recursos da UE para prevenção e controle da asma

Instituição	Programa	Website *
DG RESEARCH DA COMISSÃO EUROPEIA	FP7 e de 2014 - Horizon 2020	<ul style="list-style-type: none"> ▪ http://cordis.europa.eu/fp7/dc/index.cfm ▪ http://ec.europa.eu/research/participants/portal/page/fp7_calls
DG SANCO DA COMISSÃO EUROPEIA	Programa de Saúde Pública	<ul style="list-style-type: none"> ▪ http://ec.europa.eu/health/programme/policy/index_en.htm ▪ http://ec.europa.eu/health/programme/how_does_it_work/call_for_proposals/index_en.htm
DG CNECT DA COMISSÃO EUROPEIA	Competitividade e inovação - Programa de Apoio a Políticas de ICT (ICT PSP)	<ul style="list-style-type: none"> ▪ http://ec.europa.eu/digital-agenda/en/ict-policy-support-programme ▪ https://ec.europa.eu/digital-agenda/sites/digital-agenda/files/cip_ict_psp_wp2013_publication.pdf
Comissão Europeia	Parceria Europeia de Inovação para um Envelhecimento Ativo e Saudável	<ul style="list-style-type: none"> ▪ http://ec.europa.eu/research/innovation-union/index_en.cfm?section=active-healthy-ageing ▪ http://ec.europa.eu/social/main.jsp?langId=en&catId=89&newsId=1065&furtherNews=yes
Assistência à autonomia no domicílio	Programa Conjunto de Assistência à Autonomia no Domicílio - ICT para envelhecer bem	<ul style="list-style-type: none"> ▪ http://www.aal-europe.eu

*acessado em 20 de maio de 2013

(Tabela 1). Uma das características distintivas das conclusões adotadas durante a Presidência Polonesa foi apoiar as redes como a GA2LEN e a GARD, que promovem políticas de asma com base em fundamentos científicos. Graças aos esforços subsequentes da Presidência Cipriota, as doenças respiratórias crônicas devem ser introduzidas na política de saúde da UE como “ligações entre os primeiros eventos da vida e o envelhecimento saudável, utilizando, entre outros, estudos longitudinais”, conforme refletido na seção das conclusões. Assim sendo, as instituições da UE deram origem ao apoio a novos esforços para prevenir e controlar a asma.

Concluindo, constata-se que levantar fundos para prevenção e con-

trole da asma é uma questão difícil, que exige trabalho político constante em todos os níveis, nacional e internacional, incluindo negociações políticas que visem conscientizar políticos e formuladores de políticas sobre a importância da saúde respiratória das gerações atuais e futuras.

PRINCIPAIS REFERÊNCIAS

1. Treaty on the functioning of the European Union. Article 168.
2. Samoliński B, Fronczak A, Kuna P, Akdis CA, Anto JM, Bialoszewski AZ, et al. Prevention and control of childhood asthma and allergy in the EU from the public health point of view: Polish Presidency of the European Union. *Allergy* 2012;67:726-731.
3. Samoliński B, Fronczak A,

Włodarczyk A, Bousquet J. Council of the European Union conclusions on chronic respiratory diseases in children. *Lancet* 2012;379:e45-46.

4. Council of the European Union. Council conclusions on prevention, early diagnosis and treatment of chronic respiratory diseases in children. 2011: http://www.consilium.europa.eu/uedocs/cms_Data/docs/pressdata/en/lsa/126522.pdf, accessed May 20, 2013.
5. Council of the European Union. Council conclusions on Healthy Ageing across the Lifecycle, 3206th EMPLOYMENT, SOCIAL POLICY, HEALTH and CONSUMER AFFAIRS, Council meeting. 2012: http://www.consilium.europa.eu/uedocs/cms_data/docs/pressdata/en/lsa/134097.pdf, accessed May 20, 2013.

18

PREVENÇÃO E CONTROLE DA ASMA: POR QUE NÃO DEVEM SER IGNORADOS POR MAIS TEMPO?

William W. Busse
University of Wisconsin
EUA

Nas últimas três décadas, ocorreram avanços surpreendentes que nos levaram a compreender melhor os mecanismos da asma, os fatores de risco associados a seu desenvolvimento e a identificar as condutas seguras e eficazes para controlar a doença. Consequentemente, a morbidade significativa relacionada com a asma melhorou, mas não desapareceu.

