

Fernanda Zonato Rodrigues

**PANORAMA ATUAL DA ASMA: EPIDEMIOLOGIA, FISIOPATOLOGIA
E TRATAMENTOS.**

São Paulo
2007

CENTRO UNIVERSITÁRIO DAS FACULDADES METROPOLITANAS UNIDAS
CURSO DE FARMÁCIA

FERNANDA ZONATO RODRIGUES

**PANORAMA ATUAL DA ASMA: EPIDEMIOLOGIA, FISIOPATOLOGIA
E TRATAMENTOS**

Trabalho apresentado à disciplina de
Trabalho de Conclusão de Curso do
Curso De Farmácia/FMU, sob orientação
da Prof. Dr^a Carmem Vinagre.

São Paulo
2007

FERNANDA ZONATO RODRIGUES

**PANORAMA ATUAL DA ASMA: EPIDEMIOLOGIA, FISIOPATOLOGIA
E TRATAMENTOS**

Trabalho apresentado à disciplina de Trabalho de Conclusão de Curso do Curso De Farmácia/FMU, sob orientação da Prof. Dr^a Carmem G. C. M. Vinagre. Aprovado pela banca examinadora constituída pelos professores:



Prof. Dr^a Carmem G. C. M. Vinagre
FMU - Orientador



Prof. Msc. Osvaldo Cirilo da Silva
FMU - Farmácia



Msc. Cristina Pio de Almeida
FMUSP – Departamento de Cardiopneumologia

São Paulo
2007

Agradeço aos meus pais por minha educação, meu irmão pela amizade e ao meu namorado pelo companheirismo.

Agradeço a todos pelo amor.

“O paciente asmático que limita seu estilo de vida a fim de
acomodar-se à enfermidade, pode não reconhecer
plenamente o impacto de sua doença...”

(Neffen, H.; et al. 2005)

RESUMO

A asma é uma das mais comuns doenças crônicas de todo o mundo. Estima-se que a asma afete cerca de 300 milhões de pessoas no mundo todo. A prevalência da asma vem crescendo com a urbanização e com a adoção de estilos de vida ocidentais. Estima-se que a asma foi responsável por 1 de cada 250 óbitos no mundo, muitos evitáveis. A asma não controlada é um problema econômico para todas as nações, pois seus custos envolvem gastos diretos com assistência médica assistencial e indiretos com diminuição da qualidade de vida, produtividade no trabalho e absenteísmo na escola. Os padrões inflamatórios da asma estão sendo exaustivamente estudados a fim de se fornecer informações mais precisas para seu diagnóstico e desenvolvimento de melhores tratamentos para garantir a adesão ao tratamento, prevenindo as hospitalizações. A obstrução do fluxo aéreo e a hiperresponsividade brônquica são as principais vias condutoras da asma atualmente conhecidas. A fisiopatologia da asma é uma complexa cascata de interações entre células inflamatórias, mediadores e componentes estruturais da mucosa respiratória. Como a asma cursa com a inflamação crônica das vias aéreas, faz-se necessária a terapêutica de controle a longo prazo para suprimir a cascata inflamatória subjacente e prevenir episódios de sintomas asmáticos. Dispõe-se de dois tipos de medicações antiinflamatórias: os fármacos não esteróides e os corticóides. Ainda assim, os pacientes que apresentam asma persistente requerem a administração de medicações para alívio ou resgate das crises, os simpatomiméticos. Foram desenvolvidas novas moléculas que apresentam rota farmacológica diferenciada, como os modificadores de leucotrienos e os estabilizadores de mastócitos. A melhora dos tratamentos da asma exigem esforços dos profissionais da saúde, familiares e dos sistemas de assistência médica. Mesmo com todas as informações disponíveis, permanece a necessidade crítica de desenvolvimento do conhecimento sobre esta doença, visando reduzir sua morbidade, seus custos associados e, principalmente, garantir a qualidade de vida para os pacientes. O presente trabalho visa realizar uma revisão bibliográfica não exaustiva visando aprimorar os conhecimentos sobre a doença, visto o impacto da asma na saúde da população mundial e dada sua importância econômica.

LISTA DE FIGURAS

Figura 1	15
Figura 2	16
Figura 3	16
Figura 4	17
Figura 5	17
Figura 6	17
Figura 7	17
Figura 8	18
Figura 9	21
Figura 10	22
Figura 11	31
Figura 12	33
Figura 13	35
Figura 14	46
Figura 15	49
Figura 16	49
Figura 17	51
Figura 18	51
Figura 19	54
Figura 20	56
Figura 21	57
Figura 22	59

LISTA DE TABELAS

Tabela 1	23
Tabela 2	26
Tabela 3	27
Tabela 4	28
Tabela 5	40
Tabela 6	41
Tabela 7	44

SUMÁRIO

1. INTRODUÇÃO	11
2. HISTÓRIA DA ASMA	14
3. EPIDEMIOLOGIA	19
3.1 MUNDIAL	19
3.2 BRASIL	25
4. ASMA	29
4.1 QUADRO CLÍNICO E CLASSIFICAÇÃO	30
4.2 FISIOPATOLOGIA	31
4.3 FATORES DESENCADEADORES	37
5. TRATAMENTOS	39
5.1 SIMPATOMIMÉTICOS	42
5.1.1 ISOPROTERENOL	45
5.1.2 ALBUTEROL (SALBUTAMOL)	46
5.1.3 SALMETEROL E FORMOTEROL	47
5.2 XANTINAS	48
5.3 CROMOLINA e NEDOCROMIL	50
5.4 CORTICOIDES INALATÓRIOS	52
5.4.1 BUDESONIDA	54
5.4.2 FLUTICASONA	56
5.4.3 CICLESONIDA	57
5.5 INIBIDORES DA SÍNTESE DE LEUCOTRIENO E ANTAGONISTAS DO RECEPTOR DE LEUCOTRIENO	58
5.6 ANTICORPO ANTI IGE	61
5.7 NOVAS PERSPECTIVAS NO TRATAMENTO DA ASMA	63
5.7.1 GENÉTICA	63

5.7.2 IMUNOTERAPIA E VACINAS	64
5.7.3 BLOQUEADORES DA ADESÃO CELULAR	65
5.7.4 QUIMIOCIAS	66
5.7.5 INIBIÇÃO DE CITOCINAS	67
6. CONCLUSÃO	68
7. REFERÊNCIAS	69

1. INTRODUÇÃO

O termo respiração relaciona-se à longa cadeia de eventos que se inicia com a inalação do ar e termina com a criação de energia dentro de cada célula. Este processo é composto por três fases: ventilação, troca gasosa e respiração tissular. O fluxo de ar atmosférico resulta das alterações de pressão geradas dentro dos pulmões, pela contração e relaxamento da musculatura respiratória. Entretanto, com certos distúrbios respiratórios, tais como a asma, a ventilação pode tornar-se difícil e trabalhosa, mesmo sob condições consideradas normais, devido ao crônico estreitamento das vias aéreas.

O sistema respiratório está aberto ao ambiente externo e, portanto, deve ser capaz de se proteger dos gases potencialmente danosos, dos fluidos e das partículas, incluindo patógenos transportados pelo ar como vírus, bactérias e fungos. Os patógenos podem representar uma ameaça direta, pela invasão das células do trato respiratório, ou indireta pela liberação de toxinas perigosas que podem espalhar-se pelo próprio sistema respiratório. Os mecanismos protetores estão presentes ao longo de todo o trato respiratório para prevenir danos à mucosa e as superfícies alveolares. A mucosa epitelial que reveste o trato respiratório representa uma barreira física contra patógenos. Esta primeira linha de defesa é potencializada por vários mecanismos como a tosse, o espirro e o broncoespasmo, que são reflexos disparados pela irritação provocada por algum patógeno.

Quando algum patógeno ultrapassa esta barreira física, o organismo utiliza-se de uma segunda linha de defesa constituída pelas proteínas antimicrobianas, leucócitos e inflamação. As proteínas antimicrobianas, interferons, sistema complemento e transferrinas agem no sentido de inibir a disseminação dos microrganismos, matando-os simplesmente, ou inibindo sua replicação. Os leucócitos ajudam a proteger o corpo contra infecções e doenças pelo combate direto aos patógenos invasores. Esta proteção pode ocorrer por fagocitose, processo de degranulação, liberação de anticorpos e secreção de citocinas. Quando as células são danificadas, o mecanismo da inflamação é iniciado com a finalidade de eliminar os patógenos antes de se efetuar o reparo necessário. O processo inflamatório envolve três processos: vasodilatação, migração de células e reparo do tecido.

A asma é uma enfermidade inflamatória crônica das vias aéreas centrais e periféricas, caracterizada por episódios recorrentes de obstrução do fluxo aéreo e aumento da responsividade brônquica a uma variedade de estímulos. Observa-se inflamação das vias aéreas centrais e periféricas em pacientes asmáticos em todos os graus de gravidade, mesmo naqueles com sintomas relativamente leves e intermitentes. A obstrução do fluxo aéreo na asma é causada por alterações da função da musculatura lisa em estreita interação com edema da parede das vias aéreas, forças retráteis parenquimatosas e secreções intraluminais. A inflamação crônica das vias aéreas está associada com as alterações estruturais e funcionais que, com o tempo, podem levar ao remodelamento das paredes das vias aéreas.

Em 2004, a Global Initiative for Asthma lançou um relatório, o “Global Burden of Asthma Report” que é uma compilação de dados publicados sobre a prevalência e o impacto da asma no mundo. De acordo com o relatório, são estimados que mais de 300 milhões de pessoas no mundo sofrem de asma atualmente, levando a conclusão que a asma é um problema de saúde global. A asma é um problema que acarreta ônus considerável para pacientes, familiares e para os sistemas de assistência médica. Ao redor do mundo, a asma afeta pessoas de todas as etnias, sexos, níveis econômicos e idade. Entretanto, a asma tem maior incidência durante a infância, sendo a causa número um de faltas escolares.

A prevalência da asma está aumentando ao redor do mundo, e estas taxas de crescimento parecem estar conectadas as taxas de industrialização e urbanização. A prevalência da asma aumenta a medida que as comunidades em desenvolvimento adotam um estilo de vida mais urbano. O maior aumento da taxa de incidência aconteceu na Austrália, onde uma entre quatro crianças está diagnosticada com asma. Nos Estados Unidos, o número de pessoas com asma mais que dobrou entre os anos de 1980 e 1998, de 6.7 milhões para 17.3 milhões de asmáticos. Estima-se que no ano 2025 existirão 100 milhões de novos casos de asma diagnosticados.

A asma continua sendo insuficientemente diagnosticada e tratada. O diagnóstico baseia-se na anamnese, com destaque para os padrões e sintomas em relação a desencadeantes específicos, sendo que, a confirmação requer mensurações de função pulmonar. Porém, apesar da crescente disponibilidade de informações e uma variedade de medicações que visam a inflamação das vias aérea, são comuns os diagnósticos errôneos e/ou tardios, resultando em tratamentos sub-ótimos. A classificação da gravidade da asma determina a

terapêutica apropriada. A broncoconstrição na asma é um resultado de efeitos da inflamação (edema, hipersecreção de muco, infiltrado celular, etc) e da contração da musculatura lisa. Nenhuma medicação única atualmente disponível consegue tratar todos os aspectos da doença. O uso apropriado de medicações de controle (antiinflamatória) reduz a necessidade de medicações de alívio rápido e pode prevenir os sintomas esperados. A fim de se limitar ao mínimo necessário a administração das medicações, são importantes as medidas de controle ambiental, educação do paciente quanto à fidelização do tratamento mesmo em períodos sem sintomatologia e estabelecimento de planos individuais de tratamento.

2. HISTÓRIA DA ASMA

Asma é uma palavra grega que significa ofegante, dificuldade de respiração. É uma patologia conhecida desde a antiguidade, sendo primeiramente descrita no ano de 2600 a.C. no livro médico *Nei Ching*, considerado o mais antigo livro sobre medicina interna. Já nesta publicação era citada a planta *Ma Huang* como tratamento para a asma, planta esta de onde foi extraída a efedrina no início do século XX. No Egito antigo, no ano de 1500 a.C., já existiam referências sobre a asma aguda sendo citada no mais antigo compêndio médico que se tem conhecimento, *Os Papiros de Ebers*. Na Grécia antiga, o termo asma foi citado por Homero na obra *Ilíada* e Hipócrates descreveu a asma como um ataque paroxístico mais severo que uma simples dispnéia. Galeno e Arateus da Capadócia observaram que a asma era mais comum no inverno do que no verão e, que ocorria principalmente a noite (SAKULA, 1988).

Durante a Idade Média, aproximadamente em 1000 d.C., Avicenna descreveu a utilização de plantas aromáticas para tratamento da asma. Em 1148 d.C., Moses Maimonides escreve o Tratado da Asma onde relata que a poluição do ar da cidade do Cairo era responsável pelo desencadeamento da asma. A Escola Médica Salernitana, fundada no século XII, definia a asma como uma respiração curta, difícil e pesada, com tosse e muitos sibilos, com estreitamento e obstrução dos pulmões (KEENEY, 1964).

No período Renascentista, 1540 d.C., Paracelsus defendia que a asma só poderia ser tratada através de preparações líquidas e não por ervas inaladas e indicava o enxofre para secar o muco do pulmão como última opção de tratamento. Jan Baptista Helmont, um discípulo de Paracelsus, foi o primeiro a identificar que o sítio da doença encontrava-se nos brônquios, associou o broncoespasmo a inalação de poeira e identificou que para certos indivíduos, a ingestão de peixes também causava broncoespasmos. Em 1640 d.C., Thomas Willis identificou dois tipos de asma, classificando-os como pneumônica, onde as vias aéreas estavam obstruídas, ou convulsiva causada por estímulo nervoso por contração das fibras musculares. Em 1698 d.C., John Floyer identifica a predisposição hereditária da asma e as diferenças entre a asma contínua e a asma convulsiva ou periódica (KEENEY, 1964).

Em 1833 na Índia, eram queimadas folhas e raízes de estramônio, onde a fumaça produzida era inalada para o tratamento da asma, até que os colonos britânicos observaram este ritual e introduziram o alcalóide de beladona na medicina ocidental. Estudos mais detalhados da beladona mostram o isolamento da atropina em sua forma pura, e data neste mesmo ano o uso da atropina no combate a asma (SAKULA, 1988).

No século XIX, Charles H. Backley estabeleceu uma relação de causa e efeito, e concluiu que a rinite e asma eram causadas pela inalação de pólen e pó. Euget-les-Bains, em 1849, inventou o nebulizador, dando início a terapia dos aerossóis. Em 1853, Jean Charcot publicou a primeira identificação de cristais no escarro de uma paciente com bronquite e em 1870, Ernest Leyden observou estes cristais em pacientes asmáticos. Por muito tempo, a causa da asma foi atribuída a estes cristais, conhecidos como cristais de Charcot-Leyden. Hoje em dia sabe-se que estes cristais são glicoproteínas (BRENNER, 1999).

Desde o início do século XX, a teofilina foi o broncodilatador mais usado entre os asmáticos. Ela foi isolada, em 1888, por Albrecht Kossel, a partir do cacau. Ela é uma metilxantina (1,3-dimetilxantina) com estrutura semelhante à da cafeína e à da teobromina (FIGURA 1). Historicamente, seu emprego, no tratamento da asma, nasceu de uma sugestão de William Withering que, em 1786, recomendou café forte como um remédio para os sintomas asmáticos. Pouco tempo depois, em 1860, o Dr. Henry Hyde Salter, que era asmático, também afirmou que café forte seria o melhor tratamento disponível para a asma. Em 1900, o laboratório Boehringer passou a sintetizá-la e, a partir da década de 30, a teofilina começou a ser amplamente utilizada no tratamento da asma. A história do tratamento com broncodilatador para a asma começa em 1900, com o uso de um extrato bruto da glândula adrenal proposto por Solis-Cohen (CAMPOS, 2003).

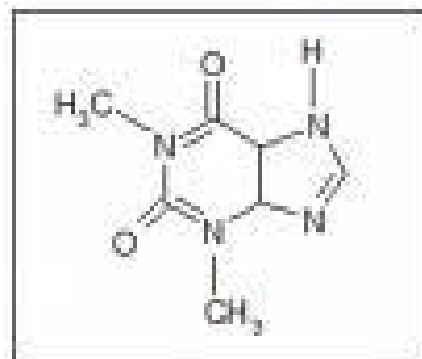


Figura 1: Estrutura da Teofilina (TEOFILINA, 2007)

No ano de 1903, a adrenalina (FIGURA 2) foi pela primeira vez utilizada por via parenteral para o tratamento da asma. Em 1907, a estrutura da histamina é identificada e é feita a relação entre sua estrutura e as patologias alérgicas. Em 1908, a aminofilina, derivada da teofilina, foi obtida e passou a ser utilizada por via endovenosa, porém seu uso só teve início em 1936, sendo utilizada em pacientes que não respondiam a adrenalina. Em 1924, a efedrina foi extraída da planta Ma Hung (utilizada pelos chineses desde 5000 a C.) e identificou-se que suas propriedades eram semelhantes as da adrenalina (agonista alfa e beta adrenérgico) e tinha a possibilidade de administração oral. Em 1929, adrenalina foi administrada por via inalatória (MAY, 1974).

