

ASMA

Marianela Vaz,¹

¹ Médica Imunoalergologista

A asma assume actualmente uma enorme importância em termos sócio-económicos pela sua cronicidade, prevalência elevada e crescente, custos elevados (directos e indirectos) e mortalidade não desprezível. É uma doença que afecta todas as raças e grupos etários, desde a infância à vida adulta, atingindo ligeiramente mais rapazes do que raparigas antes da puberdade e mais mulheres na vida adulta. Estima-se que atinja cerca de 300 milhões de pessoas em todo o mundo. Em Portugal, os estudos existentes apontam para cerca de 1 milhão de asmáticos, com uma prevalência de 11-12% nas crianças e 6-7% nos adultos.

O que é asma?

A asma é uma doença conhecida desde a antiguidade, mas até há poucos anos, o que se sabia sobre ela baseava-se na observação clínica e na avaliação funcional, dada a inacessibilidade das vias aéreas.

Da definição de Henry Salter (1868) à definição saída do CIBA Foundation Guest Symposium (1959) nada se progrediu – o broncospasmo era considerado o fenómeno fundamental. Em 1962 a American Thoracic Society introduziu o conceito de hiperreactividade das vias aéreas.

Com base em estudos anatomo-patológicos do pulmão de doentes que morriam em crise grave, conhecia-se que nesta situação os pulmões se encontravam hiperinsuflados, o lumen das vias aéreas estava obstruído por um muco espesso, muito rico em células, sobretudo eosinófilos e células epiteliais descamadas, e as paredes brônquicas apresentavam intensas lesões inflamatórias: destruição do epitélio, hiperplasia glan-

dular, espessamento da membrana basal, hipertrofia e hiperplasia do músculo liso e grande infiltrado inflamatório, com predomínio de eosinófilos.

Contudo, ignorava-se o que se passava nas vias aéreas em período intercrítico. A meados dos anos 80, com o advento da broncoscopia e o recurso a lavados broncoalveolares e biópsias brônquicas, foi possível reconhecer que as alterações inflamatórias existiam, mesmo em asmáticos ligeiros fora das crises.

Baseados nas consequências funcionais da inflamação nas vias aéreas o grupo de especialistas do projecto GINA (Global Strategy for Asthma Management and Prevention) propõe a seguinte descrição operacional de asma:

Asma é uma alteração inflamatória crónica das vias aéreas na qual muitas células desempenham um papel, em particular mastócitos, eosinófilos e linfócitos T. Nos indivíduos susceptíveis esta inflamação causa episódios recorrentes de sibilância, falta de ar, aperto torácico e tosse particularmente durante a noite e/ou madrugada. Estes sintomas associam-se habitualmente a obstrução generalizada mas variável das vias aéreas que é pelo menos parcialmente reversível espontaneamente ou com o tratamento. A inflamação também causa um aumento associado da resposta das vias aéreas a diversos estímulos.

O que ressalta desta descrição?

– As características fisiopatológicas (obstrução variável e hiperreactividade brônquica) e clínicas (sibilância, dispneia, tosse) da asma resultam de inflamação crónica das vias aéreas.

- Nesta inflamação estão envolvidas múltiplas células, que interactuam entre si..
- A obstrução das vias aéreas é *pelo menos parcialmente reversível*, o que admite a possibilidade de certos fenómenos poderem diminuir esta reversibilidade.

Asma – doença multifactorial

Ainda não estão completamente esclarecidos os factores de risco implicados na patogénese da asma e como interactuam entre si, mas sabe-se que a doença resulta de uma interacção de factores genéticos e ambientais. O componente **genético** é complexo e inclui genes relacionados com a atopia, a expressão de HRB (hiperreactividade brônquica), a produção de mediadores inflamatórios e a resposta a alguns fármacos.