Para atingir as metas de melhor atendimento da asma, foram desenvolvidas diretrizes para seu diagnóstico, tratamento e controle. As diretrizes para a asma proporcionam a médicos, profissionais de

saúde e pacientes uma abordagem baseada em evidências para o tratamento e as metas para medir a eficácia dessas tarefas. A conduta central no tratamento da asma é o controle da doença. A eficiência do controle da asma pode ser definida por avaliações de dois principais domínios: deterioração e riscos (Tabela 1). A deterioração avalia os sintomas do paciente, a necessidade de tratamento de resgate, a interferência nas atividades diárias e a função pulmonar. Com o tratamento baseado na gravidade subjacente da asma, prevê-se que os marcadores de deterioração possam ser reduzidos e mantidos. Marcadores de deterioração referem-se, em grande parte, aos aspectos “aqui e agora” da asma que os pacientes experimentam diariamente. Além disso, o controle eficiente da asma precisa incluir avaliações de futuros riscos. Riscos futuros incluem exacerba-

ções, perda progressiva da função pulmonar e efeitos colaterais da medicação. Portanto, a conduta eficiente e abrangente deve incluir o controle dos dois componentes da asma, deterioração e riscos. As diretrizes de tratamento da asma ajudaram-nos a atingir êxito no controle da asma e, com isso, reduzir o ônus da doença.

Apesar desses avanços, a asma continua a conferir um enorme nível de morbidade aos pacientes, suas famílias e à sociedade, devido aos custos associados. Nos Estados Unidos, por exemplo, o ônus da asma é extraordinário. Quase 25 milhões de pacientes têm asma no país. A prevalência é observada em todas as idades, com morbidade altamente variável – de doença leve com sintomas esparsos até pacientes que têm comprometimento diário de seu estilo de vida e respostas limitadas ao tratamento. Nos Esta-

MENSAGENS IMPORTANTES

- O tratamento da asma melhorou com o desenvolvimento de diretrizes
- A eficácia do tratamento da asma pode ser avaliada com os instrumentos de monitoramento do controle da asma
- O próximo avanço importante para reduzir expressivamente o ônus da asma é o desenvolvimento de condutas para evitar a doença

TABELA 1

Avaliação do controle da asma

Deterioração

- Sintomas (diurnos e noturnos)
- Necessidade de medicação de resgate
- Limitação das atividades diárias
- Função pulmonar

Riscos

- Exacerbações
- Perda progressiva da função pulmonar
- Efeitos colaterais dos medicamentos

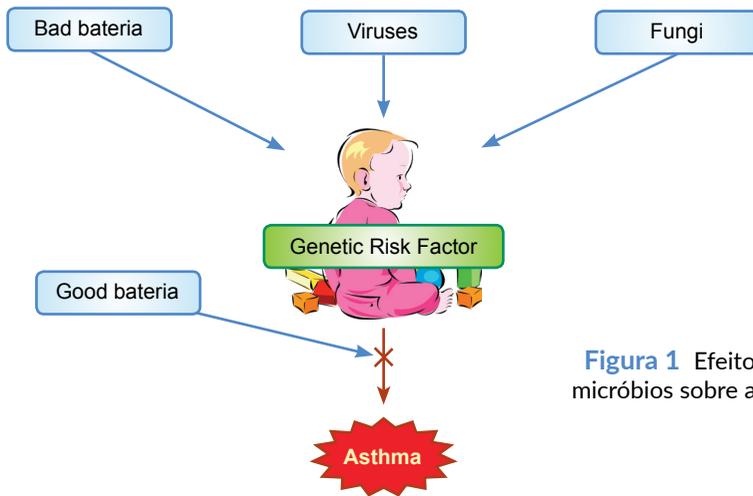


Figura 1 Efeitos dos micróbios sobre a asma.

Estamos preparados, agora, creio eu, para aproveitar essas informações e, a partir delas, desenvolver novas estratégias para avançar para o “próximo nível” dos mecanismos da asma e sua prevenção. Embora os esforços estejam progredindo para desenvolver novos tratamentos para asma já existente, a meta final que esperamos atingir agora precisa ser a prevenção da doença. Até que façamos esses progressos necessários e apropriados na prevenção, o ônus da asma continuará aumentando.

PRINCIPAIS REFERÊNCIAS

1. National Asthma Education and Prevention Program, Third Expert Panel on the Diagnosis and Management of Asthma. Expert Panel Report 3: Guidelines for the Diagnosis and Management of Asthma. Bethesda (MD): National Heart, Lung, and Blood Institute (US); 2007. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK7232>, accessed May 20, 2013.
2. Jackson DJ, Evans MD, Gangnon RE, Tisler CJ, Pappas TE, Lee WM, et al. Evidence for a causal relationship between allergic sensitization and rhinovirus wheezing in early life. *Am J Respir Crit Care Med* 2012;**185**:281-285.
3. Jackson DJ, Gangnon RE, Evans MD, Roberg KA, Anderson EL, Pappas TE, et al. Wheezing rhinovirus illnesses in early life predict asthma development in high-risk children. *Am J Respir Crit Care Med* 2008;**178**:667-672.
4. Bisgaard H, Hermansen MN, Buchvald F, Loland L, Halkjaer LB, Bønnelykke K, et al. Childhood asthma after bacterial colonization of the airway in neonates. *N Engl J Med* 2007;**357**:1487-1495.
5. Ege MJ, Mayer M, Normand AC, Genuneit J, Cookson WO, Braun-Fahrlander C, et al. Exposure to environmental microorganisms and childhood asthma. *N Engl J Med* 2011;**364**:701-709.

