



Variações sobre um tema

SUFOCANTE

Velha conhecida, mas ainda pouco compreendida, a asma pode ser um conjunto de enfermidades, e não uma doença única

RICARDO ZORZETTO E MARILUCE MOURA

Em setembro passado, na semana em que os brasileiros comemoravam a independência da pátria, um importante periódico científico internacional trouxe em sua versão *on-line* uma notícia preocupante para o país: o Brasil apresenta um dos mais altos índices de ocorrência de uma doença crônica que afeta 300 milhões de pessoas no mundo e, a cada ano, mata 250 mil, a asma. Um em cada sete brasileiros adultos – ou 12% da população com mais de 18 anos – já recebeu diagnóstico médico de asma e um em cada quatro (24%) apresentou no último ano respiração com um angustiante chiado, o sinal mais característico da enfermidade marcada por estreitamento das vias aéreas, tosse e uma falta de ar que se agrava à noite, segundo análise da saúde respiratória de 308 mil pessoas de 64 países concluída por pesquisadores da Universidade de Massachusetts, da Escola de Saúde Pública de Harvard e do Instituto do Câncer Dana-Farber, nos Estados Unidos, com base em inquérito da Organização Mundial da Saúde.

Publicados em 9 de setembro no *European Respiratory Journal*, esses dados colocam o Brasil em sexto lugar com respeito à proporção de casos con-

firmados de asma em adultos, atrás de Noruega, Holanda, Reino Unido, Suécia e Austrália. E, pior, o situa no primeiro lugar em relação aos casos suspeitos, muitos deles possivelmente não identificados por falta de acesso de parte da população a serviços de saúde. São índices semelhantes aos encontrados em outro amplo levantamento concluído pouco tempo atrás, o International Study of Asthma and Allergy in Childhood (Isaac), que em sua terceira fase avaliou 300 mil crianças e adolescentes de 55 países. Realizado com a participação de pesquisadores de São Paulo, Curitiba, Porto Alegre, Recife e Salvador, o Isaac detectou sintomas de asma em uma proporção que variou de 16% a 29% das crianças brasileiras com 6 e 7 anos e de 12% a 31% nos adolescentes com 13 e 14 anos.

Esses números comprovam que a asma, antes mais frequente nas nações economicamente mais desenvolvidas, cresceu no Brasil nas últimas décadas. E não só por aqui, onde se estima que, entre crianças e adultos, existam 26 milhões de pessoas com asma, causa da morte de um em cada 700 brasileiros – uma taxa até 10 vezes superior à de alguns países desenvolvidos. Na verdade, os casos de asma encontram-se em ascensão em vários países ocidentais de média e

baixa renda, em especial na América Latina, onde os recursos de saúde costumam ser mais escassos.

Sob muitos pontos de vista, a asma se transformou num gigantesco desafio da saúde pública. A observação de um padrão de ocorrência distinto do conhecido até pouco tempo atrás, por exemplo, vem fazendo especialistas do mundo todo reavaliarem seus conceitos sobre os fatores ambientais associados ao surgimento da enfermidade. A frequência mais elevada em países de condições socioeconômicas extremas – é mais comum nos mais ricos, onde parece ter atingido um patamar, e nos mais pobres, onde está em crescimento – mostra que a chamada hipótese da higiene, em moda até recentemente, não explica muito. Proposta em 1989 pelo epidemiologista inglês David Strachan e explorada nos anos seguintes pela alergista alemã Erika von Mutius, essa ideia sugere que a exposição a infecções por microrganismos (ou toxinas por eles produzidas) na infância tornaria o sistema de defesa mais propenso a desencadear reações que inibem o desenvolvimento de alergias. Assim, um sistema imune influenciado por esses fatores ambientais apresentaria sinais mais tênues de asma, cuja origem se acreditava até duas ou três

Sem ar: 12% dos brasileiros adultos têm asma, que mata um em cada 700

décadas atrás ser predominantemente alérgica. De acordo com essa hipótese, seria então mais recomendável deixar as crianças expostas a ambientes menos assépticos.

A hipótese da higiene explica em parte o que acontece em países ricos e industrializados, com cidades mais limpas, água e esgoto tratados e, em tese, maior acesso à rede de saúde. Mas torna inexplicáveis os índices crescentes de asma em partes do mundo onde uma proporção considerável das pessoas vive aglomerada em ambientes pouco saudáveis como as favelas.