A maior parte dos doentes com asma são atópicos. É hoje consensual que a base imunológica da sensibilização atópica e da doença alérgica resulta de uma resposta inadequada de células Th2 (T^H2 "helper" tipo 2) a proteínas do meio ambiente, designadas por alérgenos, com produção de imunoglobulina E (IgE) contra eles.

A sua activação ocorre na primeira infância sob a influência de uma miríade de **factores ambientais**, incluindo exposição precoce a alguns alérgenos, infecções virais, fumo de cigarro e outros poluentes no interior e exterior da habitação.

As influências do meio começam na vida intra-uterina. A gravidez associa-se a um ambiente Th2 que contribui para a não rejeição do feto. Este estado pode favorecer uma resposta Th2 aos alérgenos transplacentários, o que aumenta sob a influência de factores genéticos.

Os factores após o nascimento são mais importantes na resposta dos linfócitos T ao meio exterior. Não existem dúvidas de que a carga alérgica tem muita importância no desenvolvimento da asma e na gra-

vidade clínica, o que tem sido demonstrado para os ácaros por vários investigadores.

A poluição atmosférica não é um factor *major* porque na China e na Europa de Leste, aonde existem as taxas mais elevadas de poluição por partículas e dióxido de enxofre, a prevalência de asma é inferior à da Europa Ocidental, Estados Unidos, Austrália e Nova Zelândia que têm os índices mais baixos de poluição. No entanto as partículas libertadas pelos escapes dos veículos motorizados podem intensificar a inflamação e serem um dos riscos do Ocidente. Também se sabe que o fumo de cigarro actua a nível de várias células inflamatórias, agravando as lesões.

Estudos recentes têm vindo a demonstrar que a redução das infecções na infância, associada à ocidentalização (programas de vacinação, ambientes com mais higiene) é um factor importante no aumento da prevalência e da gravidade das doenças atópicas, pois altera o equilíbrio entre as células Th1 (responsáveis pela defesa contra as infecções) e Th2, em favor das Th2. Os principais resultados de estudos epidemiológicos que favorecem esta hipótese são os seguintes: o aumento do número de irmãos diminui o risco de alergia, que é mais elevado no mais velho; existe uma relação inversa entre risco de atopia e ocorrência de certas infecções na infância; a prevalência de asma é baixa em doentes com patologia auto-imune, em indivíduos infectados por parasitas e após tratamento para a tuberculose.

Poderão estar envolvidos ainda mais factores extrínsecos como por exemplo o tipo de dieta.

De qualquer modo, o conhecimento cada vez mais aprofundado quer da patogénese quer da intervenção de factores genéticos e ambientais no desencadear da inflamação asmática, permite tratar hoje melhor e cada vez mais precocemente estes doentes e antever outros alvos para actuar no futuro.

Asma – doença com patogénese complexa

O aparecimento de métodos sofisticados de biologia molecular para investigar o fenótipo e o papel da produção de citocinas por determinados tipos celulares permitiu compreender melhor as alterações inflamatórias alérgicas.

Embora estejam envolvidos vários tipos celulares na asma, o principal fenótipo é a persistência de uma subpopulação de células T cronicamente activadas, que residem no pulmão. É hoje claro que os **linfócitos Th2** desempenham um papel chave na orquestração da inflamação crónica na asma e outras doenças alérgicas, através da produção de uma série de citocinas, substâncias que regulam a acção de outras células. Destacam-se a IL-4 e IL-13 que estimulam os linfócitos B a produzirem IgE contra os alérgenos, a IL-5 que contribui para a inflamação eosinofílica que caracteriza as doenças alérgicas e a IL-9 e IL-13 que induzem HRB.

As células Th2 podem ter um papel idêntico na patogénese da asma não atópica, independentemente da produção de IgE.

Os **mastócitos**, estimulados pela IL-4, IL-10 e IL-13 são células fulcrais para a expressão das reacções alérgicas agudas. Quando o alérgeno entra em contacto com a IgE específica ligada à sua superfície libertam-se uma série de mediadores, como histamina, leucotrienos, prostaglandinas, etc. todos com potentes actividades inflamatórias.