dos Unidos, o ônus econômico da asma também é alto, com custos anuais de US\$ 18 bilhões. Esses valores incluem despesas diretas com tratamento, medicação e, quando necessário, hospitalizações. Os custos indiretos também contribuem com uma parte significativa dessa carga, decorrente de absenteísmo no trabalho e na escola e gastos familiares associados à necessidade de atendimento das pessoas afetadas.

Os tratamentos da asma estão melhorando continuamente e prometem maior especificidade quanto à doença subjacente; contudo, esses tratamentos são para os pacientes que já têm asma. Para ter um impacto real sobre a asma e reduzir o ônus dessa doença, é fundamental avançar e desenvolver métodos de prevenção de asma. Quanto próximos estamos desse objetivo crítico?

O desenvolvimento da asma é influenciado por numerosos fatores, muitos dos quais interagem entre si. A asma tem suas raízes na genética de cada paciente, uma vez que a história familiar dessa doença é fator de risco proeminente. Para que a doença se desenvolva, porém, outras influências precisam ocorrer e isso cria a interação “gene-ambiente”. Com relação a isso, foram feitas várias constatações

importantes. Primeiro, a sensibilização alérgica parece, pelo menos em crianças, um importante fator de risco de desenvolvimento e expressão da asma. A sensibilização alérgica, contudo, pode não levar à asma por si só, e outros fatores precisam ser considerados. As evidências demonstram que as infecções respiratórias, sobretudo as virais, são críticas no desenvolvimento de asma. Algumas infecções bacterianas no início da vida também são riscos semelhantes.

A interação de micróbios e hospedeiro no desenvolvimento futuro de várias doenças, inclusive asma, é sutil e intrigante. Evidências emergentes e sólidas indicam que crianças criadas em fazendas têm menos asma. Também demonstram que as distintas bactérias desses ambientes rurais possam, talvez, proteger contra a asma ou preveni-la. Assim, estão-se acumulando evidências de que os micróbios ou o microbioma ambiental podem ser um dos principais determinantes do futuro sistema imunológico do hospedeiro e, em consequência, determinar o risco de cada paciente de ter uma determinada doença. Essas informações estão melhorando as “pistas” para novas abordagens para evitar o desenvolvimento da asma (Figura 1).

19

VISÃO, PLANO DE AÇÃO E UM EVENTO MARCANTE

Cezmi A. Akdis

Presidente da

European Academy of Allergy and Clinical Immunology

Em menos de meio século, a asma, originalmente uma doença rara, teve aumento epidêmico e tornou-se um grande problema de saúde pública. Atualmente, afeta a vida de mais de 300 milhões de pessoas em todo o mundo e deve chegar a 400 milhões nas próximas três décadas. Sua prevalência e impacto estão em ascensão, particularmente nas regiões em urbanização e no mundo globalizado, associados a mudanças ambientais e de estilo de vida. Além do sofrimento individual dos pacientes, a asma constitui ônus socioeconômico muito alto para os sistemas de saúde e as famílias. Ademais, o atendimento dos pacientes e o acesso ao tratamento são inadequados em muitas regiões e países em desenvolvimento. As políticas eficientes e o desenvolvimento de estratégias são uma necessidade para preencher as lacunas no âmbito global, regional e nacional (Tabela 1).

ESFORÇOS PARA SUPERAR AS NECESSIDADES NÃO SATISFEITAS

Os esforços para superar o alto número de necessidades não atendidas descritos no Capítulo C1 podem ser agrupados em quatro direções:

A) A pesquisa e o desenvolvimento devem ser sinérgicos e prio-

MENSAGENS IMPORTANTES

- A epidemia de asma afeta mais de 300 milhões de pacientes, com um aumento global da prevalência, como a doença crônica mais comum na infância e custos cada vez maiores de atendimento de saúde
- As políticas eficientes e o desenvolvimento de estratégias são uma necessidade para preencher as lacunas no âmbito global, regional e nacional
- Os esforços para superar as necessidades não satisfeitas devem concentrar-se em quatro direções principais:
 - Pesquisa e desenvolvimento
 - Melhor atendimento global dos pacientes
 - Maior conscientização pública
 - Asma na agenda política
- É preciso desenvolver uma “Estratégia Global de Luta contra a Asma”:
 - Todas as partes interessadas devem ser envolvidas
 - Deve-se empregar uma abordagem multidisciplinar e científica
 - O conceito “One Health” deve ser integrado
 - É preciso desenvolver diretrizes de próxima geração
 - Deve ser estabelecido um Centro Mundial de Asma e uma rede integrada de vigilância.
 - O know-how existente de abordagens bem-sucedidas no passado deve ser amplamente implementado

ritários para atingir resultados sustentáveis de prevenção, biomarcadores, vacinas antivirais e desenvolvimento de novos medicamentos, em especial para tratamento da asma grave. Há muitas barreiras e obstáculos a serem transpostos a curto prazo

nas entidades de subvenção (Tabela 2).