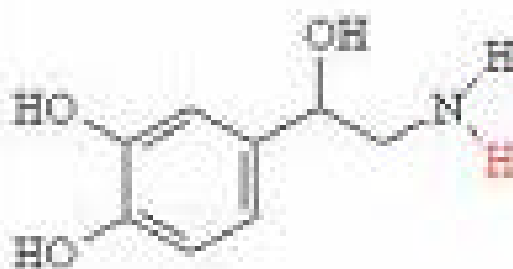


Figura 2: Estrutura da Adrenalina (ADRENALINA,2007)

Foi em 1932 que Robert A. Cooke, determinou que uma expressão alérgica é fundamental para o desencadeamento da asma e da rinite e em 1934, foi realizado, pela primeira vez, o teste de provocação brônquica por alérgenos. A cortisona foi isolada da glândula supra renal em 1936. Em 1941, a isoprenalina (FIGURA 3) foi sintetizada, sendo o primeiro β -agonista sintético não seletivo de curta duração e somente em 1949 foi utilizada

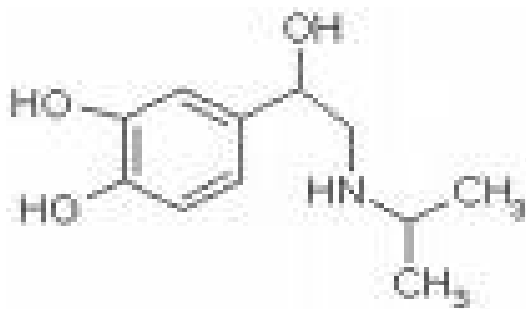


Figura 3: Estrutura da Isoprenalina (ISOPRENALINA, 2007)

como tratamento em pacientes com asma aguda e crônica. Em 1950, a cortisona (FIGURA 4) foi utilizada para o controle da asma crônica mesmo antes da asma ser identificada como uma doença inflamatória. Em 1955, a prednisona e a prednisolona (FIGURAS 5 e 6) foram introduzidas como terapias. Em 1955, foi desenvolvido o dispositivo spray dosador, muito utilizado no tratamento da asma (BRENNER, 1999).

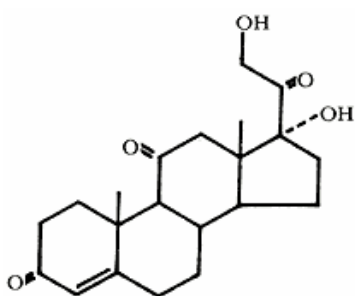


Figura 4: Estrutura da Cortisona (CORTISONA, 2007)

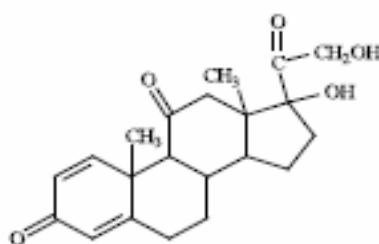


Figura 5: Estrutura da Prednisona (PREDNISONA, 2007)

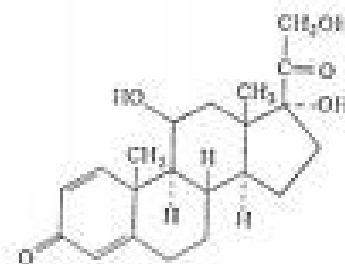


Figura 6: Estrutura da Prednisolona (PREDNISOLONA, 2007)

Após a década de 50, aumentam os conhecimentos sobre a bioquímica corpórea, sendo descoberta a primeira citocina, o interferon e a adenosina monofosfato cíclico (AMPC), ambas em 1957. Em 1959, foram isoladas as prostaglandinas e os linfócitos foram identificados como as principais células imunocompetentes. Neste ano também foi inventado o medidor de fluxo expiratório máximo. Em 1961, foi sintetizado a metaproterenol que é um broncodilatador β -agonista não seletivo. Em 1968, foi sintetizado o primeiro β_2 -agonista seletivo, o salbutamol, que apresenta início de ação em 1 minuto e pico de ação em 45 minutos, com efeitos que persistem até 4 horas. Apenas em 1990, a asma foi considerada uma doença inflamatória. Neste mesmo ano, foi introduzido ao mercado o salmeterol (FIGURA 7) primeiro broncodilatador de longa duração (BRENNER, 1999).

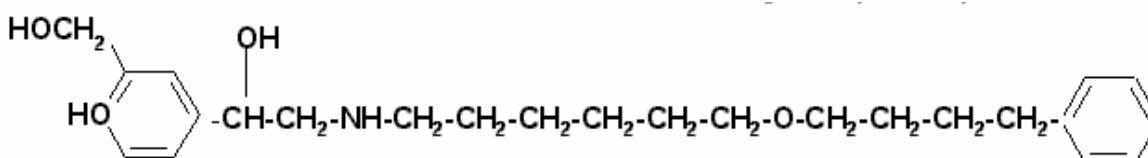


Figura 7: Estrutura do Salmeterol (SALMETEROL, 2007)

Em 1995, foi autorizado o uso na prática clínica do primeiro medicamento antileucotrienos, o zafirlucaste (FIGURA 8). Em 1999, foi introduzido o primeiro spray dosador com propelente sem cloro, não-clorofluorcarbono, para proteção da camada de ozônio. Neste mesmo ano, foi introduzido ao mercado o levalbuterol, isômero do salbutamol. Em 2000, foi identificado que os linfócitos T são relacionados a asma,

como reguladores e foi descoberto o primeiro gene relacionado a asma. Em 2003, o anticorpo monoclonal anti-IgE, omalizumab, é aprovado para tratamento da asma alérgica e persistente (TELLES, 2007).

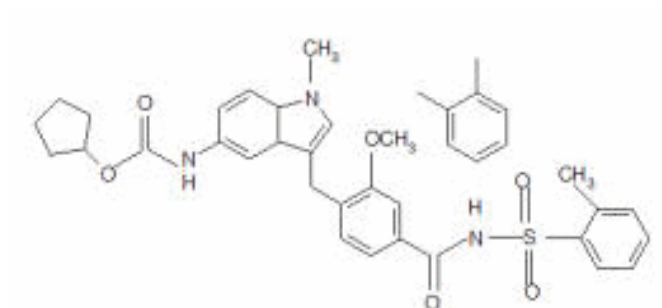


Figura 8: Estrutura Zafirlucaste (ZAFIRLUCASTE, 2007)

3. EPIDEMIOLOGIA

3.1 MUNDIAL

De acordo com o World Health Organization - WHO (2007), no ano de 2005, 300 milhões de pessoas ao redor do mundo sofriam de asma sendo que 255 mil pessoas morreram de asma neste mesmo ano. É estimado que este número já é muito superior atualmente, mostrando que a asma é um problema de saúde global e não pode ser negligenciado. Isto se deve a crescente taxa de prevalência de asma no mundo, principalmente em regiões que se tornaram urbanizadas.

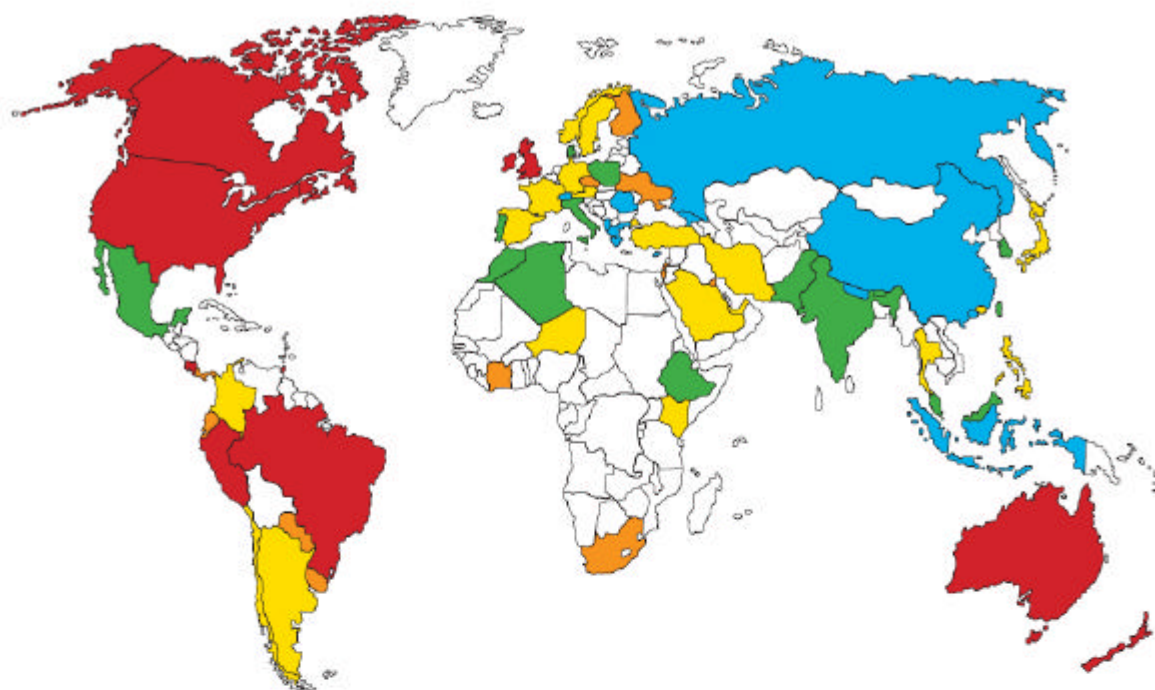
A asma afeta pessoas de todas as etnias, níveis econômicos, sexo e idades, entretanto seu desenvolvimento é mais evidenciado durante a infância. A asma é a doença crônica de ocorrência mais comum na infância e é também a que causa mais ausências nas aulas entre todas. A asma tem se tornado cada vez mais comum entre crianças e adultos nas últimas décadas. O aumento da prevalência da asma está sendo associada com o aumento da sensibilização atópica e é paralela ao aumento de outras patologias alérgicas, como a rinite e o eczema (MASOLI, et al, 2004).

A asma não é um problema de saúde pública apenas para os países desenvolvidos; ela ocorre em todos os países, independentemente de seu nível de desenvolvimento. Mais de 80% dos óbitos causados pela asma ocorrem em países subdesenvolvidos. Em muitos países, os problemas gerados pela asma são tamanhos que são considerados prioridade nas estratégias para a saúde do governo. O maior crescimento da taxa de incidência de asma foi observado na Austrália onde 1 entre 4 crianças tem asma atualmente. Nos Estados Unidos, o número de pessoas com asma passou de 6,7 milhões no ano de 1980 para 17,3 milhões no ano de 1998. Com as crescentes taxas de urbanização da população mundial, passando de 49% para 59% em 2025, é esperado que o número de asmáticos acompanhe este crescimento nas próximas décadas. É estimado uma adição de mais 100 milhões de pessoas diagnosticadas asmáticas no ano de 2025 (NATIONAL HEART, LUNG AND BLOOD INSTITUTE/ WORLD HEALTH ORGANIZATION, 2002).

A taxa de mortalidade em decorrência da asma irá aumentar aproximadamente 20% nos próximos 10 anos caso não sejam tomadas medidas urgentes. Atualmente, a asma é sub diagnosticada e precariamente tratada, gerando um problema para os indivíduos e suas famílias e ainda gerando possíveis restrições nas atividades cotidianas. Muitas destas mortes são preveníveis, ou devido a um tratamento precário ou pela demora na obtenção de socorro durante o ataque de asma. É estimado que 1 a cada 250 mortes que ocorrem no mundo seja devido a asma (WHO, 2007).

A verdadeira prevalência da asma é difícil de ser determinada devido a falta de um único teste diagnóstico, métodos diferentes de classificação da mesma condição, diferentes interpretações dos sintomas, assim como incertezas sobre o conhecimento (da população e dos profissionais da saúde) sobre a doença (MASOLI, et al, 2004).

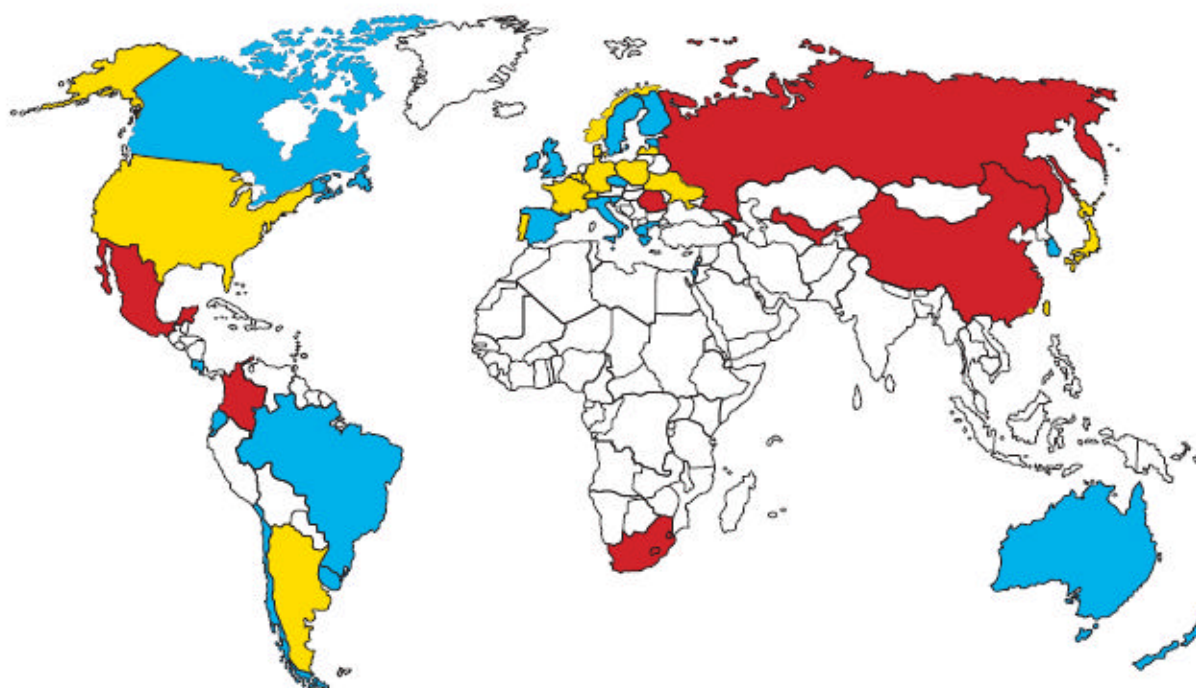
A prevalência, a mortalidade e a epidemiologia da asma, por região do mundo, encontram-se nas figuras 9, 10 e tabela 1, respectivamente.



Proportion of population (%)*			
■	≥10.1	■	2.5-5.0
■	7.6-10.0	■	0-2.5
■	5.1-7.5	■	No standardised data available

Scotland	18.4	Ivory Coast	7.8	Oman	4.5
Jersey	17.6	Colombia	7.4	Pakistan	4.3
Guernsey	17.5	Turkey	7.4	Tunisia	4.3
Wales	16.8	Lebanon	7.2	Cape Verde	4.2
Isle of Man	16.7	Kenya	7.0	Latvia	4.2
England	15.3	Germany	6.9	Poland	4.1
New Zealand	15.1	France	6.8	Algeria	3.9
Australia	14.7	Norway	6.8	South Korea	3.9
Republic of Ireland	14.6	Japan	6.7	Bangladesh	3.8
Canada	14.1	Sweden	6.5	Morocco	3.8
Peru	13.0	Thailand	6.5	Occupied Territory of Palestine	3.6
Trinidad & Tobago	12.6	Hong Kong	6.2	Mexico	3.3
Costa Rica	11.9	Philippines	6.2	Ethiopia	3.1
Brazil	11.4	United Arab Emirates	6.2	Denmark	3.0
United States of America	10.9	Belgium	6.0	India	3.0
Fiji	10.5	Austria	5.8	Taiwan	2.6
Paraguay	9.7	Spain	5.7	Cyprus	2.4
Uruguay	9.5	Saudi Arabia	5.6	Switzerland	2.3
Israel	9.0	Argentina	5.5	Russia	2.2
Barbados	8.9	Iran	5.5	China	2.1
Panama	8.8	Estonia	5.4	Greece	1.9
Kuwait	8.5	Nigeria	5.4	Georgia	1.8
Ukraine	8.3	Chile	5.1	Nepal	1.5
Ecuador	8.2	Singapore	4.9	Romania	1.5
South Africa	8.1	Malaysia	4.8	Albania	1.3
Czech Republic	8.0	Portugal	4.8		
		Uzbekistan	4.6		

Figura 9: Prevalência Mundial da Asma (GINASTHMA, 2007)



Countries shaded according to case fatality rate (per 100,000 asthmatics)*

 >10.0	 0-5.0
 5.1-10.0	 No standardised data available

China.....	36.7	Germany	5.1
Russia	28.6	Spain	4.9
Uzbekistan.....	27.2	South Korea.....	4.9
Albania.....	20.8	Czech Republic	4.8
South Africa	18.5	Israel	4.7
Singapore.....	16.1	New Zealand.....	4.6
Romania	14.7	Costa Rica	3.9
Mexico	14.5	Australia	3.8
Malta	11.6	Republic of Ireland	3.6
Colombia.....	10.1	Italy	3.6
Denmark	9.3	Chile	3.5
Ukraine	8.7	England	3.2
Japan	8.7	Scotland.....	3.0
FYR Macedonia	8.2	Estonia	3.0
Belgium	7.7	Wales.....	2.9
Latvia.....	7.1	Austria	2.6
Norway	7.1	Ecuador	2.3
Switzerland	7.0	Greece.....	2.1
Portugal	6.9	Uruguay.....	2.1
Poland	6.6	Sweden	2.0
France	6.5	Brazil	1.8
Thailand	6.2	Canada	1.6
Argentina.....	5.8	Finland	1.6
Hong Kong	5.6	Cape Verde	0.0
United States of America	5.2		

Figura 10: Mortalidade Mundial da Asma (GINASTHMA, 2007)