Os **eosinófilos** são considerados as células efectoras finais da inflamação alérgica. Estas células activadas, infiltram as paredes brônquicas dos asmáticos e aí vão libertar os seus mediadores como proteínas básicas, leucotrienos e uma série de citocinas e quimiocinas. As proteínas básicas são tóxicas para o epitélio respiratório, sendo responsáveis pela descamação das células epiteliais e pela alteração das suas funções. Também

contribuem, em conjunto com outros mediadores, para a desgranulação de mastócitos e basófilos, estimulação da produção de muco e vasodilatação.

Reconhece-se actualmente uma grande importância das células que residem nas paredes brônquicas (células epiteliais, fibroblastos, células do músculo liso, células do endotélio vascular) na patogénese da asma. Estas células não são apenas alvo dos mediadores da inflamação, mas elas próprias ampliam esta inflamação localmente, produzindo mediadores que induzem alterações estruturais das paredes brônquicas, como desnudação do epitélio, deposição de colagénio sob a membrana basal, com fibrose sub-epitelial, aumento da espessura da camada muscular, hiperplasia glandular, processo designado por **remodelação** das vias aéreas..

Este conceito de remodelação é essencial para a compreensão da evolução da doença para obstrução crónica e perda da distensibilidade brônquica, com grandes implicações clínicas.

O facto das vias aéreas com estas alterações estruturais não responderem à terapêutica anti-inflamatória, nomeadamente aos corticosteróides inalados, pode explicar a persistência de HRB e de um certo grau de obstrução não reversível em alguns doentes asmáticos, e justifica a introdução de terapêutica anti-inflamatória muito precocemente.

Diagnóstico

A asma é uma doença respiratória crónica caracterizada por períodos de relativa estabilidade e períodos de deterioração, o que pode levar ao atraso do diagnóstico com a consequente falta de orientação adequada e substancial impacto na qualidade de vida do doente. O diagnóstico correcto da asma é essencial para se aplicarem as medidas terapêuticas destinadas a atirar e manter o seu controlo. Assenta na combinação

de história clínica, exame físico e função pulmonar, acessíveis a qualquer clínico, e em dois domínios adicionais: avaliação da HRB e da inflamação.

A história clínica é habitualmente muito característica: acessos de dispneia, pieira, tosse e opressão torácica, particularmente quando estes sintomas se agravam de noite ou de madrugada e são desencadeados por exercício, exposição a alérgenos, a irritantes, ao frio ou por infecções víricas.

Podem ser manifestações isoladas de asma a tosse, especialmente com predomínio nocturno e em relação com o exercício, e a broncoconstrição induzida apenas pelo exercício, referida muitas vezes como opressão torácica.

A avaliação da função respiratória, com demonstração de obstrução reversível ou variável é indispensável. A espirometria com prova broncodilatadora é o teste de função pulmonar mais adequado em doentes com idade superior a 5 anos para avaliar o grau de obstrução brônquica e a sua variabilidade, de modo a confirmar o diagnóstico e a resposta ao tratamento. A monitorização do *peak expiratory flow* (PEF) avaliado em pequenos debitómetros portáteis, muito fáceis de usar, é igualmente muito útil para confirmar o diagnóstico e melhorar o controlo da asma, sobretudo nos doentes com má percepção da gravidade dos sintomas.

Nos doentes com sintomas de asma, mas com função pulmonar normal, a determinação da HRB com estímulos inespecíficos (ex. metacolina ou histamina) pode ser útil. Estes testes, apesar de sensíveis para o diagnóstico de asma têm uma especificidade limitada. A inflamação brônquica, subjacente à situação clínica, pode actualmente ser avaliada por métodos não invasivos, dos quais a determinação do FeNO (fracção exalada do óxido nítrico) e o exame citológico do esputo induzido, são métodos cada vez mais utilizados em centros especializados.