B) O melhor atendimento global do paciente requer uma ação mundial para identificar barreiras contra prevenção e cura; desenvolver registros de asma; desenvolver diretrizes de próxima

TABELA 1

Esforços para conscientização dos órgãos políticos sobre alergia e asma

- A Global Allergy and Asthma European Network (GA2LEN) foi estabelecida com o esforço da EAACI, em 2004, como uma Rede de Excelência FP6 da UE.
- A alergia foi listada no grupo de alimentação e agricultura nos subsídios para pesquisa na UE até 2007; a UE aceitou a alergia como um problema de saúde importante em 2007, devido aos esforços da EAACI e da GA2LEN.
- Os resultados do Programa Finlandês de Asma demonstraram que o ônus da asma pode ser substancialmente diminuído por métodos relativamente simples, passíveis de execução em todos os países (Capítulo D5) e estão sendo lentamente implementados por alguns sistemas nacionais de saúde.
- A asma está incluída no programa EU Horizons 2020. A alergia ainda está pendente e é necessária a mobilização para incluí-la.
- Muitas reuniões de conscientização de um só dia foram organizadas e frequentadas por organizações de pacientes, pelas lideranças da EAACI, GA2LEN e da European Respiratory Society (ERS) e por membros do Parlamento da UE em Bruxelas durante os últimos anos.

TABELA 2

Barreiras contra subsídios de pesquisa e entidades de subvenção

- Falta de conscientização política e pouca compreensão e definição de prioridades para as epidemias de asma e alergia
- As abordagens curativas e a pesquisa sobre prevenção ainda não foram tão bem apoiadas
- Foram concedidas pequenas subvenções à pesquisa baseada em hipóteses, embora a necessidade real sejam as pesquisas de larga escala, não baseadas em hipóteses e profundas, o que é agora possível com os novos desenvolvimentos de próxima geração de sequenciamento de DNA e RNA, análise de expossoma e epigenética.
- A pesquisa humana está recebendo relativamente menos subsídios de muitas organizações de subvenção, em comparação com os modelos animais
- Muitos dos principais órgãos de subvenção tiveram que diminuir seus orçamentos nos últimos anos
- Os resultados negativos que não são publicados serão repetidos várias vezes

geração (ou seja, vias de atendimento integrado); melhorar o acesso a diagnóstico e medicamentos essenciais em países de baixa renda; implementar controle total do meio ambiente; dar ajuda psicológica direta e de rotina sem necessidade de consulta; implementar todos os aspectos da educação de pacientes, médicos de atendimento primário e profissionais de saúde aliados.

C) Agora, é essencial aumentar a conscientização pública, de modo a posicionar a asma como

uma das causas mais importantes de morbidade crônica e ônus para os serviços de saúde. As organizações focadas em pacientes com asma devem-se estabelecer imediatamente em todos os países. Há muito a se aprender e a utilizar com a luta contra HIV/AIDS.

D) Não é possível que os políticos permaneçam calados neste estágio, porque o número de indivíduos e famílias afetados é enorme, e o ônus da asma sobre a saúde está pesando sobre o or-

çamento dos sistemas de saúde em todos os países. Um número expressivo de alianças, sociedades, redes e academias internacionais estão trabalhando nisso (Tabela 3).

É PRECISO CRIAR UMA ESTRATÉGIA MUNDIAL DE COMBATE E CONTROLE DA ASMA

A) Todas as partes interessadas inclusive especialistas, médicos de atendimento primário, enfermeiros, nutricionistas, psicólogos, farmacêuticos, organizações de

TABELA 3

Políticas e programas globais e transregionais de asma (Descritos em detalhe no Capítulo D7)

- As Nações Unidas reconheceram a importância das doenças crônicas não transmissíveis (DNT)
- A OMS estabeleceu um Plano de ação para DNT de 5 anos 2008-2013
- A GA2LEN foi consagrada como a Rede de Excelência Europeia em 2004
- Global Alliance against Chronic Respiratory Diseases (GARD, Aliança global contra doenças respiratórias crônicas)
- The International Primary Care Respiratory Group (IPCRG, Grupo internacional de atendimento respiratório primário)
- Global Asthma Network (GAN, Rede global de asma)
- The Global Initiative for Asthma (GINA, Iniciativa global de asma)
- Allergic Rhinitis and its Impact on Asthma (ARIA, Rinite alérgica e seu impacto sobre a asma)
- A Declaração de Bruxelas sobre a asma foi desenvolvida em 2008
- A Declaração de Davos foi desenvolvida em 2011
- A Conclusão do Conselho da UE foi desenvolvida após a priorização de Doenças Respiratórias Crônicas da Infância pela Presidência Polonesa em 2011

pacientes, educadores, indústrias e formuladores de políticas devem estar envolvidos.