TABELA 1: Epidemiologia Mundial da Asma

PAÍSES	POPULAÇÃO TOTAL (milhões)	POPULAÇÃO COM ASMA (milhões)	PREVALÊNCIA (%)
<u>América do Norte:</u>			
Canadá Estados Unidos da América	316.9	36.5	11.2
<u>América Central:</u> Belize, Costa Rica, El Salvador, México, Panamá, Nicarágua, Guatemala e Honduras			
<u>Caribe:</u> Barbados, Cuba, República Dominicana, Haiti, Jamaica, Porto Rico, Trindade e Tobago, Ilhas do Caribe			
<u>América do Sul:</u> Argentina, Bolívia, Brasil, Chile, Colômbia, Equador, Guiana Francesa, Guiana, Paraguai, Peru, Suriname, Uruguai, Venezuela			
<u>Norte da África:</u> Argélia, Egito, Líbia, Marrocos, Níger, Sudão, Tunísia			
<u>África Central:</u> Camarões, Cabo Verde, Guiné Equatorial, Gabão, Gana, Guiné-Bissau, Costa do Marfim, Libéria, Mali, Mauritânia, Nigéria, Senegal, Serra Leoa, Togo, Sahara			
<u>Leste da África:</u> Eritreia, Etiópia, Quênia, Madagascar, Malawi, Maurício, Moçambique, Ruanda, Somália, Tanzânia, Uganda			
<u>Sul da África:</u> Angola, Botsuana, Congo, Namíbia, África do Sul, Zaire, Zâmbia, Zimbábue			

PAÍSES	POPULAÇÃO TOTAL (milhões)	POPULAÇÃO COM ASMA (milhões)	PREVALÊNCIA (%)
Europa Ocidental: Austria, Bélgica, França, Alemanha, Itália, Luxemburgo, Holanda, Portugal, Espanha, Suíça	290.8	17.2	5.9
Balcãs: Albânia, Armênia, Arzêrbaijão, Bôsnia, Croácia, Chipre, Geórgia, Grécia, Malta, Macedônia, Sérvia, Eslovênia, Turquia	112.4	6.9	6.1
Europa Oriental: Bielô-Rússia, Bulgária, Hungria, Moldóvia, República Tcheca, Romênia, Rússia, Ucrânia	264	9.8	3.7
Oriente Médio: Irã, Iraque, Israel, Jordânia, Arábia Saudita, Líbano, Palestina, Síria, Emirados Árabes Unidos	177.5	10.3	5.8
Ásia Central: Afeganistão, Cazaquistão, Quirquístão, Paquistão, Turquemenistão, Uzbequistão	224.7	9.7	4.3
Sul da Ásia: Bangladesh, Butão, Índia, Nepal, Seicheles, Sri Lanka	1.210	42.2	3.5
Ásia: China, Hong Kong, Macau, Mongólia, Taiwan	1.324,10	27.8	2.1
Nordeste da Ásia: Japão, Coréia do Norte, Coréia do Sul	168.8	11.4	5.8
Noroeste da Ásia: Brunei, Cambodja, Indonésia, Laos, Malásia, Filipinas, Singapura, Tailândia, Vietna	529.3	17.5	3.3
Ocênia: Austrália, Fiji, Nova Zelândia, Papua Nova Guiné, Samoa, Tahiti, Outras Ilhas	30.7	4.5	14.6

Fonte: MASOLI, et al, 2004.

3.2 BRASIL

O Brasil é o 14^o país no mundo em prevalência de asma e o 46^o em casos de fatalidade por asma, sendo a taxa de mortalidade 1.8 para cada 100.000 pacientes. Aproximadamente 20% dos brasileiros têm ou já tiveram alguma manifestação da doença, sendo que 25% destes têm a forma moderada ou grave, que pode levar à morte se não diagnosticada e tratada corretamente. A população com acesso a medicação para tratamento está entre 50 à 80% (MASOLI, et al, 2004).

Os últimos estudos epidemiológicos realizados no País sobre asma, do Departamento de Informática do SUS - DATASUS (2007) indicam que o problema representou a terceira causa de hospitalização pelo SUS em 2004, provocando 396 mil internações. Os custos com internações por asma neste mesmo ano de 2004 no Brasil foi superior a R\$ 106 milhões, cerca de 2,8% do gasto total anual e o terceiro maior valor gasto com uma doença. O resultado disso é que, ainda que o Brasil esteja alinhado à tecnologia e medicação disponíveis na Europa e Estados Unidos, dispondo de todos os recursos para um diagnóstico preciso e tratamento eficaz, morrem em média 6 pacientes diariamente em decorrência da falta de diagnóstico e/ou tratamento adequados.

A asma é uma doença de prevalência crescente, adquirindo dimensões de um problema de saúde pública, tanto que o dia 21 de Junho foi declarado o dia nacional de combate à asma com o objetivo de transmitir informação sobre a doença. Apesar dos avanços científicos, 2.500 pessoas morrem vítimas da asma por ano no Brasil. Este número pode parecer insignificante, entretanto as mortes são impregnadas de importância dada à possibilidade de serem evitadas na sua maioria. Em 1999, a Secretaria de Saúde implantou o Programa de Atendimento ao Paciente Asmático, que conta atualmente com 24 Centros de Referência, que atendem e fornecem medicação a 15 mil pacientes apenas no Distrito Federal, onde em 2005, ocorreram 4.160 internações o que representa 3% do total de doentes (GOMES, 2007).

A tabela 1 mostra dados sobre o número de internações realizadas no Sistema Único de Saúde – SUS – no mês de maio de 2007, que foram classificados como decorrentes da asma pela classificação CID-10. A região com o maior número de internações é a região nordeste, que não representa a região com o maior índice

de urbanização/industrialização do Brasil, o que mostra que outros fatores interferem na exacerbação da asma.

Tabela 2: Número de Internações no SUS por Região do Brasil e classificação pela CID -10: ASMA

Região do Brasil	Total
Região Norte	2071
Região Nordeste	11473
Região Sudeste	6565
Região Sul	4506
Região Centro-Oeste	2121
Total	26736

Fonte: (DATASUS, 2007)

Os custos indiretos da asma são difíceis de serem determinados, mas refletem o tempo de trabalho perdido e a diminuição da produtividade de pacientes e prestadores de assistência. Os custos diretos a doença têm em grande parte relação com medicações e utilização de serviços de assistência médica. Os custos diretos da asma variam de um país para outro segundo o sistema e a política de assistência médica; em qualquer comunidade, entretanto, as despesas de saúde relacionadas a asma associam-se na sua maioria a assistência emergencial. Os custos dos serviços de hospitalização são responsáveis pelas maiores despesas diretas, e a perda de produtividade por absenteísmo é responsável pelas maiores despesas indiretas (GERGEN, 2001).

A tabela 3 mostra o custo direto das internações no Sistema Único de Saúde – SUS – em decorrência da asma em maio de 2007. Este custo direto foi de R\$ 8.637.523,25, sendo a região Nordeste a maior despesa, por consequência do maior número de internações (DATASUS, 2007).

Tabela 3: Custo da Internação por Região do Brasil e classificação pela CID -10: ASMA

Região Norte	666.049,02
.. Rondônia	103.545,64
.. Acre	15.599,33
.. Amazonas	100.749,06
.. Roraima	2.603,84
.. Pará	368.963,4
.. Amapá	4.793,82
.. Tocantins	69.793,93
Região Nordeste	3648037,72
.. Maranhão	307.928,31
.. Piauí	187.779,94
.. Ceará	549.392,84
.. Rio Grande do Norte	178.510,05
.. Paraíba	217.665,18
.. Pernambuco	483.565,98
.. Alagoas	87.563,28
.. Sergipe	65.358,02
.. Bahia	1.570.274,12
Região Sudeste	2.188.061,9
.. Minas Gerais	728.291,94
.. Espírito Santo	87.453,66
.. Rio de Janeiro	297.009,99
.. São Paulo	1.075.306,31
Região Sul	1.470.003
.. Paraná	616.191,29
.. Santa Catarina	172.221,24
.. Rio Grande do Sul	681.590,47
Região Centro-Oeste	665.371,61
.. Mato Grosso do Sul	82.735,09
.. Mato Grosso	137.920,25
.. Goiás	381.313,06
.. Distrito Federal	63.403,21
Total	8.637.523,25

Fonte: DATASUS, 2007.

O número de óbitos ocorridos no ano de 2005 (TABELA 4) por unidade federativa e região do Brasil em decorrência da asma, assim classificada pela CID-10. A região Sudeste apresenta aproximadamente metade do número de internações em comparação com a região Nordeste, porém é a região onde ocorre o maior número de óbitos do país. A Região Norte se estabelece como a região com o menor número de internações e óbitos decorrentes da asma do Brasil (DATASUS, 2007).

Tabela 4: Número de Óbitos por Região do Brasil e classificação pela CID -10: ASMA

Regiões/ UF	TOTAL
Região Norte	113
.. Rondônia	8
.. Acre	14
.. Amazonas	14
.. Roraima	5
.. Pará	59
.. Amapá	1
.. Tocantins	12
Região Nordeste	869
.. Maranhão	111
.. Piauí	55
.. Ceará	161
.. Rio Grande do Norte	53
.. Paraíba	40
.. Pernambuco	185
.. Alagoas	43
.. Sergipe	39
.. Bahia	182
Região Sudeste	1070
.. Minas Gerais	270
.. Espírito Santo	79
.. Rio de Janeiro	215
.. São Paulo	506
Região Sul	399
.. Paraná	139
.. Santa Catarina	48
.. Rio Grande do Sul	212
Região Centro-Oeste	152
.. Mato Grosso do Sul	38
.. Mato Grosso	26
.. Goiás	42
.. Distrito Federal	46
Total	2603

Fonte: DATASUS, 2007.

4. ASMA

Asma é uma doença inflamatória crônica causada por hiper-responsividade das vias aéreas inferiores. É caracterizada pela limitação variável ao fluxo aéreo que pode ser reversível espontaneamente ou com tratamento, manifestando-se clinicamente por episódios recorrentes de sibilância, dispnéia, aperto no peito e tosse, particularmente à noite e pela manhã ao despertar (SOCIEDADES BRASILEIRAS DE ALERGIA E IMUNOPATOLOGIA, PEDIATRIA E PNEUMOLOGIA E TISIOLOGIA, 2002).

Durante uma respiração normal, o ar flui livremente através dos pulmões, mas em um indivíduo, cuja asma não está controlada, as vias aéreas encontram-se estreitadas, edematosas e inflamadas, limitando o fluxo de ar. Isto ocorre devido aos processos de broncoconstrição, pela produção de tampões mucosos e pela inflamação aumentada. Os sintomas apresentados podem variar de hora a hora, de dias, semanas e até meses e sua severidade varia de paciente para paciente (NATIONAL HEART, LUNG, AND BLOOD INSTITUTE/ WORLD HEALTH ORGANIZATION, 2002).

A asma parece ser resultante de uma interação entre genética, exposição ambiental e outros fatores específicos que levam ao desenvolvimento e manutenção dos sintomas. Alterações no ambiente moderno e industrializado parecem, de alguma forma, ser responsáveis pelo aumento da prevalência desta patologia. (SOCIEDADES BRASILEIRAS DE ALERGIA E IMUNOPATOLOGIA, PEDIATRIA E PNEUMOLOGIA E TISIOLOGIA, 2002)

O padrão inflamatório da asma tem natureza multicelular e envolve mastócitos, neutrófilos, eosinófilos, linfócitos T, células musculares e epiteliais, diversas citocinas e quimiocinas. A análise do padrão desta inflamação, que está associada à gravidade da doença, vem direcionando o tipo de tratamento para a prevenção ou para o bloqueio das alterações inflamatórias. Com isso, além dos agentes Beta₂-adrenérgicos, da teofilina, dos corticosteróides, e dos broncodilatadores, novos fármacos vêm sendo estudados. (CAMPOS, 2003)

4.1 QUADRO CLÍNICO E CLASSIFICAÇÃO

Vários são os estímulos que podem desencadear a hiperresponsividade observada na asma como, por exemplo, alérgenos, fumaça de cigarro, poluentes atmosféricos, fármacos, alterações na temperatura ambiental, infecções respiratórias, estímulos ocupacionais, substâncias presentes em alimentos, obesidade, exercício físico e estresse (NATIONAL HEART, LUNG, AND BLOOD INSTITUTE/WORLD HEALTH ORGANIZATION, 2002).

O tipo de estímulo que desencadeia a crise asmática é diferente para cada indivíduo, sendo que nem todas as pessoas expostas aos mesmos estímulos desenvolvem a doença. A este fato associa-se claramente a predisposição genética que tem sido amplamente estudada e enfatizada como principal fator para o desenvolvimento da resposta mediada por imunoglobulina E (IgE) a alérgenos inalatórios comuns (NATIONAL HEART, LUNG, AND BLOOD INSTITUTE/WORLD HEALTH ORGANIZATION, 2002).

Considerando-se a limitação ao fluxo aéreo e sua variabilidade, a asma é classificada, segundo o GINA em 4 diferentes estágios:

- 1) **Intermitente**: presença de sintomas menos de 1 vez por semana, exacerbações curtas, presença de sintomas noturnos no máximo 2 vezes por semana, volume expiratório forçado no primeiro segundo (VEF1) = 80% do predito e variabilidade do VEF1 <20%;
- 2) **Persistente leve**: presença de sintomas mais do que uma vez por semana e menos de 1 vez ao dia, exacerbações podem afetar as atividades e o sono, presença de sintomas noturnos mais do que 2 vezes por mês, VEF1 = 80% do predito e variabilidade do VEF1 entre 20 e 30%;
- 3) **Persistente moderado**: presença de sintomas diariamente, exacerbações podem afetar as atividades e o sono, presença de sintomas noturnos mais do que 1 vez por semana, uso diário de β -2 agonista de curta duração (broncodilatador), VEF1 entre 60 e 80% do predito e variabilidade do VEF1 > 30% e
- 4) **Persistente grave**: sintomas diários, exacerbações freqüentes, sintomas noturnos também freqüentes, limitação das atividades físicas, VEF1 = 60% do predito e variabilidade do VEF1 30%. Atualmente a classificação da asma também considera se o paciente ainda não recebeu tratamento específico ou se já está em tratamento.

4.2 FISIOPATOLOGIA

O desenvolvimento da crise asmática e a relação desta com o fator desencadeante, têm sido mais amplamente estudados nos indivíduos que apresentam a asma atópica. O processo que gera a sensibilização do paciente é a primeira etapa que se estuda para entender o desenvolvimento do quadro asmático. Os alérgenos inalados entram em contato com a mucosa respiratória e são capturados por células dendríticas presentes no epitélio brônquico. Estas células são capazes de reconhecer o alérgeno, processar o antígeno e apresentar seus fragmentos peptídicos ligados à molécula do Complexo de Histocompatibilidade II (CH II) aos linfócitos T auxiliares. Estes vão produzir citocinas, sobretudo interleucinas (IL) (IL-3, IL-4, IL-5, IL-10, IL-13) que caracterizam uma resposta predominantemente humoral, induzindo a proliferação de linfócitos do subtipo “T helper 2” (Th2) (HOLGATE, 1993).

Por meio de um mecanismo regulatório, o interferon-gamma produzido pelas células T helper 1 (Th1) inibe as células T helper 2 (Th2), e a interleucina 4 (IL-4) produzida pelas células Th2 inibe as células Th1, portanto um desequilíbrio que favoreça as células Th2 pode ser importante na asma (FIGURA 11) (HUSAIN, KUMAR, 2005).

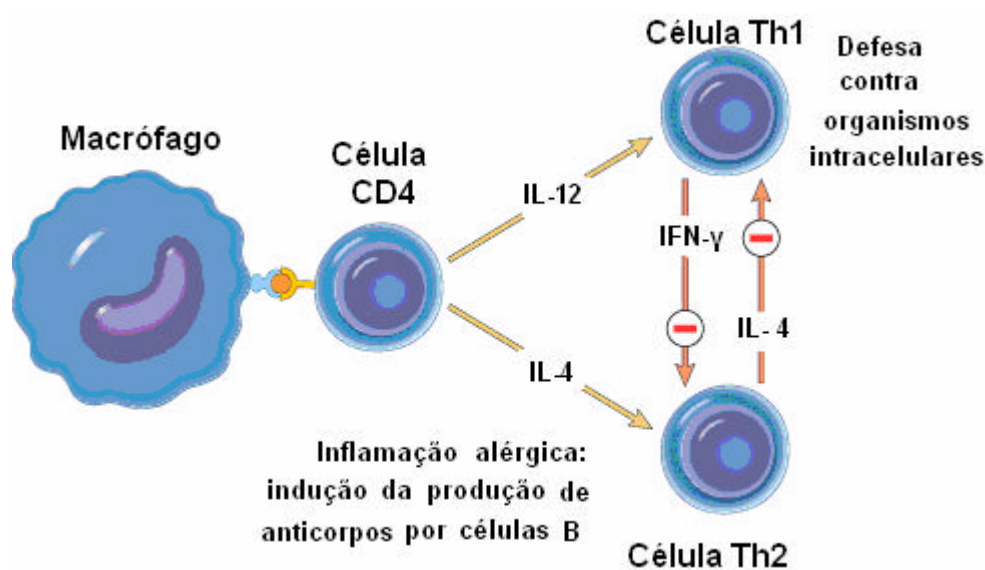


FIGURA 11: Mecanismo regulatório das células T helper 1 (Th1) e T helper 2 (Th2) (HUSAIN, KUMAR, 2005).

As citocinas produzidas pelos linfócitos T fazem com que estas células estimulem a produção de imunoglobulinas (IgE) por linfócitos B, além de estimular a proliferação de mastócitos e ativação e aumento da sobrevivência de eosinófilos. Os anticorpos liberados na circulação se ligam a receptores de alta afinidade presentes em mastócitos (HARRIS et al., 1995).

Quando ocorre uma reexposição ao antígeno, este se liga à IgE nos mastócitos e estas células, então, liberam mediadores pré-formados que atuam abrindo as junções entre as células epiteliais. O antígeno pode então, entrar na mucosa para ativar mastócitos e eosinófilos que, por sua vez, liberam mais mediadores. Conjuntamente, tanto por via direta ou por reflexos neuronais, os mediadores induzem broncoespasmo, aumento da permeabilidade vascular e produção de muco e recrutam do sangue mais células secretoras de mediadores inflamatórios (HUSAIN, KUMAR, 2005).