A pesquisa do estado alérgico por testes *in vivo* (testes cutâneos) e *in vitro* (determinação da IgE total e específica para alérgenos) é importante para a correcta orientação clínica.

Após o diagnóstico é indispensável avaliar a gravidade da asma para instituir a terapêutica adequada a cada situação clínica. A avaliação da gravidade baseia-se em parâmetros clínicos (frequência e gravidade das crises, sintomas nocturnos, períodos intercríticos, necessidades de medicação de alívio) e funcionais, podendo ser considerada intermitente e persistente e esta em ligeira, moderada e grave.

Tratamento

As recomendações internacionais indicam que são objectivos do tratamento da asma adquirir e manter um nível óptimo de controlo. Considera-se controlo: ausência de sintomas diurnos e nocturnos, de crises e idas a serviços de urgência, necessidade mínima de medicação de recurso, manutenção de actividade física normal e de uma função pulmonar o mais próximo possível do normal.

Com um diagnóstico correcto e a aplicação das medidas terapêuticas actualmente disponíveis, adequadas à gravidade da asma, é possível hoje em dia controlar a maioria dos doentes. Este controlo deve ser objectivado periodicamente, através de inquéritos sintomáticos, exames funcionais e outros métodos para medir a inflamação, quando possível.

Quando não se consegue atingir o controlo, torna-se necessário identificar factores de risco que podem ser responsáveis por esta dificuldade, como uma avaliação e orientação médica inadequadas, a presença de co-morbilidades (rinite, sinusite, refluxo gastro-esofágico, obesidade), factores ambientais/desencadeantes não eliminados e factores relacionados com os doentes, como a má adesão à terapêutica.

Para se obterem os melhores resultados clínicos é da maior importância investir na educação do doente, de modo a envolvê-lo no tratamento e estimular a inter-actuação com o seu médico e outros profissionais de saúde. É indispensável que os doentes tenham um plano escrito com o seu tratamento de rotina e como devem proceder perante uma agudização. Poderão deste modo conseguir eles próprios ir gerindo a sua doença, sempre sob vigilância médica.

O tratamento da asma inclui a evicção dos factores desencadeantes e a terapêutica farmacológica

Evicção de factores desencadeantes/agravantes

Em todos os asmáticos é indispensável diminuir o risco de infecções respiratórias, particularmente de origem vírica, e a exposição a factores irritantes inespecíficos quer no interior, dos quais o fumo de tabaco é o mais importante, quer no exterior da habitação – poluição atmosférica.

As doenças que muitas vezes se associam a asma e dificultam o seu controlo como rinite, refluxo gastro-esofágico e obesidade, devem ser alvo de diagnóstico e tratamento adequado.

É indispensável estimular a colaboração do doente no seu tratamento de modo a evitar a falta de adesão à terapêutica, tantas vezes responsável pela dificuldade em se atingir o controlo da asma.

Quanto aos alérgenos específicos existem uma série de medidas recomendadas para reduzir os ácaros no interior da habitação e a exposição a pólenes.

Terapêutica farmacológica

Vias de administração

Os fármacos usados para o tratamento da asma podem ser usados por via inalatória, oral ou injectável.

Deve dar-se preferência aos medicamentos por inalação devido à sua elevada eficácia terapêutica, resul-

tante das altas concentrações do fármaco depositadas directamente nas vias aéreas, com poucos efeitos indesejáveis,

Existem vários dispositivos de inalação: inaladores pressurizados (MDIs), inaladores activados pela inspiração, sistemas para inalação de pó seco (PDI) e nebulizadores.

As câmaras expansoras facilitam o uso e melhoram a eficácia dos aerossóis pressurizados, reduzindo a absorção sistémica e os efeitos secundários locais dos corticosteroides inalados.