B) O tratamento mundial da asma deve ser integrado ao conceito “One Health” que reconhece as interconexões sistêmicas da saúde humana, animal e ambiental, em estreita relação com a segurança alimentar e a segurança em geral. Na era de mudanças climáticas, esgotamento de recursos, degradação da terra, insegurança alimentar e desafios de desenvolvimento, é preciso realizar ações integradoras para garantir a saúde sustentável. Este conceito aplica-se muito a todas as doenças inflamatórias crônicas, devido a uma forte base científica de regulação epigenética dos genes da doença, com a influência do ambiente em mudança. Saúde humana, animal e vegetal, ar, água e terra salubres, segurança alimentar e segurança em geral são componentes que integram o conceito “One Health”.

C) As diretrizes de próxima geração, como vias de atendimento integrado (descritas no Capítulo D6) devem ser implementadas

para a asma e suas comorbidades para dar um enfoque estruturado, multidisciplinar e orientado para a região e para o ambiente, voltado para o paciente, considerando diferenças entre culturas e as diretrizes detalhadas de atendimento dos pacientes.

D) Há uma experiência substancial de estratégias e associações já estabelecidas. Devemos evitar a “reinvenção da roda” e utilizar e pôr em prática o know-how existente. Uma das experiências mais valiosas em nossa luta contra a asma é o sucesso dos **Programas Finlandeses** (descritos nos Capítulos D5 e D14). Com base no conhecimento acumulado, agora é fundamental difundir a experiência finlandesa para todo o mundo, coletar feedbacks e melhorar ainda mais. Um plano de conduta gradual na asma, que fornece as melhores aquisições para a prevenção e controle da doença está descrito no in Capítulo D4. O uso eficiente dos recursos disponíveis, a promoção de condutas eficazes de tratamento da asma e o investimento em modelos inovadores e na pesquisa são importantes passos para o futuro.

E) Um Centro Mundial de Asma deve ser estabelecido com uma rede totalmente integrada a todos os centros nacionais e regionais de asma e redes, alianças, sociedades e academias já estabelecidas, visando a vigilância mundial da doença, o desenvolvimento de estratégias e a educação. A priorização da asma vai ter cada vez mais lugar nas agendas das Nações Unidas, da OMS e das políticas nacionais, onde as doenças crônicas não transmissíveis estão sendo priorizadas hoje em dia. O tratamento da asma em conjunto com outras doenças respiratórias e outras doenças crônicas não transmissíveis nessas organizações pode ajudar a economizar esforços no estágio inicial, contudo, **o foco total e exclusivo na asma** é imprescindível para o sucesso a longo prazo. É preciso desenvolver uma **rede mundial e integrada de vigilância da asma**, que use registros da doença, avaliação farmacoeconômica e grandes biobancos.

F) Estudos de economia da saúde em asma e outras doenças crônicas duradouras demonstram o enorme benefício financeiro de

TABELA 4

Declaração de Davos

Necessidade de pesquisas

- As causas do aumento da epidemia de doenças alérgicas são desconhecidas. Exposições ambientais que parecem ser fatores críticos incluem fatores bastante distintos, como qualidade do ar, dieta e nutrição, clima, radiação UV e contato cutâneo direto, bem como interações psicossociais. Além disso, quando a predisposição genética é levada em consideração, o ambiente pode proporcionar risco ou proteção.
- Devem ser previstos os efeitos das mudanças climáticas, da urbanização, etc. Melhores formas de avaliar a exposição ambiental no tempo e no espaço na população e os níveis pessoais são muito necessárias e devem ser relacionadas com a avaliação da suscetibilidade genética individual.
- A compreensão das interações entre micróbios, poluentes e o sistema imunológico é mínima.
- A compreensão dos mecanismos naturais que limitam a doença aguda com relação à doença crônica ou a resolução espontânea é inadequada.
- É necessário elaborar uma subclassificação melhor dos distúrbios alérgicos, com base na biopatologia.
- São necessários também novos agentes que atuem em vias específicas na patogênese, em relação às novas modalidades terapêuticas.
- É preciso elaborar modelos pré-clínicos melhores para a pesquisa translacional.
- É necessário desenvolver ferramentas melhores para análise de dados complexos.
- É necessário instituir estratégias eficientes para a prevenção primária e secundária da alergia.
- É preciso criar melhores abordagens para diagnóstico e previsão das respostas ao tratamento e para monitoramento da eficácia terapêutica