Esta reação ocorre em cerca de metade dos pacientes asmáticos. É denominada reação imediata, ou seja, ocorre minutos após a exposição do indivíduo ao antígeno e é caracterizada, fundamentalmente, por obstrução de vias aéreas. O principal fator responsável pela obstrução de vias aéreas nesta fase é a contração da musculatura lisa brônquica, porém, outros fatores estão envolvidos, como a formação de edema das vias aéreas e hipersecreção de muco. Embora os mastócitos liberem histamina e prostaglandina, os leucotrienos parecem ser os principais mediadores responsáveis pelas alterações encontradas nesta fase (HARRIS et al., 1995).

A chegada de leucócitos recrutados (neutrófilos, eosinófilos, basófilos e também linfócitos e monócitos) sinaliza o início da fase tardia da asma e ocorre horas após a exposição antigênica. Nesta fase, ocorre a liberação de mediadores produzidos por leucócitos, pelo endotélio e por células epiteliais. Fatores, principalmente de eosinófilos, também causam danos ao epitélio (FIGURA 12) (HUSAIN, KUMAR, 2005).

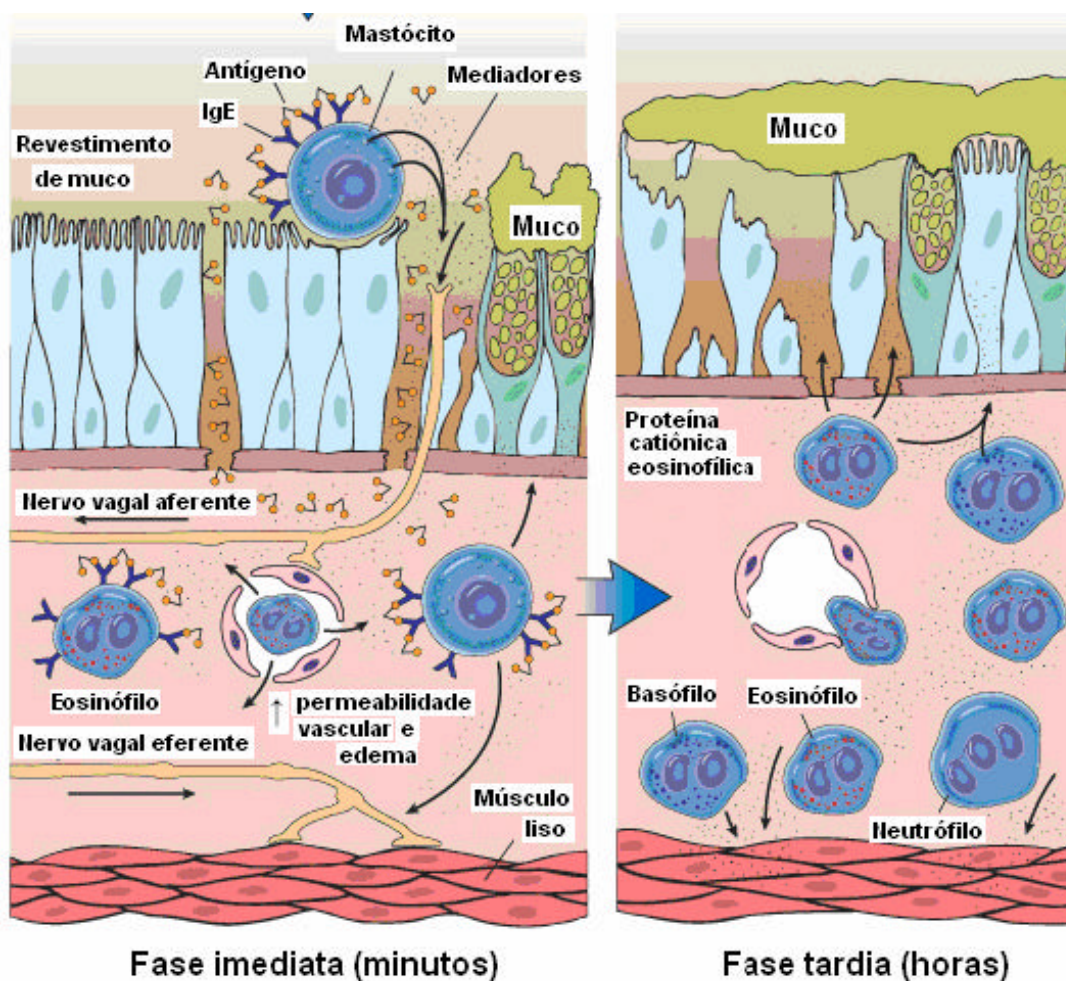


FIGURA 12: Esquema representando alguns mecanismos fisiopatológicos envolvidos nas fases imediata e tardia da asma alérgica (HUSAIN, KUMAR, 2005).

Os indivíduos asmáticos podem ser assintomáticos no período entre as crises, mas apesar disso, sabe-se atualmente, através de estudos com biópsias brônquicas e lavados broncoalveolares de pacientes asmáticos, que a inflamação está presente em intensidade variável mesmo nos intervalos entre as crises. Esses estudos também mostram que a inflamação está presente na via aérea de indivíduos asmáticos mesmo na asma leve e em casos subclínicos (BEASLEY et al., 1989).

Entre as várias células que participam do processo inflamatório na asma, estudos demonstram que o linfócito T e o eosinófilo atuam como células fundamentais para a perpetuação do processo inflamatório. Existe uma correlação entre a gravidade da doença e os linfócitos T ativados e eosinófilos no lavado broncoalveolar (WALKER et al., 1991).

Os linfócitos T de vias aéreas asmáticas são, em sua maioria, CD3+, CD45 e CD4+, indicando que são células T “helper” com exposição prévia a antígeno. Apesar disso, tem sido demonstrado que linfócitos T CD8 também são capazes de produzir interleucina-4 e interleucina-5 em pacientes asmáticos (YING et al., 1997; CHO et al., 2002).

Os eosinófilos, considerados como células de papel fundamental na asma, estão presentes nas vias aéreas de pacientes asmáticos em quantidades variáveis. Essas células são praticamente ausentes em vias aéreas de indivíduos normais. São recrutados da circulação numa fase tardia da inflamação. A produção e ativação dos eosinófilos estão sob controle dos linfócitos T auxiliares. Essas células liberam proteínas altamente tóxicas de seus grânulos (proteína básica principal, proteína catiônica eosinofílica, endoperoxidase neutra, neurotoxina derivada do eosinófilo) e radicais livres de oxigênio que vão causar dano tecidual (HOLGATE, 1993).

A proteína catiônica eosinofílica presente na matriz dos grânulos e que apresenta atividade citotóxica contra o epitélio brônquico está presente em quantidade aumentada no epitélio e na submucosa de pacientes asmáticos, quando comparado aos controles (AZZAWI et al., 1990; BOUSQUET et al., 1990; DJUKANOVIC et al., 1990).

A participação dos neutrófilos na fisiopatologia da asma brônquica é pouco conhecida. Em alguns casos de asma fatal tem sido reportada a presença de infiltrado inflamatório neutrofílico (FUJISAWA et al., 1990).

Observa-se o aumento de neutrófilos em lavado brônquico de pacientes com crise grave de asma submetidos a ventilação mecânica quando comparados a asma leve e controles não asmáticos. Foi identificado o aumento de neutrófilos em asmáticos graves corticodependentes comparados a asmáticos moderados através de material obtido de biópsia brônquica (LAMBLIN et al., 1998).

A reação pulmonar a antígenos em indivíduos sensíveis pode ser caracterizada como uma resposta imediata isolada, tardia isolada ou uma associação de ambas as respostas (SUBBARAO et al., 2005).

Indivíduos com asma atópica apresentam broncoconstrição (FIGURA 13) que, geralmente, tem um pico após 2 horas após a exposição ao alérgeno (resposta asmática imediata). Em aproximadamente 60% dos indivíduos, essa broncoconstrição também ocorre de 3 a 7 horas depois, caracterizando a resposta

asmática tardia, que está associada com a hiperresponsividade brônquica e a inflamação eosinofílica das vias aéreas (YOSHIDA et al., 2005).



Figura 13: Demonstração de um brônquio normal e brônquio com constrição (A.D.A.M., 2007)

A obstrução das vias aéreas durante a resposta tardia é mais prolongada e geralmente mais grave do que a observada na resposta imediata (O'BYRNE, 1998).

A hiperresponsividade a histamina foi medida em um estudo antes e após 24 horas ao desafio do antígeno. A resposta a histamina não mudou nos pacientes que desenvolveram uma resposta imediata isolada, entretanto, os pacientes que desenvolveram uma resposta imediata e tardia demonstraram aumentos significantes na reação a histamina 24 horas após o desafio. Esse aumento na responsividade foi persistente em alguns pacientes por semanas seguidas ao desafio indicando que, dentro do estudo da patogênese da asma, a resposta tardia é de grande relevância (BOUSQUET et al., 1990).

Alguns estudos têm sugerido que a resposta inflamatória na asma não está restrita às vias aéreas, mas ocorre difusamente nos pulmões. O parênquima pulmonar periférico de pacientes asmáticos apresenta inflamação eosinofílica, assim como hiperexpressão de IL-5 (MAGALHÃES SIMÕES et al., 2005).

A obstrução ao fluxo de ar, característica na asma, provoca um aumento da resistência pulmonar que é um fator determinante para o gasto de energia que ocorre durante a respiração. Grande parte dessa resistência é determinada pelas vias aéreas, pois a passagem de um fluxo de ar por um sistema de tubos dissipa energia. Porém, tem sido proposto nos últimos anos que o pulmão distal pode ter um papel fundamental na resistência pulmonar total (BACHOFEN, 1968).

Sugere-se que alterações nas pequenas vias aéreas podem contribuir significativamente para o declínio funcional na asma, especialmente nos pacientes com asma grave (ENFUMOSA, 2003).

As alterações inflamatórias e funcionais do pulmão distal alertam para a possibilidade da participação do parênquima pulmonar na fisiopatologia da asma, o que mudaria provavelmente alguns conceitos, mas principalmente algumas formas de tratamento da doença, uma vez que, tem sido demonstrado que a maioria dos esteróides inalatórios mais usados atualmente é predominantemente depositada nas vias aéreas centrais e não na periferia pulmonar, o que pode resultar em subtratamento deste compartimento pulmonar nos indivíduos asmáticos (TULIC, 2003).

Embora a heterogeneidade de constrição da via aérea possa ser responsável pelas alterações observadas na resistência do tecido em resposta a agonistas, um aumento nessa resistência tecidual pode também refletir um papel direto do parênquima na resposta pulmonar total. O local da resposta contrátil do parênquima alveolado ainda não está totalmente estabelecido. Os mecanismos que podem estar potencialmente envolvidos nesta resposta são: a contração de miofibroblastos ou células intersticiais contráteis, alterações mecânicas da matriz extracelular, contração de células musculares lisas ao nível de ductos alveolares, pequenas vias aéreas ou vasos presentes no tecido pulmonar periférico (LUDWIG, 1997).

4.3 FATORES DESENCADEADORES

A asma é uma doença ocasionada pela interação de fatores genéticos e ambientais. O controle da exposição à alérgenos constitui-se num dos eixos de tratamento da asma e, portanto, as medidas de controle ambiental estão preconizadas para todos os asmáticos (JENTZSCH, 2006).

Cerca de 90% dos asmáticos entre dois e 16 anos são alérgicos, 70% com menos de 30 anos também os são e cerca de 50% dos asmáticos maiores de 30 anos são concomitantemente alérgicos. O termo "alergia" foi introduzido em 1906 pelo pediatra vienense von Pirquet para designar a responsividade alterada do organismo. Modernamente este termo tem sido utilizado para designar uma forma anormal do organismo para responder aos estímulos antigênicos, que são inativos em indivíduos normais. Os alérgenos são em sua grande maioria são proteínas solúveis em água ou glicoproteínas, apresentam diâmetro entre 2 e 60 μm , têm baixo peso molecular e freqüentemente apresentam propriedades aerodinâmicas (KALINER, 1992).

Uma casa com melhor ventilação, sem carpetes ou pisos acumuladores de poeira, uma correta abordagem no envoltório do colchão e travesseiro, e ausência de tabagismo passivo e de exposição a produtos químicos e animais domésticos são o indicado para o controle ambiental eficaz. Isto pode repercutir numa diminuição dos sintomas e no uso de medicamentos, seja para as exacerbações ou de uso profilático (JENTZSCH, 2006).

A atopia, com ou sem sintomas clínicos, é o fator de risco mais importante no desencadeamento da asma. Embora quase 50% da população apresente atopia, a asma atualmente se desenvolve em menos de 10% destas pessoas. O termo atopia vem do grego *atopos* que significa estranho. A atopia é uma predisposição genética de certos indivíduos para a síntese inapropriada de IgE específica para componentes protéicos de alérgenos ambientais inalados. Estudos recentes sugerem que a atopia esteja ligada a determinadas regiões de cromossomos. O risco de desenvolver asma é 10-20 vezes maior em indivíduos atópicos do que em não-atópicos (COLEE, et al. 1993).

Desde o final da década de 1960 a relação entre a síntese de anticorpos da classe IgE e a resposta imediata de hipersensibilidade contra alérgenos ambientais

está bem estabelecida. Em pacientes com asma atópica, existe correlação entre as concentrações da IgE sérica com a hiper-responsividade brônquica e o número de receptores de alta afinidade, sendo fundamental o papel da IgE em todo o processo inflamatório alérgico (MARSH, et al. 1994).

A alteração dos fatores ambientais atribuída à “ocidentalização” das comunidades em desenvolvimento tem sido proposta como causa do aumento das enfermidades alérgicas. Defini-se como estilo de vida “ocidental” aquele que se caracteriza por aumento da variedade dos alimentos; exposição a múltiplos alérgenos, agentes irritantes e infecciosos; e diminuição da subsistência através da agricultura. A prevalência de transtornos alérgicos nos países europeus orientais aumentou com o declínio do comunismo e com o aumento das condições de vida associadas à ocidentalização (NOLTE, 2001).

Os principais fatores identificados como prováveis contribuintes para o aumento da expressão destas enfermidades são a piora na qualidade do ar, a mudança nos hábitos alimentares e as infecções viróticas. Os alérgenos e irritantes transportados pelo ar, como os poluentes, podem atuar direta ou indiretamente na promoção de processos imunológicos. A exposição pode induzir inflamação da mucosa das vias aéreas superiores e inferiores, acarretando os episódios de asma. O aumento nos níveis de poluentes aéreos decorrentes da urbanização tem-se associado ao aumento da incidência e da gravidade dos quadros asmáticos (MATRICARDI, 2001).

Com a ocidentalização, ocorreram mudanças nos hábitos alimentares devido ao aumento da variedade da dieta e assim, aumentando a prevalência de alérgicos em países em desenvolvimento. É cada vez maior o número de relatos de alergia decorrentes à alimentação. Estas alergias estão sendo associadas ao maior consumo de sal, ao aleitamento artificial, ao uso de óleos vegetais, maior consumo de alimentos gordurosos e a redução no consumo de anti-oxidantes devido ao menor consumo de peixes, frutas frescas e verduras. Observou-se aumento significativo da prevalência da asma em esquimós da Groelândia que migraram para a Dinamarca e que adotaram estilo de vida ocidental, incluindo a redução do consumo de peixes (POSBJERG, 2002).

Levantamentos observacionais mostram evidências sobre a associação entre a atopia e os vírus orofecais ou transportados por alimentos, como o vírus da Hepatite A, *Toxoplasma gondii*, *Helicobacter pylori* (GERN, 2000).

5. TRATAMENTOS

Segundo o MASOLI, M. et al (2004) as diretrizes para o tratamento da asma deve englobar: a educação do paciente a fim de estabelecer adesão ao tratamento, o monitoramento da gravidade da asma com mensurações de sintomas e de função pulmonar, estabelecimento de planos individuais de tratamento tanto a longo prazo como de exacerbações, assistência e acompanhamento regulares e não exposição a fatores de risco.

Como a asma é uma enfermidade inflamatória crônica com superposição de episódios de sintomas agudos, são necessários na maioria dos pacientes dois tipos de medicação: medicação antiinflamatória de longo prazo utilizada regularmente para suprimir a cascata inflamatória, reduzindo ou prevenindo os sintomas; e medicação β 2-agonista (broncodilatadores) utilizada para o “resgate” de episódios de sintomatologia aguda (MASOLI, M. et al, 2004).

A classificação da gravidade da asma (TABELA 5) é fundamental para a identificação do tratamento apropriado para que se atinja o ótimo controle dos sintomas (TABELA 6). As tabelas abaixo mostram a classificação da gravidade da asma e subsequente tratamento, segundo o III Consenso Brasileiro no Manejo da Asma (SOCIEDADES BRASILEIRAS DE ALERGIA E IMUNOPATOLOGIA, PEDIATRIA E PNEUMOLOGIA E TISIOLOGIA, 2002).