O sistema de inalação deve adequar-se ao doente. Assim:

- As crianças com menos de 4 anos deverão usar um MDI com câmara expansora e máscara facial.ou nebulizador (cada vez menos utilizado)
- As crianças entre os 4 e os 6 anos deverão usar MDI com câmara expansora ou inalador de pó seco quando são capazes de o utilizar correctamente
- Os doentes acima dos 6 anos devem usar inaladores activados pela inspiração, inalador de pó seco ou MDI com câmara acoplada se tiver dificuldade no seu uso.

Os doentes e os elementos da família mais próximos devem ser ensinados a usar correctamente os inaladores e a técnica deve ser reavaliada periodicamente. Os fármacos utilizados na terapêutica da asma são classificados de acordo com os seus efeitos predominantes em fármacos de alívio rápido e fármacos para controlo da doença ou preventivos

FÁRMACOS PARA ALÍVIO RÁPIDO

Estes fármacos actuam rapidamente no alívio do broncospasmo e dos sintomas agudos que o acompanham.

Agonistas beta-2 de curta acção

Administrados por via inalatória, são o tratamento de escolha para reverter a broncoconstrição e para prevenir a asma induzida pelo exercício e outros desencadeantes.

Os mais usados entre nós são o salbutamol e a terbutalina, em MDI ou PDI. Têm um início de acção inferior a 5 minutos, com um pico de efeito aos 30-60 minutos e uma duração de acção de 4-6 horas.

São recomendados apenas como terapêutica de alívio, nas doses mais baixas possíveis, e não devem ser usados em esquemas fixos com intervalos de 6 horas, pois está provado que não melhoram a doença, pois são desprovidos de acção anti-inflamatória. O aumento da necessidade da sua utilização é um sinal de alarme de deterioração do controlo da asma e impõe uma reavaliação do tratamento. Os efeitos colaterais mais importantes, relacionados com as doses, são tremulo, ansiedade e taquicardia.

As formas orais são desaconselhadas porque têm um efeito muito menos rápido, são menos potentes e associam-se mais frequentemente a sintomas colaterais.

Anti-colinérgicos

Os anti-colinérgicos, como o brometo de ipratrópio por via inalatória, são menos eficazes do que os agonistas beta-2 de curta acção como medicação de alívio na asma. Devem ser usados apenas como alternativa a estes nos doentes que apresentam efeitos colaterais muito intensos e nas crises mais graves, em associação.

Teofilina

A utilização da teofilina no tratamento das exacerbações da asma é controverso, dado que não aumenta o efeito broncodilatador dos agonistas beta-2 e causa frequentemente efeitos colaterais, se não for administra-

da em doses adequadas, particularmente em doentes medicados a longo prazo com teofilinas de libertação lenta.

FÁRMACOS PARA CONTROLO

Estes fármacos destinam-se a combater a inflamação crónica das vias aéreas e promover o controlo da doença.

Corticosteroides inalados (CSI)

São considerados os medicamentos anti-inflamatórios mais eficazes no tratamento da asma persistente. Vários estudos têm demonstrado a sua eficácia na redução dos sintomas, melhoria da qualidade de vida, melhoria da função pulmonar, diminuição da HRB, redução da frequência e gravidade das crises e da mortalidade por asma.

No entanto, não curam a asma e quando são descontinuados verifica-se muitas vezes deterioração clínica, semanas ou meses depois.

Nem todos os asmáticos beneficiam do mesmo modo com os CSI. Os fumadores são menos sensíveis aos seus efeitos assim como certos fenótipos de asma (ex. inflamação das vias aéreas por neutrófilos e não pelos habituais eosinófilos).

A maioria dos CTI, quando são deglutidos e absorvidos sistemicamente pelo tracto gastr-intestinal, são largamente inactivados no fígado. Em geral a dose que se deposita nas vias aéreas representa menos de 20% da dose administrada, por isso a absorção sistémica a este nível é pouco significativa. Não se têm observado efeitos sistémicos significativos relacionados com a administração de doses baixas a moderadas. Doses superiores a 1000 mcg de beclometasona ou equivalentes de outros CTI, quando administradas a longo prazo, já poderão ter alguns efeitos, que é ne-

cessário vigiar. Nas crianças não tem sido observado atraso de crescimento.