Necessidades de educação e conscientização

- Além da verdadeira falta de informação, existe uma tremenda lacuna entre o conhecimento atual e sua aplicação efetiva aos milhões de pessoas necessitadas.
- A maioria dos países tem escassez de especialistas bem treinados.
- Os esforços de educação e treinamento também devem ser direcionados aos estudantes de medicina no nível curricular e estendidos aos médicos da atendimento primário, que precisam estar envolvidos em uma estratégia para diagnosticar e tratar doenças alérgicas com taxas tão altas de prevalência de 20% da população.
- Devem ser realizadas campanhas de conscientização direcionadas para grupos públicos. Profissionais de saúde aliados, como enfermeiros, professores de escolas, etc. devem ser incluídos. É preciso desenvolver ferramentas melhores e mais efetivas para difundir as informações disponíveis.
- Recomenda-se veementemente a estreita cooperação com as organizações de pacientes.
- Os responsáveis pela tomada de decisões envolvidos no desenvolvimento e aprovação de políticas de saúde e administração devem ter maior conhecimento sobre o problema.

tratamentos preventivos e curativos. Em especial, a prevenção do desenvolvimento de asma grave e exacerbações tem grande efeito sobre os custos de saúde. Este momento é muito apropriado que os sistemas de seguro de saúde e outros modelos de financiamento de atendimento de saúde invistam em pesquisa e educação para prevenção primária e secundária e tratamentos curativos.

G) A abordagem científica multidisciplinar é essencial. Um grupo de 40 cientistas e clínicos de todo o mundo e de todos os campos da alergia, asma e disciplinas relacionadas reuniram-se sob o patrocínio do Christine- Kühne Center of Allergy Research and Education (CKCARE) em Davos, Suíça, de 17 a 20 de julho de 2011 para o primeiro “Fórum Global de Alergia”, sob o tópico “Barreiras contra a Cura”, e desenvolveu a Declaração de Davos (Tabela 4).

Em uma ação paralela que reúne organismos políticos e cientistas, foram convidados representantes da Academia Europeia de Alergia e Imunologia Clínica, da European Respiratory Society, do International Primary Care Respiratory Group, da Sociedade Polonesa de Alergia, da Aliança Global da OMS contra Doenças Respiratórias Crônicas e da Federação Europeia das Associações de Pacientes com Alergias e Doenças das Vias Respiratórias

TABELA 5

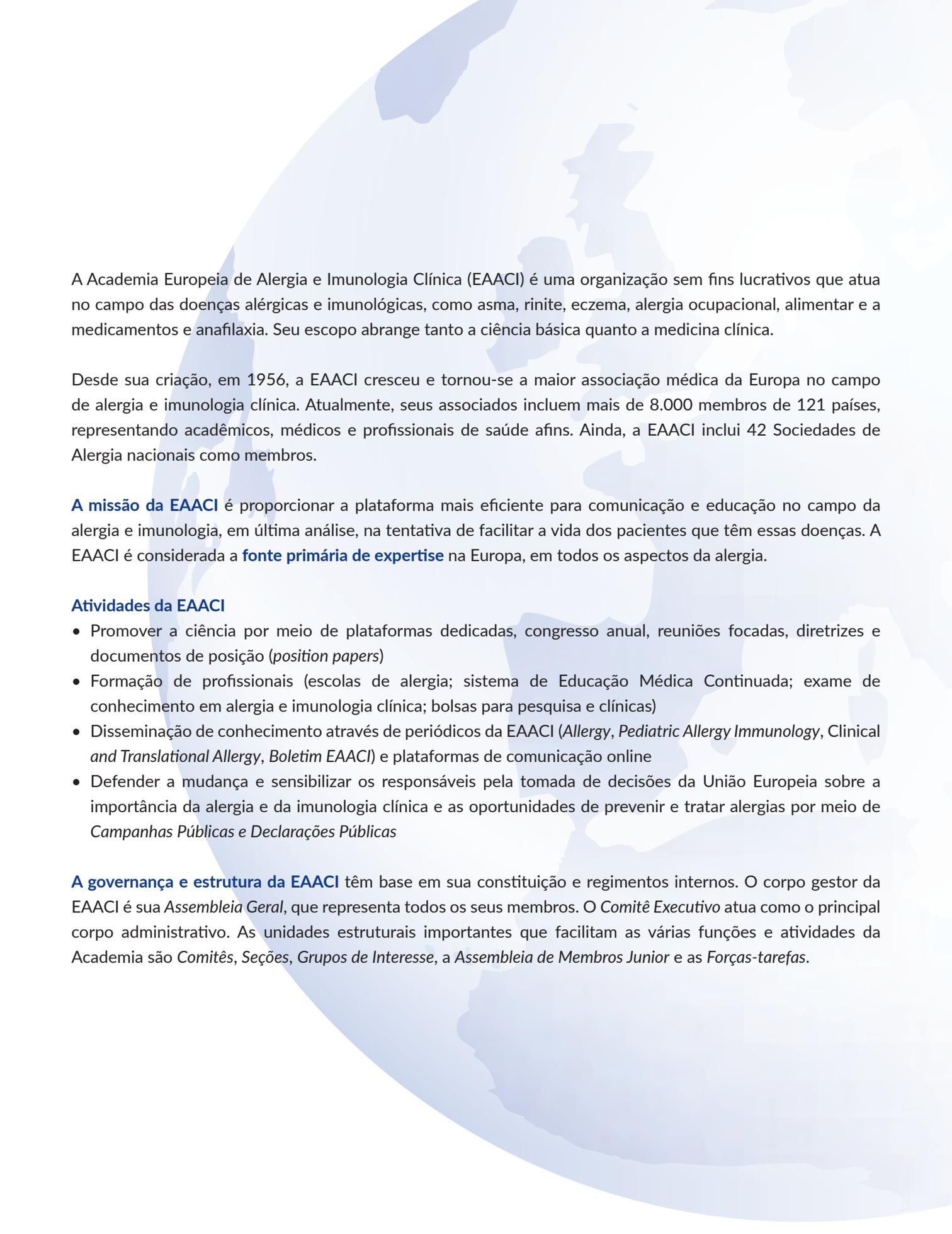
Conclusões do Conselho da União Europeia sobre prevenção, diagnóstico e tratamento precoces de doenças respiratórias crônicas em crianças