Tabela 5: Classificação da gravidade da asma

	Intermitente	Persistente Leve	Persistente Moderada	Persistente Grave
Sintomas (falta de ar, aperto no peito, chiado e tosse)	< 1 vez/ semana	> 1 vez/semana e < 1 vez/dia	Diários mas não contínuos	Diários contínuos
Atividades	Em geral normais (faltas ocasionais ao trabalho ou a escola)	Limitações para grandes esforços (faltas ocasionais ao trabalho ou a escola)	Prejudicadas (Algumas faltas ao trabalho ou a escola / Sintomas com exercício moderado)	Limitação diária (Falta freqüente ao trabalho e escola/ Sintomas com exercícios leves)
Crises	Ocasionais leves (Controladas com broncodilatadores, sem ida a emergência)	Infrequentes (Algumas requerendo o uso de corticóides)	Freqüentes (Algumas com ida à emergência, uso de corticóides sistêmicos ou internação)	Freqüentes graves (Necessidade de corticóide sistêmico, internação ou com risco de vida)
Sintomas Noturnos	Raros (< 2 vezes/mês)	Ocasionais (> 2 vezes/mês e < 1 vez/semana)	Comuns (> 1 vez/semana)	Quase diários (> 2 vezes/semana)
Broncodilatador para alívio	< 1 ves/semana	< 2 vezes/semana	>2 vezes/semana e <2 vezes/dia	> 2 vezes/dia

Fonte: SOCIEDADES BRASILEIRAS DE ALERGIA E IMUNOPATOLOGIA, PEDIATRIA E PNEUMOLOGIA E TISIOLOGIA, 2002.

Tabela 6: Medicções Recomendadas de acordo com a intensidade da asma em adultos e crianças maiores de 5 anos

Grau de Intensidade	Medicção de Controle Diário	Outras Opções de Tratamento
Intermitente	Não necessário	_____
Leve Persistente	Corticóide inalatório de baixa dosagem	Teofilina de liberação lenta ou Cromona ou Modificador de Leucotrieno
Moderada Persistente	Corticóide inalatório de média dosagem	Corticóide inalatório de média dosagem + Teofilina de liberação lenta, ou Corticóide inalatório de média dosagem + β 2-agonista de longa duração, ou Corticóide inalatório de média dosagem + Modificador de Leucotrieno Corticóide inalatório de alta dosagem
Grave Persistente	Corticóide inalatório de alta dosagem + um ou mais dos seguintes: - Teofilina de liberação lenta, - β 2-agonista de longa duração - Modificador de Leucotrieno - Glicocorticóide oral	_____

Fonte: SOCIEDADES BRASILEIRAS DE ALERGIA E IMUNOPATOLOGIA, PEDIATRIA E PNEUMOLOGIA E TISIOLOGIA, 2002.

5.1 SIMPATOMIMÉTICOS

Um dos principais usos das drogas simpatomiméticas consiste no tratamento da asma. Para esta indicação dispõe-se de drogas não-seletivas, de agentes β seletivos e de agentes β_2 – seletivos. Para a grande maioria dos pacientes, o uso das drogas β_2 – seletivas são tão ou mais eficientes que as drogas menos seletivas, além de serem menos tóxicas (KATZUNG, 2003).

A história do desenvolvimento dos broncodilatadores do grupo β_2 – agonista ocorreu concomitantemente ao entendimento da fisiopatologia da asma (TABELA 7). Dessas observações contínuas as falhas são corrigidas e evolui-se para nova geração de tratamentos na tentativa de se propiciar o tratamento ideal (FERNANDES, 2006).

A adrenalina purificada (epinefrina) foi a primeira substância a ser utilizada, sob a forma injetável, em 1903, sendo que apresenta curto tempo de ação e, além de atuar sobre os receptores β , estimula os receptores α -adrenérgicos, resultando em vasoconstrição. Em 1924 foi identificado que a efedrina (amina não catecólica), princípio ativo da planta medicinal chinesa *Ma Hung*, apresentava propriedades semelhantes às da adrenalina (agonista α e β -adrenérgico), podendo ser utilizada por via oral. Em 1941 surgiu a isoprenalina, o primeiro β -agonista sintético não-seletivo, com curta duração de ação, entre 60 a 120 minutos (CHEN, 1925).

Os β_2 – agonistas inalatórios desempenham um papel importante no tratamento da asma devido ao seu excelente efeito broncodilatador. Os β_2 – agonistas de curta ação, salbutamol e fenoterol, são habitualmente empregados na reversão das crises agudas de broncoespasmo. Já os broncodilatadores formoterol e salmeterol têm um efeito broncodilatador prolongado, sendo classificados como β_2 – agonistas de longa ação. Esta última classe de broncodilatadores têm se mostrado eficaz e bem tolerada como tratamento de manutenção em pacientes com asma que apresentam sintomas noturnos ou requerem uso freqüente de β_2 – agonistas de curta ação (SOCIEDADES BRASILEIRAS DE ALERGIA E IMUNOPATOLOGIA, PEDIATRIA E PNEUMOLOGIA E FISIOPATOLOGIA, 2002).

O efeito dos β_2 – agonistas de longa ação persiste por no mínimo 12 horas, sendo o início de ação do formoterol mais rápido que o do salmeterol e comparável, em alguns estudos, ao do salbutamol. Dessa forma, o formoterol pode representar

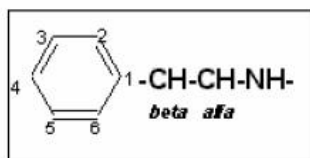
uma alternativa no manejo da crise aguda de asma, facilitando a adesão ao tratamento pelo emprego de apenas um dispositivo. Embora o emprego do formoterol no tratamento de manutenção de pacientes asmáticos esteja associado a sua combinação com corticóides inalatórios, o seu rápido início de ação pode indicar um potencial auxílio no manejo de crises agudas de broncoespasmos (RUBIN, et al, 2006).

Os broncodilatadores são as substâncias mais importantes no tratamento da asma aguda e na profilaxia da asma induzida por esforço. Embora a broncodilatação seja sua principal ação, há evidências de que os β -agonistas apresentem uma ação antiinflamatória decorrente da supressão da ativação dos leucotrienos e histamina pelos mastócitos (HUGHES,1983).

Segundo SEALE (1988) os broncodilatadores ativam também a função mucociliar, estimulam a secreção de surfactante pelas células alveolares tipo II, diminuem a permeabilidade capilar e podem inibir a fosfolipase A2. Promovem também a estimulação da secreção de íons cloro através da membrana das células epiteliais das vias aéreas e a secreção de células serosas e de células mucosas nas glândulas mucosas. A estimulação das células serosas produz proteínas com propriedades antibacterianas, como lisossomas e lactoferrina. Reduzem o reflexo colinérgico de broncoconstrição.

Tabela 7: Estrutura química dos broncodilatadores simpatomiméticos

β- feniletilamina que pode ser considerada como precursora das aminas simpaticomiméticas: com um núcleo aromático e uma cadeia alifática - etilamina.



	1	2	3	4	5	6	beta	alfa	NH-
Adrenalina	H	H	OH	OH	H	H	OH	H	CH ₃
Isoproterenol	H	H	OH	OH	H	H	OH	H	CH(CH ₃) ₂
Isoetarina	H	H	OH	OH	H	H	OH	C ₂ H ₅	CH(CH ₃) ₂
Efedrina	H	H	H	H	H	H	OH	CH ₃	CH ₃
Metaproterenol	H	H	OH	H	OH	H	OH	H	CH(CH ₃) ₂
Salbutamol	H	H	CH ₂ OH	OH	H	H	OH	H	C(CH ₃) ₃
Terbutalina	H	H	OH	H	OH	H	OH	H	C(CH ₃) ₃
Fenoterol	H	H	OH	H	OH	H	OH	H	CH(CH ₃).CH ₂ .C ₈ H ₄ OH
Obs: alfa e beta na fórmula fundamental referem-se às posições de átomos na cadeia lateral de etilamina.									

Fonte: TELLES, 2007.

5.1.1 ISOPROTERENOL

O isoproterenol (isoprenalina, isopropilnoradrenalina) é um potente agonista β -adrenérgico não-seletivo com baixa afinidade pelos receptores β_2 e, como consequência, exerce efeito sobre todos os receptores β e quase não possui ação sobre os receptores α . Devido à esta característica, o isoproterenol pode provocar palpitações, taquicardia sinusal e arritmias graves. O isoproterenol relaxa quase todas as variedades de musculatura lisa quando seu tônus está elevado, principalmente a musculatura lisa brônquica e gastrintestinal. Este efeito impede ou alivia a broncoconstrição. Sua utilização no tratamento da asma se deve em parte a esta ação e em parte a inibição da liberação de histamina e outros mediadores da inflamação induzida por antígenos (HOFFMAN, 1996).

O isoproterenol sofre rápida absorção após administração por via inalatória. É metabolizado primeiramente no fígado pela COMT e é um substrato fraco para a MAO. O isoproterenol não é captado pelos neurônios simpáticos com a mesma intensidade da adrenalina e da noradrenalina e por consequência a ação é mais prolongada que a adrenalina, embora também seja breve. Pelo fato de causarem maior estimulação cardíaca, a adrenalina e o isoproterenol são reservados para situações especiais e são, hoje em dia, dificilmente prescritos. O isoproterenol produz broncodilatação máxima em 5 minutos e duração de ação de 60-90 minutos (HOFFMAN, 1996).

5.1.2 ALBUTEROL (SALBUTAMOL)

Albuterol é um agonista β_2 -adrenérgico seletivo utilizado para o tratamento prolongado das doenças obstrutivas das vias aéreas e no tratamento do broncoespasmo agudo. O albuterol produz broncodilatação significativa em aproximadamente 15 minutos após a sua inalação, sendo que seus efeitos terapêuticos permanecem por 3 à 4 horas, apresentando menores efeitos cardiovasculares em comparação ao isoproterenol. O albuterol está disponível em soluções nebulizadoras e inaladores com dosímetros (SERAFIN, 1996).

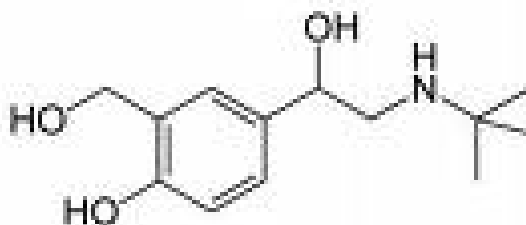


FIGURA 14: Estrutura do Albuterol (ALBUTEROL, 2007)

Após administração por via inalatória, cerca de 10% a 20% da dose alcança as vias aéreas inferiores. O salbutamol está ligado às proteínas plasmáticas em uma proporção de 10% e o restante é depositado na orofaringe, por onde é deglutido. A fração depositada nas vias aéreas é absorvida pelos tecidos pulmonares e não é metabolizada pelos pulmões. Ao alcançar a circulação sistêmica, o fármaco se torna vulnerável ao metabolismo hepático e é excretado, principalmente na urina, como droga inalterada e como sulfato fenólico (AEROLIN, 2005).

O albuterol administrado por via intravenosa tem um tempo de meia-vida de 4 a 6 horas, e é parcialmente depurado pelos rins, o qual é excretado principalmente pela urina. A maior parte da dose de salbutamol, administrada por via intravenosa, oral ou por inalação, é excretada em 72 horas (AEROLIN, 2005).

5.1.3 SALMETEROL E FORMOTEROL

O Salmeterol é um agonista seletivo dos receptores β_2 -adrenérgicos com duração de ação prolongada de aproximadamente 12 horas. Todavia o início de ação é relativamente lento, aproximadamente 20 minutos após a sua inalação, não sendo indicado em administração isolada para o alívio imediato das crises inesperadas de broncoespasmo agudo (SERAFIN, 1996).

A duração de ação é semelhante entre o salmeterol e o formoterol, embora a duração do efeito pareça ser dose-dependente no formoterol. A hipótese para estas diferenças está relacionada à lipofilia. A fórmula estrutural do formoterol possui uma extremidade hidrofílica e outra lipofílica, sendo o caráter hidrofílico o que assegura um rápido início de ação, enquanto que a lipofilia é responsável pela duração de ação prolongada. O salmeterol entra mais rapidamente na membrana celular, sem entretanto, alcançar o β_2 -receptor a partir do espaço extracelular. O formoterol é menos lipofílico que o salmeterol, sendo capaz de entrar no β_2 -receptor a partir do espaço extracelular e ambos penetram na membrana celular, o que explica a longa duração da ação (LOFDAHL, 1991).

O salmeterol é 10.000 vezes mais lipofílico do que o salbutamol e outras drogas β -agonistas de curta duração de ação. O formoterol tem o início de ação mais rápido do que o Salmeterol, com aproximadamente 5 minutos. O formoterol é aproximadamente 30 vezes mais potente que o salmeterol e 400 vezes mais potente que o salbutamol em inibir a liberação de Linfócito T C4 pós- provocação antigênica. Em cobaias o formoterol reduz significativamente a permeabilidade capilar, induzida pela histamina nas vias aéreas (LOFDAHL, 1991).

No músculo brônquico humano o salmeterol é quinze vezes mais potente do que o salbutamol nos receptores β_2 . Nos receptores β_1 cardíacos, é 10.000 vezes menos potente do que a isoprenalina e cerca de quatro vezes menos potente do que o salbutamol.. Vários estudos clínicos têm comprovado a eficácia do salmeterol como droga broncodilatadora protegendo contra a hiper-responsividade provocada pela histamina, metacolina, exercício e ar frio. Trabalhos clínicos têm demonstrado que o salmeterol promove uma melhora global da asma brônquica, com melhora da função pulmonar, diminuição dos sintomas noturnos e diurnos e redução da utilização da medicação de socorro (OLIVEIRA, et al, 1998).

5.2 XANTINAS

A teofilina, a cafeína (FIGURA 15) e teobromina são três alcalóides que ocorrem em plantas de grande consumo da população. As principais fontes de obtenção são chá, café e chocolate, respectivamente. A teofilina, a cafeína e teobromina são xantinas metiladas e são estruturalmente relacionadas ao ácido úrico. Vários derivados foram preparados afim de potencializar a ação de inibição das fosfodiesterases antagonismo de receptores da adenosina. As metilxantinas também exercem efeitos diretos na concentração intracelular de cálcio, efeitos indiretos na concentração intracelular de cálcio via hiperpolarização da membrana e desacoplamento do aumento de cálcio intracelular com os elementos da contração muscular (SERAFIN, 1996).

As metilxantinas (FIGURA 16) exercem efeitos sobre o sistema nervoso central, o rim e os músculos cardíaco e esquelético, bem como sob o músculo liso, sendo a broncodilatação a principal ação terapêutica destes agentes. Não ocorre o desenvolvimento de tolerância a dose e as metilxantinas podem inibir a liberação de histaminas do tecido pulmonar quando induzidos por antígenos (WEINBERGER, 1996).

As metilxantinas relaxam vários músculos lisos, sendo sua mais importante ação a capacidade de relaxar os músculos lisos dos brônquios, especialmente se eles tiverem sido contraídos clinicamente na asma (SERAFIN, 1996).

Dentre as metilxantinas a teofilina é o broncodilatador mais utilizado e o mais eficiente, sendo capaz de aliviar a obstrução do fluxo de ar na asma aguda, diminuir a intensidade dos sintomas e minimizar o tempo perdido no trabalho e/ou escola. A teofilina só deverá ser administrada se houver maneiras de determinar os níveis sanguíneos da droga, visto que os efeitos terapêuticos e tóxicos da droga estão relacionados a sua concentração plasmática. A teofilina é metabolizada pelo fígado, sendo que pacientes com hepatopatias podem sofrer intoxicações em doses habituais (BOUSHEY, 2003).

A teofilina atinge concentração plasmática máxima em 2 horas, sendo que a ingestão de alimentos diminui a taxa de absorção. Sua meia-vida é de 20 a 36 horas, sendo eliminada por metabolismo hepático. A cafeína atinge concentração plasmática máxima em 1 hora, tendo meia vida de 50 horas. As metilxantinas

atravessam a barreira placentária e conseguem se depositar no leite materno. A cinética das metilxantinas é alterada pela administração concomitante de outros fármacos, como barbitúricos e fenitoína, que dobram a depuração da teofilina (SERAFIN, 1996).

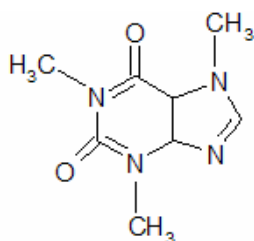


Figura 15: Estrutura da Cafeína (CAFEÍNA, 2007)

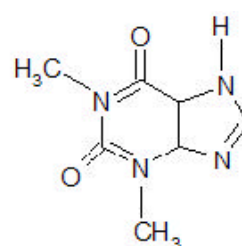


Figura 16: Estrutura da Metilxantina (METILXANTINA, 2007)

5.3 CROMOLINA e NEDOCROMIL

A cromolina (FIGURA 17) foi sintetizada em 1965 como melhoria da benzopirona derivada da planta *Ammi visnaga* e vem sendo usada para o tratamento da asma desde 1973 (SERAFIN, 1996).

A cromolina sódica foi normalmente utilizada de modo profilático, porém seu valor terapêutico foi reavaliado e hoje é uma droga de primeira linha para o tratamento da asma leve a moderada. A cromolina inibe o broncoespasmo induzido por antígeno, bem como a liberação de histamina. O nedocromil sódico (FIGURA 18) é um composto semelhante à cromolina, tanto em propriedades química quanto em propriedades biológicas. Trata-se de sais estáveis e insolúveis, pouco absorvidos pelo trato gastrointestinal, que quando administrados na forma de aerossóis, inibem efetivamente a asma tanto a induzida por antígenos quanto a induzida por exercícios físicos. Sua administração continua diminui ligeiramente o nível de reatividade brônquica, porém a cromalina não exerce efeito sobre o tônus do músculo liso das vias aéreas e são ineficazes na reversão do broncoespasmo asmático (BOUSHEY, 2003).

A cromolina exerce a inibição dos mastócitos pulmonares, reduz a liberação de histamina e outros conteúdos granulares e diminui a produção de leucotrienos. Além disso, baixas concentrações de cromolina tem a capacidade de inibir completamente os efeitos ativadores de peptídeos quimiotáxicos sobre neutrófilos, eosinófilos ou monócitos. O nedocromil possui efeitos similares em concentrações ainda menores (SERAFIN, 1996).