Os principais efeitos locais verificam-se a nível da faringe e laringe. – disfonia, rouquidão, tosse irritativa e candidíase. Por isso é muito importante instruir o doente sobre a necessidade de lavar bem a boca e gargarejar, após cada aplicação.

Os corticosteroides para administração por via inalatória usados em Portugal e as respectivas doses em mcg são:

Nos adultos:

	<i>Doses baixas</i>	<i>Doses médias</i>	<i>Doses altas</i>
Beclometasona	200-500	>500-1000	>1000-2000
Budesonido	200-400	>400-800	>600-1600
Fluticasona	100-250	>250-500	>500-1000

Nas crianças:

	<i>Doses baixas</i>	<i>Doses médias</i>	<i>Doses altas</i>
Beclometasona	100-200	>200-400	>400
Budesonido	100-200	>200-400	>400
Fluticasona	100-200	>200-500	>500

Modificadores dos leucotrienos

Tem sido demonstrado que os antagonistas dos leucotrienos (montelukast) e os inibidores da 5-lipooxigenase (zileuton) têm um pequeno e variável efeito broncodilatador, que ocorre algumas horas depois da primeira administração, com efeito máximo nos primeiros dias após o início do tratamento, reduzem os sintomas de asma, particularmente a tosse, melhoram a função pulmonar, reduzem a inflamação e o número de exacerbações de asma. No entanto os seus efeitos são variáveis de doente para doente.

Estes fármacos podem ser usados isoladamente como controladores nos doentes com asma persistente ligeira, mas o seu efeito é geralmente inferior ao dos CTI

em doses baixas, que continuam a ser a terapêutica de primeira escolha.. Nos doentes não controlados com doses baixas de CSI a associação de montelukast pode ser uma boa alternativa à subida de doses. Podem ser úteis nos doentes com sensibilidade à aspirina e na prevenção da asma induzida pelo exercício.

O montelukast é usado em comprimidos para adultos, comprimidos mastigáveis ou granulado para crianças, consoante a idade. A administração deve ser feita de uma só vez, ao fim do dia.

Agonistas beta-2 de longa acção

Estes fármacos (formoterol e salbutamol) não devem ser usados em monoterapia no tratamento da asma, uma vez que não têm acção significativa na inflamação das vias aéreas.

Em relação às suas propriedades farmacológicas ambos têm uma duração de acção de 12 horas, mas o formoterol tem um início de acção mais rápido, São muito eficazes quando combinados com os CTI e esta combinação é o tratamento de eleição quando não se consegue controlar a asma com doses médias de CTI isolados.. A sua adição melhora os resultados em termos clínicos e funcionais. A eficácia desta associação melhora quando os 2 tipos de fármacos

são administrados em doses fixas, através do mesmo dispositivo para inalação: formoterol/budesonido ou salmeterol/fluticasona. Esta opção é mais fácil para o doente e melhora a adesão ao tratamento. A associação formoterol/budesonido pode ser também utilizada como terapêutica de alívio.

Os efeitos colaterais mais frequentes são idênticos aos dos agonistas beta-2 de curta acção.

Teofilina

Existem formulações de libertação prolongada para uso continuado, mas a sua eficácia como terapêutica de controlo não está comprovada. Poderão ser utilizadas nos doentes não controlados apenas com CTI, mas esta combinação é menos eficaz do que a associação com agonistas beta-2 de longa acção

Cromonas

O papel do cromoglicato de sódio no tratamento a longo prazo da asma é limitado, sobretudo nos adultos. Pode ser usado na prevenção do broncospasmo induzido por exercício, mas a sua eficácia é inferior à dos agonistas beta-2 de curta ou longa acção.