- Enfrentar os problemas que constituem os maiores fatores de risco de desencadeamento de doença respiratória crônica: fumaça de cigarro, baixa qualidade do ar intradomiciliar e poluição atmosférica. A prevenção deve começar antes do nascimento da criança e os programas de cessação do tabagismo para gestantes devem ser intensificados. Além disso, futuras mães e seus bebês devem ser protegidos contra a exposição à fumaça de cigarro, principalmente em casa e em espaços fechados.
- Consolidar os esforços para reduzir a incapacidade e a morte prematura relacionada com a asma, fomentando as melhores práticas em nível internacional
- Fortalecer o conhecimento e a conscientização pública na prevenção e tratamento dessas doenças. A educação em saúde de crianças, pais e professores é reconhecida como importante nesse aspecto, assim como a formação de profissionais de saúde
- Promover a cooperação e o intercâmbio de melhores práticas e apoiar os Estados-Membros na implementação de suas políticas e melhorar o trabalho em rede, principalmente as redes internacionais de pesquisa, para encontrar procedimentos eficazes em termos de custo e melhorar os padrões dos sistemas de saúde para doenças respiratórias crônicas
- Desenvolver pesquisas para entender melhor as razões do aumento da prevalência de doenças respiratórias crônicas em crianças e as disparidades entre regiões e em toda a Europa

pelo Ministro da Saúde da Polônia para reunir-se e discutir como prevenir e controlar as doenças respiratórias crônicas em crianças, em 20-21 de setembro de 2011 (Capítulo D17). Essas conclusões foram adotadas durante a Conferência Interministerial de 27 Estados-Membros da UE, em 2 de dezembro de 2011 e se encontram na Tabela 5.