O pré-tratamento com a cromolina ou nedocromil bloqueia a broncoconstrição causada pela inalação de antígeno, pelo exercício físico, pela aspirina, e por uma variedade de causas de asma ocupacional. Esta capacidade protetora aguda torna a cromolina e o nedocromil úteis para a administração um pouco antes do exercício ou de uma exposição inevitável a determinado alérgeno. Porém estas drogas não são potentes nem possuem eficácia previsível como os corticosteróides inalatórios (BOUSHEY, 2003).

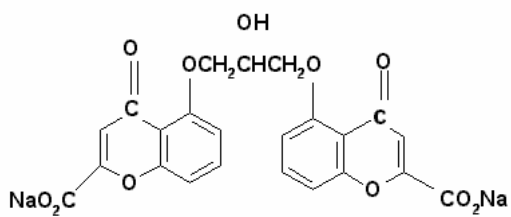


Figura 17: Estrutura da Cromolina sódica (CROMOLINA SÓDICA, 2007)

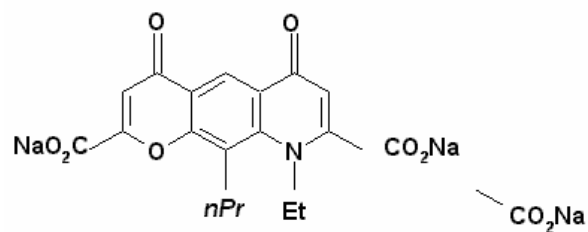


Figura 18: Estrutura do Nedocromil sódico (NEDOCROMIL SÓDICO, 2007)

5.4 CORTICÓIDES INALATÓRIOS

Como a asma brônquica é considerada uma doença inflamatória crônica, o controle farmacológico da doença teve o seu enfoque direcionado nos últimos 20 anos para as drogas inalatórias antiinflamatórias, deslocando do primeiro plano os broncodilatadores beta-agonistas. Os antiinflamatórios mais potentes são os corticóides, capazes de reverter a inflamação das vias aéreas. Mesmo em pacientes com asma leve, os corticóides inalados são superiores aos beta-agonistas em uso regular. Nos pacientes graves, altas doses de corticóide inalado são efetivas na manutenção da função pulmonar (NATIONAL INSTITUTES OF HEALTH – NIH, 1991).

Para produzir ação terapêutica, os corticóides inalados devem estar presentes em concentrações apropriadas nos sítios de ação. O desempenho terapêutico depende da dose administrada, do dispositivo utilizado, do tamanho da partícula livrada, das propriedades farmacológicas da molécula, da distribuição na árvore brônquica, da concentração alcançada no sítio de ação, da solubilidade, da taxa e velocidade de absorção e da biotransformação (DALEY-YATES, et al, 2001).

As características farmacocinéticas englobam a biodisponibilidade, o *clearance*, a meia-vida, a conjugação lipídica e a capacidade de ligação protéica, e são elas que definem o resultado final. A droga ideal, ainda não disponível, teria as seguintes características farmacocinéticas e farmacodinâmicas: baixa biodisponibilidade oral, baixa biodisponibilidade sistêmica, alta biodisponibilidade pulmonar, alta afinidade com os receptores de corticóides, alta ligação protéica plasmática, estrutura de pró-droga, grande volume de distribuição, alta conjugação lipídica, alta afinidade lipídica, rápido *clearance* sistêmico: alta potência intrínseca, alta deposição pulmonar, longo tempo de permanência em tecido broncopulmonar e constituída por pequenas partículas (DALEY-YATES, et al, 2001).

A fração de corticóide inalada e que se deposita na orofaringe, não alcançando os pulmões, é deglutida e absorvida pelo trato gastrointestinal, sendo eficientemente inativada pela primeira passagem pelo fígado. Não ocorre o mesmo para a pequena fração inalada depositada diretamente nos brônquios e pulmões, que sofre também absorção sistêmica. Esta pequena parcela absorvida pelas vias aéreas é transportada ao coração pela circulação brônquica e pela circulação

pulmonar. Enquanto um quarto do débito cardíaco apresenta a primeira passagem pelo fígado para sofrer inativação, a maioria do corticóide absorvido nos pulmões é largamente distribuída pelo corpo. Para uma ótima eficácia e segurança, o ideal corresponde a alta biodisponibilidade pulmonar associada a baixa biodisponibilidade oral (ROHATAGI, et al., 2004).

A biodisponibilidade oral depende do tamanho da partícula inalada. Partículas maiores que 10 μm depositam-se na boca e orofaringe, enquanto que partículas menores que 0,5 μm alcançam os alvéolos, sendo exaladas sem se depositar na superfície brônquica. Para os pacientes com obstrução brônquica, como ocorre na asma, as partículas não devem ultrapassar 2 a 3 μm . O dipropionato de beclometasona apresenta biodisponibilidade oral de 26% (17), a budesonida 11 % (13), a flunisolida 7% (18), enquanto que o propionato de fluticasona e a ciclesonida apresentam biodisponibilidade oral < 1%. Como a disponibilidade sistêmica de uma droga se correlaciona com a taxa de efeitos adversos, estas diferenças farmacocinéticas podem contribuir para variações no efeito farmacodinâmico (DALEY-YATES, et al, 2001).

5.4.1 BUDESONIDA

A budesonida é um esteróide sintético da família dos glicocorticóides com grande ação antiinflamatória. É utilizado para o tratamento da asma, rinite, pólipos nasais e, adicionalmente para o tratamento da Síndrome do Intestino Irritável. A budesonida apresenta um importante efeito de primeira passagem (aproximadamente 90%) e, devido a esta característica, não deve ser administrada concomitantemente a drogas que inibam a atividade das enzimas hepáticas. No geral, esta característica garante a budesonida uma baixa incidência de manifestações sistêmicas (RYRFELDT, 1982).

A budesonida é 980 vezes mais potente que a dexametasona e apresenta biodisponibilidade sistêmica de 11% devido ao efeito de primeira e efetiva passagem da droga pelo fígado, enquanto que a dexametasona alcança 80% (BROGDEN, 1992).

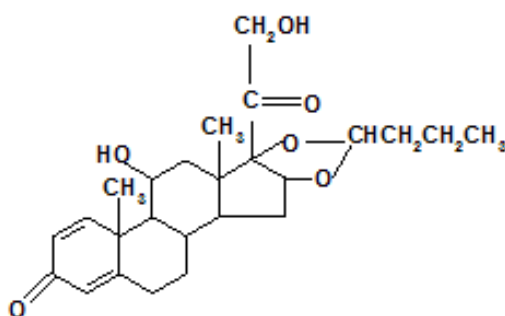


Figura 19 : Estrutura da Budesonida (BUDESONIDA, 2007)

A Budesonide sofre degradação 3 - 6 vezes mais rápido do que a triamcinolona no fígado humano e de ratos respectivamente. Propionato de beclametosona é imediatamente hidrolizado em monopropionato no fígado humano e, sua degradação é o passo que representa a maior perda de atividade biológica, sendo que este processo ocorre quatro vezes mais lento do que com a budesonida. Os principais metabólitos da budesonida são os 6 β -hidroxibudesonida e 16 α -hidroxiprednisolona (RYRFELDT, 1982).

A potência intrínseca da budesonida (afinidade pelo receptor de glicocorticosteróide) é cerca de 15 vezes maior que da prednisolona. A budesonida tem capacidade de ligação com as proteínas plasmáticas de, em média, 85-90%. A atividade glicocorticosteróide dos principais metabólitos, 6-beta-hidroxibudesonida e 16-alfa-hidroxiprednisolona é menor que 1% da atividade da budesonida. O metabolismo da budesonida é mediado principalmente pela CYP3A, uma subfamília do citocromo 450. Os metabólitos são excretados como tal ou na forma conjugada, principalmente pela via renal. Não foi detectada budesonida íntegra na urina. A budesonida tem meia-vida plasmática após administração intravenosa é de 2 - 3 horas (BUDECORT AQUA, 2001).

5.4.2 FLUTICASONA

O propionato de fluticasona é duas vezes mais potente que o dipropionato de beclometasona e três vezes mais potente que a budesonida e, devido ao extenso metabolismo hepático de primeira passagem, sua biodisponibilidade é insignificante (menor que 1%). É lipofílico, o que proporciona maior penetração e deposição no tecido pulmonar bem como maior afinidade pelos receptores de glicocorticóides, ocupando-os por tempo mais prolongado (LUNDBACK, 1993).

A administração de metade da dose diária de fluticasona, em comparação a administração da dose total de budesonida e beclometasona, provoca melhorias no calibre das vias aéreas mas, quando administrada em sua dose total, a fluticasona tem um maior risco de causar ronquidão (ADAMS, 2007).

A função e reserva adrenal devem normalmente permanecer dentro da faixa normal com o propionato de fluticasona inalado. Contudo, alguns efeitos sistêmicos podem ocorrer em uma pequena proporção de pacientes adultos após o tratamento prolongado na dose máxima diária recomendada. Nenhum efeito sistêmico e, em particular nenhum efeito sobre o crescimento, tem sido observado em crianças fazendo uso de propionato de fluticasona por inalação. Em alguns pacientes podem ocorrer candidíase na boca e garganta, rouquidão e broncospasmo paradoxal com um aumento imediato na dificuldade de respiração após administração (FLIXOTIDE,2005).

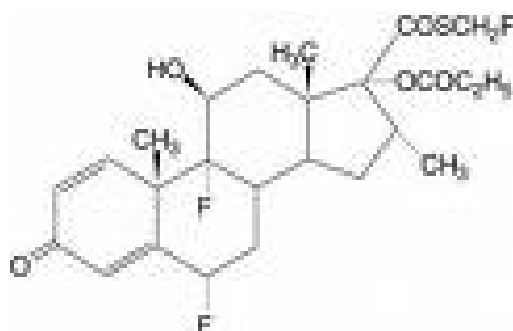


FIGURA 20: Estrutura da Fluticasona
(FLUTICASONA, 2007)

5.4.3 CICLESONIDA

A ciclesonida é um corticóide pró-droga inativo. Sua ativação ocorre no epitélio das vias aéreas, onde a quebra da ciclesonida libera um metabólito primário ativo, a desisobutiril-ciclesonida. Sua biodisponibilidade é baixa qualquer que seja a via de administração. Em indivíduos saudáveis, a biodisponibilidade mostrou-se inferior a 1%. Mesmo após a administração de uma dose oral muito elevada, os níveis séricos da ciclesonida e da desisobutiril-ciclesonida apresentam-se no limite inferior de quantificação, o que é indicativo de baixa absorção e pronunciado efeito de primeira passagem (NAVE, et al., 2002).

A ligação protéica no plasma determina o quanto de droga livre fica disponível para fixar-se aos receptores de glicocorticoide e, com isso, exercer efeitos farmacológicos. A droga livre, ou seja, não ligada, leva a ocorrência dos efeitos sistêmicos. A ligação da ciclesonida e da desisobutiril-ciclesonida às proteínas plasmáticas é alta, sendo sua mensuração entre 98 e 99%. Em contrapartida, a ligação dos outros corticóides inalatórios, como a budesonida, a fluticasona e o dipropionato de beclometasona, variam de 71% a 90%. Pode-se observar que a quantidade de droga livre disponível para causar os eventos adverso sistêmicos e locais é cerca de 10 vezes menor com a ciclesonida do que com a budesonida, a fluticasona e o dipropionato de beclometasona. A alta ligação protéica da ciclesonida não é afetada por comprometimento renal ou hepático, ou pela administração de varfarina ou ácido salicílico (ROHATAGI, et al., 2004).

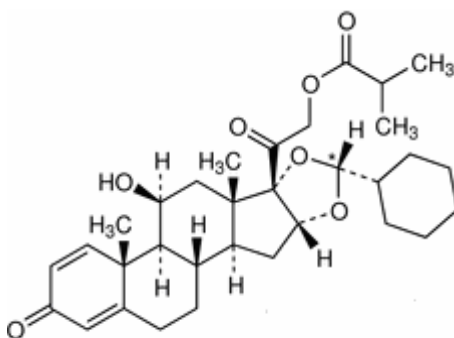


FIGURA 21: Estrutura da Ciclesonida (CICLESONIDA, 2007)

5.5 INIBIDORES DA SÍNTESE DE LEUCOTRIENO E ANTAGONISTAS DO RECEPTOR DE LEUCOTRIENO

Nos últimos anos ocorreram progressos no desenvolvimento de agentes que modulam a síntese ou ação dos leucotrienos. Sua utilização na prática clínica é direcionada para a asma induzida pelo esforço e ar frio, asma induzida por aspirina e na prevenção e controle da asma leve persistente. Sua utilização tem sido preconizada também quando se busca efeito aditivo ao tratamento da asma crônica, visando-se também a redução nas doses dos corticóides e broncodilatadores. Pacientes que não utilizam de forma correta os *sprays* podem beneficiar-se da terapia antileucotrieno por via oral, ressaltando-se ainda, que a aderência ao tratamento oral com comprimidos em certos pacientes é melhor do que com dispositivos por inalação. Os efeitos dos inibidores de leucotrienos em asmáticos incluem também a broncodilatação aguda, a melhora nas provas funcionais pulmonares, a redução dos sintomas diurnos e noturnos, com melhora na qualidade de vida (TAYLOR, 1995).

A metabolização do ácido araquidônico requer inicialmente a ativação da 5-lipoxigenase, que ocorre através de sua interação com outra proteína chamada proteína ativadora da 5-lipoxigenase, formando o HPETE, precursor do LTA₄. O LTA₄ sob ação da enzima LTA₄ hidrolase forma o LTB₄, enquanto por outra via resultam os leucotrienos sulfidopeptídicos. Quanto as estratégias terapêuticas para inibir os leucotrienos utilizam-se dois grupos de drogas: as inibidoras da síntese de leucotrienos por inibição da 5-lipoxigenase ou de sua ativação e as que atuam como antagonistas de receptores de leucotrienos (PIPER, 1983).

No grupo que interfere na síntese leucotrienos por inibição da 5-lipoxigenase ou de sua ativação temos o ABT-761 e o Zileuton (FIGURA 22). O Zileuton é o inibidor de 5-lipoxigenase mais promissor estudado em humanos. Uma dose diária oral de 800 mg diminui o broncoespasmo induzido por ar frio e seco. Na asma induzida por aspirina, múltiplas doses inibem substancialmente a excreção de LTE₄, reduzindo a sintomatologia. Na asma moderada em uso prolongado apresentou efeito broncodilatador significativo. A dose preconizada para o Zileuton é de 600 mg quatro vezes ao dia, fora das refeições. No mesmo grupo temos as substâncias que inibem a ativação da 5-lipoxigenase pelo antagonismo à proteína ativadora da 5-

lipoxigenase. Inibem a produção de LTB₄, e determinam uma atenuação na resposta imediata e tardia da asma por alérgenos inalados (O' BYRNE, et al. 1994).

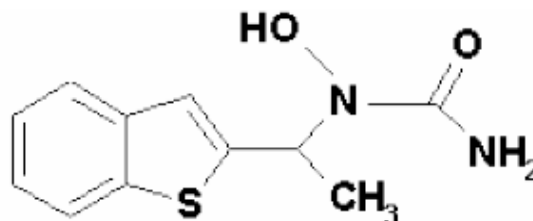


Figura 22: Estrutura do Zileuton
(ZILEUTON, 2005)

Os inibidores de leucotrienos são bem tolerados. Não existem estudos avaliando a utilização prolongada. Seus efeitos adversos mais relatados são a dispepsia, diarreia e cefaléia. Existem relatos de aumento assintomático nas transaminases em pacientes em uso do Zileuton, e com o Zafirlucaste em doses acima das recomendadas. Quando do uso do Zileuton, recomenda-se a dosagem das transaminases antes do início do tratamento, mensalmente nos primeiros três meses e posteriormente a cada seis meses. O Zileuton diminui o *clearance* da teofilina, resultando em significativo aumento nas concentrações plasmáticas da droga (DRAZEN, 1999).

Em outro grupo temos os antagonistas de receptores do LTD₄. Os antagonistas seletivos de receptores de leucotrienos bloqueiam um subtipo de receptor denominado cys-LT₁. Entre as várias drogas estudadas as mais potentes e seletivas são as de segunda geração: Zafirlucaste, Montelucaste, Pranlucaste, Verlucaste, Pobilucaste, Sulucaste, Tomelucaste, Iralucaste e Cinalucaste (HENDERSON, 1994).

O Montelucaste sódico reduz a sensibilidade ao LTD₄ inalado em cerca de 100 vezes ou mais no paciente com asma, enquanto que um valor de 20 vezes é considerado um pré-requisito para adequada inibição em humanos. Uma dose única de 40 mg de Zafirlucaste suprime quase que totalmente a resposta imediata da asma e reduz a hiper-responsividade à histamina seis horas após a provocação (TAYLOR, 1991).

Uma única dose de Zafirlucaste de 20 mg inibe a broncoconstrição provocada por exercício em esteira, respirando ar seco, e à velocidade constante, duas horas

após a administração da droga. Doses menores, 160 mg por via endovenosa, suprimiram completamente o broncoespasmo decorrente do esforço. A administração do Cinalucaste resultou em redução na broncoconstrição após exercício em cerca de 80% dos pacientes asmáticos testados, mantendo-se o efeito por mais de oito horas. Os antagonistas de receptor de leucotrienos mostraram boa proteção na asma induzida por aspirina. O tratamento prévio com Pobilucaste ou Verlucaste é capaz de prevenir a resposta broncoconstritora após inalação de aspirina sob a forma lisina (FINNERTY, et al., 1992).

O pranlucaste deve ser suspenso em caso de insuficiência hepática, pneumonia eosinofílica ou intersticial, leucopenia, trombocitopenia ou risco de anafilaxia. Alguns casos de síndrome de Churg-Strauss foram relatados em pacientes em uso de Zafirlucaste, Montelucaste e Pranlucaste (WECHSLER, et al., 1998).