Anti-IgE

O anticorpo monoclonal anti-IgE, omalizumab, é o primeiro tratamento biológico imunoregulador para o controlo da asma. Impede a ligação da IgE aos seus receptores de alta afinidade na superfície de mastócitos e basófilos e a reacção inflamatória daí resultante. Está indicado apenas em doentes com asma alérgica moderada/grave, com níveis elevados de IgE, não controlados com as doses adequadas dos fármacos habitualmente utilizados. É administrado por via endovenosa, em meio hospitalar, em doentes criteriosamente seleccionados por médicos especialistas e a sua

eficácia deve ser avaliada de modo objectivo pela clínica, avaliação da função respiratória e da inflamação.

Imunoterapia específica com alérgenos

Continua a ser, juntamente com a evicção de alérgeno, o único tratamento específico para as doenças alérgicas. Deve ser utilizada em doentes em que foi demonstrada a sensibilização para um determinado alérgeno como factor predominante no desencadear de sintomas e gravidade da doença. A sua indicação e aplicação deve ser reservada a médicos especialistas.

Aplicação da terapêutica da asma, em degraus, baseada no controlo

O nível de controlo classifica-se em 5 degraus desde a asma controlada, passando pela asma parcialmente controlada até à asma descontrolada

A terapêutica deve ser assim ajustada, nunca esquecendo que, independentemente da gravidade, é fundamental em todos os doentes: planos de educação sobre asma e controlo ambiental eficaz. (Quadro 1) Se é indispensável subir os degraus até se atingir o controlo, também se devem descer à medida que este for adquirido.

Sumário

Neste artigo procura-se, de uma forma sucinta, abordar os conceitos actuais da etiopatogenia da asma e os principais dados clínicos e laboratoriais para um diagnóstico correcto. Chama-se a atenção para a importância da avaliação da gravidade e do controlo em cada doente, de modo a adaptar a terapêutica à situação clínica. Define-se o que é entendido como controlo e citam-se as principais medidas para o atingir: evicção dos factores desencadeantes e agravantes

Degrau 1	Degrau 2	Degrau 3	Degrau 4	Degrau 5
Agonista beta-2 de curta acção quando necessário		Agonista beta-2 de curta acção quando necessário		
	Seleccionar um	Seleccionar um	Adicionar um ou mais	Adicionar um ou ambos
	CSI em baixas doses	CSI em baixas doses + agonistas beta-2 de longa acção	CSI em doses médias/ altas + agonistas beta-2 de longa acção	Corticosteroides orais
	Modificadores dos leucotrienos	CSI em doses médias/altas CSI em baixas doses + modificadores dos leucotrienos CSI em baixas doses + teofilina de libertação lenta	Modificadores dos leucotrienos Teofilina de libertação lenta	Anti-IgE

REDUZIR

AUMENTAR

e fármacos para alívio rápido e para controlo. Enumeram-se os diversos grupos de fármacos disponíveis no nosso país, as suas indicações e a proposta actual para a sua aplicação, em degraus, baseada no controlo.

Bibliografia

- Jenkins HA, Cool C, Szeffler SJ, et al. Histopathology of Severe Childhood Asthma. *Chest* 2003; 124:32-41.
- Global Initiative for Asthma: global strategy for asthma management and prevention (GINA), Bethesda (MD): National Institute of Health, National Heart, Lung, and Blood Institute; 2006.
- Global strategy for asthma management and prevention (update 2008): Global Initiative for Asthma (GINA) URL: <http://www.ginasthma.org>; 2008.
- National Asthma Education and Prevention Program Expert Panel Report 3. Guidelines for the diagnosis and management of asthma. Summary Report 2007.
- ISAAC Steering Committee. Worldwide variation in prevalence of symptoms of asthma, allergic rhinoconjunctivitis, and atopic eczema: ISAAC. *Lancet* 1998;351:1228-32.
- Fama C. Asthma. *N Engl J Med* 2009; 360:1002-14.