PRINCIPAIS REFERÊNCIAS

1. Ring J, Akdis CA, Behrendt H, Lauener RP, Schäppi G, Akdis M et al. Davos declaration: Allergy as a global problem. *Allergy* 2012; **67**:141-143.
2. Samoliński B, Fronczak A, Kuna P, Akdis CA, Anto JM, Bialoszewski AZ, et al. Prevention and control of childhood asthma and allergy in the EU from the public health point of view: Polish Presidency of the European Union. *Allergy* 2012; **67**: 726-731.
3. Council conclusions of 2 December 2011 on prevention, early diagnosis and treatment of chronic respiratory diseases in children. *Official Journal of the European Union* C361 2011;54:11-13; <http://eur-lex.europa.eu/LexUriServ/LexUriServ.do?uri=OJ:C:2011:361:0011:0013:EN:PDF>, accessed May 20, 2013.
4. Kupczyk M, Haahtela T, Cruz AA, Kuna P. Reduction of asthma burden is possible through National Asthma Plans. *Allergy* 2010;**65**:415-419.
5. Haahtela T, von Hertzen L, Mäkelä M, Hannuksela M; Allergy Programme Working Group. Finnish Allergy Programme 2008-2018-time to act and change the course. *Allergy* 2008;**63**:634-645.
6. Holgate S, Bisgaard H, Bjermer L, Haahtela T, Haughney J, Horne R, et al. The Brussels Declaration: the need for change in asthma management. *Eur Respir J* 2008;**32**:1433-1442.
7. Bousquet J, Schünemann HJ, Samolinski B, Demoly P, Baeana-Cagnani CE, Bachert C, et al. Allergic Rhinitis and its Impact on Asthma (ARIA): achievements in 10 years and future needs. *J Allergy Clin Immunol* 2012;**130**:1049-1062.
8. From the Global Strategy for Asthma Management and Prevention. Global Initiative for Asthma (GINA) 2012. Available from: www.ginasthma.org.
9. One Health: Global Risk Forum, Davos, Switzerland. http://www.grforum.org/pages_new.php/one-health/1013/1/938, accessed May 20, 2013.
10. Hanski I, von Hertzen L, Fyhrquist N, Koskinen K, Torppa K, Laatikainen T, et al. Environmental biodiversity, human microbiota, and allergy are interrelated. *Proc Natl Acad Sci U S A* 2012;**109**:8334-8339.
11. Papadopoulos NG, Agache I, Bavbek S, Bilo BM, Braido F, Cardona V, et al. Research needs in allergy: an EAACI position paper, in collaboration with EFA. *Clin Transl Allergy* 2012;**2**:21.



A Academia Europeia de Alergia e Imunologia Clínica (EAACI) é uma organização sem fins lucrativos que atua no campo das doenças alérgicas e imunológicas, como asma, rinite, eczema, alergia ocupacional, alimentar e a medicamentos e anafilaxia. Seu escopo abrange tanto a ciência básica quanto a medicina clínica.

Desde sua criação, em 1956, a EAACI cresceu e tornou-se a maior associação médica da Europa no campo de alergia e imunologia clínica. Atualmente, seus associados incluem mais de 8.000 membros de 121 países, representando acadêmicos, médicos e profissionais de saúde afins. Ainda, a EAACI inclui 42 Sociedades de Alergia nacionais como membros.

A missão da EAACI é proporcionar a plataforma mais eficiente para comunicação e educação no campo da alergia e imunologia, em última análise, na tentativa de facilitar a vida dos pacientes que têm essas doenças. A EAACI é considerada a **fonte primária de expertise** na Europa, em todos os aspectos da alergia.

Atividades da EAACI

- Promover a ciência por meio de plataformas dedicadas, congresso anual, reuniões focadas, diretrizes e documentos de posição (*position papers*)
- Formação de profissionais (escolas de alergia; sistema de Educação Médica Continuada; exame de conhecimento em alergia e imunologia clínica; bolsas para pesquisa e clínicas)
- Disseminação de conhecimento através de periódicos da EAACI (*Allergy, Pediatric Allergy Immunology, Clinical and Translational Allergy, Boletim EAACI*) e plataformas de comunicação online
- Defender a mudança e sensibilizar os responsáveis pela tomada de decisões da União Europeia sobre a importância da alergia e da imunologia clínica e as oportunidades de prevenir e tratar alergias por meio de *Campanhas Públicas e Declarações Públicas*

A governança e estrutura da EAACI têm base em sua constituição e regimentos internos. O corpo gestor da EAACI é sua *Assembleia Geral*, que representa todos os seus membros. O *Comitê Executivo* atua como o principal corpo administrativo. As unidades estruturais importantes que facilitam as várias funções e atividades da Academia são *Comitês, Seções, Grupos de Interesse, a Assembleia de Membros Junior* e as *Forças-tarefas*.

O Atlas Global de Asma revê e atualiza os dados existentes sobre a incidência e prevalência de asma, fatores de risco e de proteção, mecanismos patogênicos e opções de tratamento, com foco na prevenção e controle da asma. O papel primordial da alergia na patofisiologia da asma é fortemente enfatizado a fim de destacar a importância de nossa especialidade central e como um passo à frente para aproximar o resto do mundo da compreensão da alergia como um grande problema de saúde pública/internacional.

O documento é escrito por um grupo internacional de 80 líderes mundiais em pesquisa sobre asma e tem como objetivo ser uma referência concisa para todas as partes interessadas e uma plataforma para planejamento estratégico em qualquer aspecto da doença de forma multifacetada, integrando pesquisas, educação e políticas globais.

Sede da EAACI
Hagenholzstrasse 111
3º andar
8050 Zurique
Suíça
Tel: +41 44 205 55 33
info@eaaci.org



EAACI
EUROPEAN ACADEMY OF ALLERGY
AND CLINICAL IMMUNOLOGY

www.eaaci.org