5.6 ANTICORPO ANTI IGE

Desde que a IgE foi identificada em 1968 como o anticorpo responsável pela reação alérgica do tipo I, a redução de seus níveis passou a ser um importante alvo para o tratamento das doenças alérgicas. Os mecanismos pelos quais a IgE atua dependem de sua ligação aos receptores de alta afinidade em mastócitos e basófilos e estima-se que, nos receptores de baixa afinidade em macrófagos, células dendríticas, linfócitos B e outras células como as plaquetas. O tratamento de camundongos com uma simples injeção de anticorpo monoclonal anti-IgE anafilactogênico durante imunização primária, reduzia os níveis séricos de IgE, que persistiam baixos por período superior a dois meses, mesmo quando os animais eram expostos ao antígeno, de forma sistemática semanalmente. Estes anticorpos monoclonais anti-IgE não interferiam, entretanto, na produção de IgM, IgG e IgA pelas células B (ARSHAD, 2001).

Com o desenvolvimento de técnicas para produzir anticorpos monoclonais, desenvolveu-se um anticorpo monoclonal anti-IgE murídeo não anafilaticogênico que reconhece o mesmo sítio de ligação do receptor de alta afinidade da IgE livre (porção Fc específica), bloqueando-o e prevenindo a liberação de mediadores inflamatórios por mastócitos e basófilos. Este anticorpo forma complexos seletivos com a IgE livre, porém não com a IgG ou IgA. Um importante aspecto deste composto constituía-se no fato destes anticorpos não se ligarem a IgE previamente acoplada aos receptores de alta afinidade nem aos receptores de baixa afinidade, porque o epítipo da IgE contra o qual eles eram dirigidos já se encontrava ocupado, evitando-se desta forma a ativação celular de mastócitos e basófilos (ARSHAD, 2001).

No homem, a utilização do anticorpo monoclonal murídeo ficou limitada pela ocorrência da xenogênese, com formação de anticorpos depois de repetidas administrações. Esta resposta antigênica reduz a eficácia destes anticorpos pela diminuição de suas meias-vidas através da formação de complexos anticorpos-anticorpos, determinando reações anafiláticas. O omalizumabe (rhuMAb-E-25) é um anticorpo monoclonal recombinante humanizado. Os resíduos de aminoácidos da região variável da imunoglobulina do camundongo que se ligam a IgE foram enxertados na região constante da IgG1 humana, resultando em uma nova

proteína/imunoglobulina com características humanas, minimizando os riscos de reações imunes, pois apenas três resíduos de aminoácidos do omalizumabe estão ausentes no conjunto de anticorpos humanos. O omalizumabe se liga a IgE livre circulante e forma pequenos complexos triméricos ou hexaméricos (CASALE, et al., 1997).

NOGA, *et al.* (2003), avaliaram em um sub-estudo, os efeitos da droga em 35 pacientes com testes cutâneos positivos, que faziam uso de corticóide por inalação. Após 16 semanas obtiveram redução significativa da Interleucina-13 e a liberação da histamina apresentou queda significativa.

5.7 NOVAS PERSPECTIVAS NO TRATAMENTO DA ASMA

5.7.1 GENÉTICA

A asma é uma doença que envolve o decodificação de vários genes porém estes ainda não foram identificados. As variações de DNA quando são freqüentes (mais de 1% de freqüência do alelo mais raro) são chamadas polimorfismos. A base genética para esta variação pode ser uma troca de bases no DNA, uma duplicação ou uma deleção. Estimativas indicam que existem mais de 1.4 milhão de polimorfismos de substituição de uma única base em nosso genoma. Desta forma, um único gene pode conter de 20 à 40 polimorfismos (INTERNATIONAL HUMAN GENOME SEQUENCING CONSORTIUM, 2001).

O efeito mais óbvio dos polimorfismos aparece quando eles alteram a codificação de seqüências protéicas e causam mutações. Entretanto, a maioria dos polimorfismos que causam doenças, como a asma, alteram a função do gene através de mecanismos mais sutis. Com a conclusão do projeto Genoma Humano, a descoberta de genes e a identificação de variações genéticas (polimorfismos) poderão identificar candidatos para os diferentes tipos de asma existentes, alvos para futura terapêutica genética, incluindo oligonucleotídeos respiráveis, interferência RNA, pequenas moléculas ou outras terapias (COOKSON, 2004).

5.7.2 IMUNOTERAPIA E VACINAS

O direcionamento do tratamento da asma para o campo da alergia levou ao estudo da administração de vacinas e a imunoterapia. A utilização de determinantes antigênicos (epítomos) peptídicos das células T e vacinas de DNA podem inibir respostas mediadas por Th2 e estimular as respostas mediadas por Th1, suprimindo a resposta alérgica (KAY, 2001).

Outra linha de pesquisa, com a droga Keliximab, analisa os efeitos do anticorpo monoclonal anti-CD4 sobre os linfócitos T CD4 do sangue periférico. A droga se liga especificamente ao antígeno humano CD4 e reduz o número de células T CD4 circulantes, ocorrendo também modulação na expressão de receptores CD4 (KON, 2001).

Recentemente, o gene *T-bet* foi identificado e constatou-se que ele produz uma proteína capaz de converter célula CD4 em células Th1. O T-bet é um fator de transcrição que ativa o interferon-gama nos linfócitos Th1. Esta proteína é encontrada em baixas concentrações nas vias aéreas de pacientes com asma. A deleção do gene T-bet em ratos, resulta em manifestações típicas funcionais e histológicas da asma, como por exemplo, broncoconstrição após inalação de metacolina, aumento do número de eosinófilos e linfócitos CD4 + Th2, aumento do nível de citocinas e maior número de miofibroblastos. Este estudo nos direciona para uma nova possibilidade de tratamento, sugerindo que um desequilíbrio entre as citocinas Th1 e Th2 possam significar a característica principal da patogênese da asma (VENIS, 2002).

5.7.3 BLOQUEADORES DA ADESÃO CELULAR

Espera-se, a médio prazo, o surgimento de drogas que regulem a adesão celular, o recrutamento e a migração de células inflamatórias e o bloqueio seletivo de fatores quimiotáticos (WEGNER, 1990).

Antagonistas de selectina por infusão ou inalação mostraram-se capazes de inibir a resposta precoce da asma em modelos animais. Inibidores de selectinas inibem o influxo de células inflamatórias em resposta a alérgenos em carneiros sensibilizados e a adesão de eosinófilos *in vitro* (ABRAHAM,1999).

O anticorpo monoclonal contra a molécula de adesão intercelular-1 (ICAM-1) nas células endoteliais previne a infiltração de eosinófilos nas vias aéreas e o aumento da responsividade brônquica após exposição a alérgenos em primatas sensibilizados, experimentação que não se repetiu em outras espécies (WEGNER, 1990).

5.7.4 QUIMIOCINAS

Mais de 50 diferentes quimiocinas são conhecidas e participam no recrutamento de células inflamatórias, através da ativação de mais de 20 receptores celulares de superfície. Novas estratégias terapêuticas visam reduzir o número de eosinófilos através da inibição de algumas quimiocinas, principalmente aquelas que atraem e ativam células com capacidade de infiltração dos locais onde ocorrem as reações alérgicas. A inibição destas quimiocinas bloqueiam a inflamação eosinofílica in vivo (ROSSI, 2000).

Muitos laboratórios focaram suas pesquisas de novos fármacos para o tratamento da asma na inibição das quimiocinas como CCR1, eotaxinas, MCP-3, MCP-4 e o receptor CCR3 (receptor responsável pela ligação das quimiocinas aos eosinófilos). Anticorpos capazes de neutralizar as eotaxinas reduzem, em ratos, tanto o recrutamento eosinofílico quanto a hiperresponsividade brônquica. Moléculas inibidoras do receptor CCR3 estão em fase de ensaios clínicos (HEATH, 1997).

5.7.5 INIBIÇÃO DE CITOCINAS

Outra linha de pesquisa em desenvolvimento é referente a obtenção de drogas que neutralizem ou inibam as citocinas implicadas na inflamação da asma, tais como as interleucinas-4,5,9,13 e interferon- α . Neste campo existem quatro possíveis estratégias em estudo: a interrupção da síntese das citocinas, através do bloqueio dos fatores de transcrição que determinam a expressão de cada citocina ou através da interferência na síntese protéica por ação direta no seu RNA; a inibição da citocina quando ativada através do uso de anticorpos monoclonais; o antagonismo de receptores ou utilização de receptores solúveis para competir com os receptores verdadeiros; e a interrupção dos sinais de transdução. Destes, a inibição dos receptores e a interrupção dos sinais de transdução ainda não são viáveis atualmente (ROBINSON, 1993).

Outra linha de pesquisa procura uma forma de aumentar o recrutamento de citocinas que possam ser utilizadas como drogas antiinflamatórias, como a interleucina-10 e 12. A interleucina-10 inibe a liberação de várias citocinas inflamatórias por linfócitos T de murídeos. A maior fonte celular de interleucina-10 nas vias aéreas parece ser o macrófago (BARNES,1998).

Pesquisas recentes estão avaliando o papel da interleucina-13 na patogênese da asma alérgica crônica. O anti-interleucina-13 conseguir suprimir o recrutamento de eosinófilos e o acúmulo de células inflamatórias nas vias aéreas (KUMAR, 2004).

6. CONCLUSÃO

Conforme apresentado, a asma se tornou um problema de saúde global. Sua capacidade de alterar as atividades e funções normais de seus enfermos, o custo de seu tratamento e de suas intervenções de emergência, a falta de conhecimento por parte dos médicos e dos doentes e a crescente taxa de prevalência, garantem a doença uma grande importância clínica, social, educacional e econômica. A crescente urbanização e industrialização vem contribuir ativamente para o desenvolvimento de novos casos de asma.

A asma é uma doença que exige manutenção do tratamento e reeducação dos enfermos porém, através destes cuidados, pode-se estabelecer uma vida normal. Diversos tratamentos já estão disponíveis e novas linhas de pesquisas já estão em desenvolvimento. O mais importante no tratamento da asma é garantir ao paciente uma melhora na sua qualidade de vida.

7. REFERÊNCIAS

A.D.A.M. Demonstração de um brônquio normal e brônquio com constrição. Disponível em: <http://www.adam.com/Our_Products/Business_and_Healthcare/Multimedia_Products/onlineanatomy/index.html> Acesso em: 25/08/2007.

ABRAHAM, W.M.; et al. Seletin blockade prevents antigen-induced late bronchial responses and airway hiperresponsiveness in allergic sheeps. **American Journal of Respiratory Critical Care Medicine**. n. 4, v.159, p. 1205-1214, 1999.

ADAMS, N.; et al. Fluticasona inalada versus beclometasona o budesonida inalados para el asma crónica en adultos y niños. **Revisão Cochrane traduzida**. n. 2, 26 Feb. 2007. Disponível em: <<http://www.cochrane.org/reviews/es/ab002310.html>> . Acesso em: 25 Ago. 2007.

ADRENALINA. Estrutura da adrenalina. Altura: 69 pixels. Largura: 118 pixels. 72 DPI. Formato: GIF. Disponível em: <http://www.asmabronquica.com.br/_images/32aadrenalina.gif> . Acesso em: 20 Set. 2007.

AEROLIN: Sulfato de salbutamol. Milton Oliveira. Barnard Castle: Glaxo Operations Limited, 2005. Bula de remédio.

ALBUTEROL. Estrutura do albuterol. Altura: 75 pixels. Largura: 162 pixels. 72 DPI. Formato: GIF. Disponível em: <http://www.asmabronquica.com.br/_images/32aalbuterol.gif> . Acesso em: 20 Set. 2007

ARSHAD, S.H.; BABU, K.S.; HOLGATE, S.T. Anti-IgE therapy in asthma and allergy. Londres: Martin Dunitz. 2001.

AZZAWI, M.; et al. Identification of activated T-lymphocytes and eosinophils in bronchial biopsies in stable atopic asthma. **American Review of Respiratory Disease**. n. 142, p. 1407-1413, 1990.

BACHOFEN, H. Lung tissue resistance and pulmonary histeresis. **Journal of Applied Physiology**. n. 24, p. 296–301, 1968.

BARNES, J.B.; ROGER, I.W.; THOMSON, N.C. Asthma – Basic mechanisms and Clinical management. London. Academic Press. 3 ed. 1998.

BEASLEY, R.; et al. Cellular events in the bronchi in mild asthma and after bronchial provocation. **American Review of Respiratory Disease**. n. 139, p. 806-817, 1989.

BOUSHEY, A. H. Farmacologia básica dos agentes utilizados no tratamento da asma. In: KATZUNG, B.G. **Farmacologia Básica e clínica**. 8 ed. Rio de Janeiro: Guanabara Koogan SA. p. 295-299, 2003.

BOUSQUET, J.; et al. Eosinophilic inflammation in asthma. **New England Journal of Medicine**. n. 323, p.1033-1039, 1990.

BRENNER, E.L. Where have we been? The history of acute asthma. In: **Emergency asthma**. Nova Iorque: Marcel Dekker Ltd. p. 1-31, 1999.

BROGDEN, R.N.; MC TAVISH, D. Budesonide: An update of its pharmacological properties and therapeutic efficacy in asthma and rhinitis. **Drugs**. n. 44, p. 375, 1992.

BUDECORT AQUA: Budesonida. Daniela M. Castanho. Suécia: AstraZeneca AB, 2001. Bula de remédio.

BUDESONIDA. Estrutura da budesonida. Altura: 163 pixels. Largura: 261 pixels. 72 DPI. Formato: GIF. Disponível em: <http://www.asmabronquica.com.br/_images/budesonida.gif>. Acesso em: 20 Set. 2007

CAFEÍNA. Estrutura da cafeína. Altura: 162 pixels. Largura: 188 pixels. 72 DPI. Formato: GIF. Disponível em: <http://www.asmabronquica.com.br/_images/>. Acesso em: 20 Set. 2007

CAMPOS, H. et al. Phosphodiesterase inhibitors: new perspectives on an old therapy for asthma? **Jornal de Pneumologia**. São Paulo, v. 29, n. 6, 2003.

CASALE, T.B.; et al. Use of an anti-IgE humanized monoclonal antibody in ragweed-induced allergic rhinitis. **Journal of Allergy and Clinical Immunology**. p. 100-110, 1997.

CHEN, K.K.; SCHMIDT, C.F. The action of ephedrine: the active principle of the Chinese drug Ma Huang. **Journal of Pharmacologic Experimental Therapy**. n. 24, p. 339, 1925.

CHO, S.H.; et al. Peripheral blood CD4+ and CD8+ T cell type 1 and type 2 cytokine production in atopic asthmatic and normal subjects. **Clinical and Experimental Allergy**. n. 32, p. 427-33, 2002.

CICLESONIDA. Estrutura da ciclesonida. Altura: 167 pixels. Largura: 232 pixels. 72 DPI. Formato: GIF. Disponível em: <[http:// ww.medicinescomplete.com/.../MRT9718C001.gif](http://ww.medicinescomplete.com/.../MRT9718C001.gif)>. Acesso em: 20 Set. 2007

COLEE, J.M. ; KATE, L. P. T. ; VRIES, H.G. ; et al. Allele sharing chromosomes 11q13 and in sibs with asthma and atopy. **Lancet**. n. 341, p. 332-4, 1993.

COOKSON, W.; MOFFAT, M. Making sense of asthma genes. **New England Journal of Medicine**. n. 351, p. 1794-1796, 2004.

CORTISONA. Estrutura da cortisona. Altura: 219 pixels. Largura: 207 pixels. 72 DPI. Formato: GIF. Disponível em: <http://www.asma-bronquica.com.br?_images/cortisona.gif>. Acesso em: 22 Set. 2007.

CROMOLINA SÓDICA. Estrutura da cromolina sódica. Altura: 209 pixels. Largura: 449 pixels. 72 DPI. Formato: GIF. Disponível em: <http://www.asma-bronquica.com.br/_images/cromolinasodica.gif>. Acesso em: 20 Set. 2007

DALEY-YATES, P.T.; et al. Beclomethasone dipropionate: absolute bioavailability, pharmacokinetics and metabolism following intravenous, oral, intranasal and inhaled administration in man. **Journal of Clinical Pharmacology**. n. 51, p. 400, 2001.

DEPARTAMENTO DE INFORMÁTICA DO SUS - DATASUS. 2007. Disponível em: <<http://portal.saude.gov.br/portal/se/default.cfm>> Acesso em: 10/08/2007.

DJUKANOVIC, R.; et al. Quantification of mast cells and eosinophils in the bronchial mucosa of symptomatic atopic asthmatics and healthy control subjects using immunohistochemistry. **American Review of Respiratory Diseases**. n. 142, p. 863-871, 1990.

DRAZEN, J.M.; ISRAEL, E.; O'BYRNE, P.M. Treatment of asthma with drugs modifying the leukotriene pathway. **New England Journal of Medicine**. n. 340, p. 197, 1999.

ENFUMOSA, study group. The ENFUMOSA cross-sectional European multicentre study of the clinical phenotype of chronic severe asthma. **European Respiratory Journal**. European Network for Understanding Mechanisms of Severe Asthma. n. 22, p. 470-477, 2003.

FERNANDES, A.L.G. Os broncodilatadores na asma: a arte de prescrever corretamente, aproveitando as qualidades e reduzindo os riscos. **Jornal Brasileiro de Pneumologia**. v. 32, n. 3, p. 185-186, 2006.

FINNERTY, J.P.; et al. Role of leukotrienes in exercise-induced asthma: Inhibitory effect of ICI 204219, a potent leukotriene D₄ receptor antagonist. **American Review of Respiratory Diseases**. n. 145, p. 746, 1992.

FLIXOTIDE: Propionato de fluticasona. Milton Oliveira. Barnard Castle: Glaxo Operations Limited, 2005. Bula de remédio.

FLUTICASONA. Estrutura da fluticasona. Altura: 88 pixels. Largura: 137 pixels. 72 DPI. Formato: GIF. Disponível em: <http://www.asma-bronquica.com.br/_images/fluticasona.gif>. Acesso em: 20 Set. 2007

FUJISAWA, et al.. The neutrophil and chronic allergic inflammation: immunochemical localization of neutrophil elastase. **American Review of Respiratory Diseases**. n.141, p.689-97,1990.

GERGEN, P.J. Understanding the economic burden of asthma. **Journal of Allergy and Clinical Immunology**. n. 107, p. 3-8, 2001.

GERN, J.E.; BUSSE, W.W. The role of viral infections in the natural history of asthma. **Journal of Allergy and Clinical Immunology**. n. 106, p. 201-212, 2000.

GINASTHMA. Prevalência mundial da asma. Altura: 817 pixels. Largura: 559 pixels. 72 DPI. Formato: JPEG. Disponível em: <<http://www.ginasthma.com/ReportItem.asp?I1=2&I2=2&intId=94>>. Acesso em: 20 Set. 2007.

GINASTHMA. Mortalidade mundial da asma. Altura: 826 pixels. Largura: 606 pixels. 72 DPI. Formato: JPEG. Disponível em: <<http://www.ginasthma.com/ReportItem.asp?I1=2&I2=2&intId=94>>. Acesso em: 20 Set. 2007.

GOMES, C. SECRETARIA DE ESTADO DE SAUDE. GOVERNO DO DISTRITO FEDERAL - SES/DF. Semana de Combate à Asma. 21 Jun. 2007. Disponível em : <http://www.saude.df.gov.br/003/00301009.asp?ttCD_CHAVE=50711>. Acesso em: 15 Ago. 2007.

HARRIS, R.R.; et al.. Clinical activity of leukotriene inhibitors. **International Journal of Immunopharmacology**. n. 17, p. 147-156, 1995.

HEATH, H. et al. Chemokine receptor usage by human eosinophils; the importance of CR3 demonstrated using an antagonistic monoclonal antibody. **Journal of Clinical Investigation**. n. 99, p.178-180, 1997.

HENDERSON, W.R. The role of leukotrienes in inflammation. **Annual of Internal Medicine**. n. 121, p. 684, 1994.

HOFFMAN, B.B.; LEFKOWITZ, R.J. Catecolaminas, drogas simpatomiméticas e antagonistas dos receptores adrenérgicos. In: HARDMAN, J.G., LIMBIRD, J.E., **Goodman & Gilman: as bases farmacológicas da terapêutica**. 9.ed. Rio de Janeiro: McGraw-Hill, 1996. Cap.10, p.146-182.

HOLGATE, S.T. Asthma – Pathophysiology. **Allergy**. London, Gower Medical Publishing, n. 13, p. 1-13, 1993.

HUGHES, J. M.; SEALE, P. J.; TEMPLE, D. M. Effect of fenoterol on immunological release of leukotrienes and histamine from human lung in vitro: Selective antagonism by β -adrenoceptor antagonists. **European Journal of Pharmacology**. v. 95, p. 239-245, 1983.

HUSAIN, A.N.; KUMAR, V. Esquema representando alguns mecanismos fisiopatológicos envolvidos nas fases imediata e tardia da asma alérgica . Altura: 470 pixels. Largura: 517 pixels. 72 DPI. Formato: JPEG. HUSAIN, A.N.; KUMAR, V. The lung. In: KUMAR V; ABBAS A.K.; FAUSTO, N. **Robbins and Cotran Pathologic basis of disease**. 7 ed. Elsevier Inc, 2005. cap. 15, p. 723-727. (Adaptado)

HUSAIN, A.N.; KUMAR, V. Mecanismo regulatório das células T Helper 1 (Th1) e T Helper 2 (Th2). Altura: 284 pixels. Largura: 470 pixels. 72 DPI. Formato: JPEG. HUSAIN, A.N.; KUMAR, V. The lung. In: KUMAR V; ABBAS A.K.; FAUSTO, N. **Robbins and Cotran Pathologic basis of disease**. 7 ed. Elsevier Inc, 2005. cap. 15, p. 723-727. (Adaptado)

HUSAIN, A.N.; KUMAR, V. The lung. In: KUMAR V; ABBAS A.K.; FAUSTO, N. **Robbins and Cotran Pathologic basis of disease**. 7 ed. Elsevier Inc, 2005. cap. 15, p. 723-727.

INTERNATIONAL HUMAN GENOME SEQUENCING CONSORTIUM. Initial sequencing and analysis of the human genome. **Nature**. n. 409, p. 860, 2001.

ISOPRENALINA. Estrutura da isoprenalina. Altura: 78 pixels. Largura: 119 pixels. 72 DPI. Formato: GIF. Disponível em: <http://www.asma-bronquica.com.br/_images/isoprenalina.gif>. Acesso em: 20 Set. 2007.

JENTZSCH, N.S.; CAMARGOS, P.A.M.; MELO, E. M. Adesão as medidas de controle ambiental em lares de crianças e adolescentes asmáticos. **Jornal Brasileiro de Pneumologia**. v. 32, n. 3, p. 189-194, 2006.

KALINER, M.A.; LEMANSKE, R. Rhinitis and asthma. **JAMA**. n. 268, p. 2807, 1992.

KATZUNG, B.G. Drogas ativadoras dos receptores adrenergicos e outras drogas simpatomiméticas. In:_____. **Farmacologia Básica e clínica**. 8 ed. Rio de Janeiro: Guanabara Koogan AS, 2003. p. 117.

KAY, AB. Advances in immunology: allergy and allergic disease. **New England Journal of medicine**. n. 344, p.109-111, 2001.

KEENEY, E. L. The history of asthma from Hipocrates to Meltzer. **Journal of Allergy and Clinical Immunology**. n. 35, p.215-226,1964.

KON, O.M. et al. The effects of an anti-CD4 monoclonal antibody; keliximab, on peripheral blood CD4+ T cells in asthma. **European Respiratory Journal**. p. 18-45, 2001.

KUMAR, R.K.; et al. Effects of anticytokine therapy in a mouse model of chronic asthma. **American Journal of Respiratory Critical Care Medicine**. n. 170, p. 1043, 2004.

LAMBLIN, C. et al. Bronchial neutrophilia in patients with noninfectious status asmaticus. **American Journal of Critical Care Medicine**. n. 157, p. 394-402, 1998.

LOFDAHL, C.G.A.; CHUNG, K.F. Long-acting β 2 -adrenoceptor agonists: a new perspective in the treatment of asthma. **European Respiratory Journal**. n. 4, p. 218, 1991.

LUDWIG, M.S. Role of lung parenchyma. **In:** BARNES, P.J.; et al. **Asthma**. Ed. Lippincott-Raven. Filadélfia, p. 1319-1334, 1997.

LUNDBACK, B. Evaluation of fluticasone propionate (500 mcg/day) administered either as dry powder via diskhaler or pressurized inhaler. **Respiratory Medicine**. n. 87, p. 609, 1993.

MAGALHÃES SIMÕES, S. et al. Inflammatory cell mapping of the respiratory tract in fatal asthma. **Clinical and Experimental Allergy**. p. 602-611, 2005.

MARSH, D.G.; et al. Linkage analysis of IL-4 and other chromosome 5q31.1 markers and total serum immunoglobulin E concentrations. **Science**. v. 264, n. 5162, p. 1152:1156, 1994.

MASOLI, M. et al. Global burden of asthma. Southampton, Global Initiative for Asthma. 2004. Disponível em: <http://www.ginaasthma.com/guidelinesresources.asp>. Acesso em: 10 Ago. 2007.

MATRICARDI, P.M. Prevalence of atopy and asthma in eastern versus western europe: why the difference? **Allergy and Asthma Immunology**. n. 87, p. 24-27, 2001.

MAY, C.D. History of the introduction of theophylline into the treatment of asthma. **Clinical Allergy**. n. 4, p. 211, 1974.

METILXANTINA. Estrutura da metilxantina. Altura: 120 pixels. Largura: 137 pixels. 72 DPI. Formato: GIF. Disponível em: http://www.asma-bronquica.com.br/_images/metilxantina.gif. Acesso em: 20 Set. 2007

NATIONAL HEART, LUNG, AND BLOOD INSTITUTE/WORLD HEALTH ORGANIZATION - WHO. Global strategy for asthma management and Prevention Program. Washington, 2002. Disponível em: www.ginasthma.com/download.asp?intId=54 Acesso em: 09/08/07.

NATIONAL INSTITUTES OF HEALTH - NIH. National Asthma Education Program: Guidelines for the diagnosis and management of asthma. DHMS. p. 91-3042, 1991. Disponível em: <<http://nih.com>> Acesso em: 15 ago. 2007.

NAVE, R.; et al. Pharmacokinetics of ¹⁴C ciclesonide after oral and intravenous administration in healthy subjects. **European Respiratory Journal**. n. 20, p. 745, 2002.

NEDOCROMIL SÓDICO. Estrutura do nedocromil sódico. Altura: 212 pixels. Largura: 458 pixels. 72 DPI. Formato: GIF. Disponível em: <http://www.asma-bronquica.com.br/_images/nedocromil.gif>. Acesso em: 20 Set. 2007

NEFFEN, H.; et al. Asthma control in Latin America: the asthma insights and reality in Latin America (AIRLA) survey. *Revista Panamericana Salud Publica*. n. 17, v. 3, p. 191-197, 2005.

NOGA, O.; HANF, G.; KUNKEL, G. Immunological and clinical changes in allergic asthmatics following treatment with omalizumab. **International Archives of Allergy and Immunology**. n. 131, p. 46, 2003.

NOLTE, H.; BACKER, V.; POSBJERG, C. Environmental factors as a cause for the increase in allergic disease. **Allergy and Asthma Immunology**. n. 87, p. 7-11, 2001.

O'BYRNE, P.M, et al. The effect of treatment with a 5-lipoxygenase inhibitor, BAY-X-1005, on allergen-induced asthmatic responses in human subjects. **American Journal of Respiratory Critical Care Medicine**. n. 149, p. 532, 1994.

O'BYRNE, P. Asthma pathogenesis and allergen-induced late responses. **Journal of Allergy and Clinical Immunology**. n. 102, p. 85- 89, 1998.

OLIVEIRA, M.A.; et al. Efficacy and safety of inhaled salmeterol compared to salbutamol in patients with mild-to-moderate asthma. **Revista da Associação Médica Brasileira**. São Paulo, v. 44, n. 3, 1998 . Disponível em: <http://www.scielo.br/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0104-4230199800030002&lng=en&nrm=iso>. Acesso em: 20 Sep. 2007.

PIPER, P.J. Pharmacology of leukotrienes. **British Medical Bulletin**. n. 39, p. 255, 1983.

POSBJERG, C.; et al. Allergen sensitization and allergen exposure in Greenlander Inuit residing in Denmark and Greenland. **Respiratory Medicine**. n. 96, p. 736-744, 2002.

PREDNISOLONA. Estrutura da prednisolona. Altura: 227 pixels. Largura: 207 pixels. 72 DPI. Formato: GIF. Disponível em: <http://www.asma-bronquica.com.br/_images/prednisolona.gif>. Acesso em: 21 Set. 2007.

PREDNISONA. Estrutura da prednisona. Altura: 230 pixels. Largura: 207 pixels. 72 DPI. Formato: GIF. Disponível em: <http://www.asma-bronquica.com.br/_images/prednisona.gif>. Acesso em: 21 Set. 2007.

ROBINSON, D.S.; et al. Relationships among numbers of bronchoalveolar lavage cells expressing messenger of nucleic acid for cytokines, asthma symptoms and airway methacoline responsiveness in asthma. **Journal of Allergy and Clinical Immunology**. n. 92, p. 397, 1993.

ROHATAGI, S.; et al. Risk-benefit value of inhaled glucocorticoids: a pharmacokinetic/pharmacodynamic perspective. **Journal of Clinical Pharmacology**. n.44, p. 37-47, 2004.

ROSSI, D.; ZLOTNIK, A. The biology of chemokines and their receptors. **Annual Review of Immunology**. n. 18, p.217, 2000.

RUBIN, A.S.; et al. Eficácia do formoterol na reversão imediata do broncoespasmo. **Jornal brasileiro de pneumologia**. v. 32, n. 3, p 202-206, 2006.

RYRFELDT, A. Pharmacokinetics and metabolism of budesonide, a selective glucocorticoid. **European Journal of Respiratory Disease**. n. 122, p. 86-95, 1982. Disponível em: http://www.ncbi.nlm.nih.gov/sites/entrez?cmd=Retrieve&db=PubMed&list_uids=6958498&dopt=Citation. Acesso em 20/09/07)

SALMETEROL. Estrutura do salmeterol. Altura: 108 pixels. Largura: 718 pixels. 72 DPI. Formato: GIF. Disponível em: <http://www.asmabronquica.com.br/_images/32asalmeterol.gif>. Acesso em: 20 Set. 2007.

SAKULA, A. A history of asthma. **A British journal of diseases of the chest**. p. 23-31, 1988.

SEALE, J.P. Whither beta -adrenoreceptor agonists in treatment of asthma? **Proc Clin Biol Res**. p. 263-367, 1988.

SERAFIN, W. E. Fármacos usados no tratamento da asma. In: GOODMAN, L. S.; GILMAN, A.; HARDMAN, J. G.; et al. **GOODMAN E GILMAN: As bases farmacológicas da terapêutica**. 9 ed. p. 485. México: The Mac Graw Hill Interamericana Editores SA. 1996, p. 485-490.

SOCIEDADES BRASILEIRA DE ALERGIA E IMUNOPATOLOGIA, PEDIATRIA E PNEUMOLOGIA E TISIOLOGIA. **III Consenso Brasileiro no manejo da asma**. *Jornal de Pneumologia*. São Paulo, v. 28, 2002. Disponível em: <http://www.scielo.br/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S01025862002000700004&lng=en&nrm=iso>. Acesso em: 12 ago. 2007.

SUBBARAO, P.; et al. Protection by budesonide and fluticasone on allergen-induced airway responses after discontinuation of therapy. **Journal of Allergy and Clinical Immunology**. n.115, p. 745-50, 2005.

TAYLOR, I.K. Cysteinyl leukotrienes in asthma: current state of therapeutic evaluation. **Thorax**. n. 50, p. 1005, 1995.

TAYLOR, I.K.; et al. Effect of cysteinyl-leukotriene receptor antagonist ICI 204.219 on allergen-induced bronchoconstriction and airway hyperreactivity in atopic subjects. **Lancet**. n. 337, p. 690, 1991.

TELLES, P. A. F. Tratamento da asma: Omalizumabe. Disponível em: <http://www.asma-bronquica.com.br/medical/tratamento_asma_omalizumabe.html> Acesso em: 12 Ago 2007.

TELLES, P. A. F. Tratamento da asma: Broncodilatadores β -agonistas. Disponível em: <http://www.asma-bronquica.com.br/medical/tratamento_asma_broncodilatadores.html>. Acesso em: 12 Ago 2007.

TEOFILINA. Estrutura da teofilina. Altura: 100 pixels. Largura: 118 pixels. 72 DPI. Formato: GIF. Disponível em: <http://www.asma-bronquica.com.br/_images/33a_Teofilina.gif>. Acesso em: 20 Set. 2007.

TULIC, M.K.; HAMID, Q. Contribution of the distal lung to the pathologic and physiologic changes in asthma: potential therapeutic target Roger S. Mitchell lecture. **Chest**. n. 123, p. 348- 355, 2003. Suplemento.

VENIS, S. Transcription factor shown to have a hole in triggering asthma. **LANCET**. n. 359, p. 138, 2002.

WALKER, C.; et al. Activated T cells and eosinophils in bronchoalveolar lavage from subjects with asthma correlated with disease severity. **Journal of Allergy and Clinical Immunology**. n. 88, p. 935-942, 1991.

WECHSLER, M.E.; et al. Pulmonary infiltrates, eosinophilia and cardiomyopathy in patients with asthma receiving zafirlukast. **JAMA**. n. 279, p. 455, 1998.

WEGNER, C.D.; et al. Intercellular adhesion molecule-1(ICAM-1) in the pathogenesis of asthma. **Science**. n. 247, p. 456, 1990.

WEINBERGER, M, HENDELES, L. Theophylline in asthma. **New England Journal of Medicine**. v. 334, p. 1380-1388, 1996.

WORLD HEALTH ORGANIZATION - WHO. 2007. Disponível em: <<http://www.who.int/mediacentre/factsheets/fs307/en/index.html>> Acesso em: 12/08/2007.

YING, S.; et al. Expression of IL -4 and IL -5 mRNA and protein product by CD4+ and CD8+T cells, eosinophils and mast cells in bronchial biopsies obtained from atopic and nonatopic (intrinsic) asthmatics. **Journal of Immunology**. n. 158, p. 3539-44, 1997.

YOSHIDA, M.; et al. Different profiles of T-cell IFN-gamma and IL-12 in allergen-induced early and dual responders with asthma. **Journal of Allergy and Clinical Immunology**. n. 115, p. 1004- 1009, 2005.

ZAFIRLUCASTE. Estrutura do zafirlucaste. Altura: 138 pixels. Largura: 300 pixels. 72 DPI. Formato: GIF. Disponível em: <http://www.asmabronquica.com.br/_images/>. Acesso em: 20 Set. 2007.

ZILEUTON. Estrutura do zileuton. Altura: 134 pixels. Largura: 329 pixels. 72 DPI. Formato: GIF. Disponível em: <http://www.asmabronquica.com.br/_images/33zileuton.gif>. Acesso em: 20 Set. 2007.