Por isso mesmo, a via proposta em 2000 pelo pediatra Eugene Weinberg, da Universidade da Cidade do Cabo, na

África do Sul, para explicar os padrões atuais de expansão da doença provocou a atenção dos pesquisadores da área. Weinberg observou que o risco de desenvolver asma era maior nas cidades do que na zona rural dos países africanos e levantou a hipótese de que ela não seria apenas uma enfermidade associada ao desenvolvimento, mas também – e talvez principalmente – à urbanização. A migração do campo e das vilas para os centros urbanos em crescimento acelerado exporia as pessoas a outros tipos de agentes causadores de infecções e alergias, à poluição do ar e a um maior nível de estresse psicológico. A asma também estaria associada a mudanças na dieta e no nível de atividade física. Outros estudos feitos na África e na Ásia favorecem essa ideia, embora não se conheçam os fatores específicos que nessas situações elevam o risco de asma.

A hipótese pode ajudar a entender o que ocorre em muitas cidades da América Latina, sugerem os pesquisadores Alvaro Cruz e Maurício Barreto, ambos da Universidade Federal da Bahia (UFBA), em artigo publicado este ano na revista *Allergy* em parceria com Phillip Cooper, da Universidade de Londres, e Laura Rodrigues, da Escola de Higiene e Medicina Tropical de Londres.

“Se, de fato, a questão da higiene tiver uma influência importante no desenvolvimento da asma, é provável que apenas uma pequena proporção das crianças brasileiras de baixa renda apresente asma do tipo alérgico”, comenta Cruz, professor de pneumologia na UFBA, onde investiga os benefícios socioeconômicos do tratamento da asma grave. “Ao mesmo tempo, essa observação fortalece a ideia de que a falta de higiene aumentaria o risco de manifestação da asma não alérgica.”

Ainda que não se possa descartar que as pessoas estejam se tornando mais alérgicas, os especialistas têm por certo que a alergia é apenas parte do problema. Quando muito, explica metade dos casos. A outra metade mantém-se como uma espécie de esfinge a clamar por uma decifração a que, aliás, pesquisadores brasileiros têm se lançado com garra.

Inflamação - Uma das armas usadas nessa investida é o broncoscópio, um aparelho que permite observar as vias respiratórias de pessoas vivas e coletar pequenas amostras de tecido. Com ele, se começou a alterar a compreensão sobre as origens da asma e seu tratamento. Os pesquisadores notaram que nos portadores de asma os brônquios e os bronquíolos, uma árvore de canais cada vez mais estreitos que conduzem o ar da traqueia aos pulmões, encontravam-se continuamente inflamados. Essa constatação alterou de vez a noção em vigor por mais de meio século de que a asma seria causada por uma alergia passageira, razão por que era combatida só nas crises com medicamentos que relaxam a musculatura dos brônquios – os broncodilatadores ou bombinhas – e doses altas de anti-inflamatórios hormonais, os corticosteroides, administrados por via oral ou endovenosa.

Nessa abordagem da asma como inflamação, já há 10 anos as equipes



Marcel Proust: castigado por crises de falta de ar pela vida toda

A inflamação associada à asma causa lesões nas fibras elásticas da parede dos brônquios, que se torna até 50% mais espessa do que a de uma pessoa saudável

dos patologistas Thais Mauad, Marisa Dolnikoff e Paulo Saldiva, da Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo (USP), investigam o que há de errado com as vias respiratórias de quem tem asma grave. Analisando o aparelho respiratório de pessoas mortas asfixiadas em consequência da asma, eles encontraram alterações importantes na estrutura dos brônquios e dos bronquíolos. Nas camadas mais internas da parede desses ductos as fibras elásticas estavam rompidas, revelaram em 1999 em artigo no *American Journal of Respiratory and Critical Care Medicine*. Também havia proliferação anormal desse tipo de fibra nas camadas mais profundas, possível resultado de um processo de reparação incompleta. Essas alterações são parte do chamado remodelamento das vias aéreas e, somadas a outras transformações, deixavam as paredes dos brônquios 50% mais espessas do que o normal, reduzindo o espaço para a passagem de ar.

“Essas alterações explicam por que a respiração se torna tão difícil durante uma crise de asma”, diz Thais. No aparelho respiratório essas fibras funcionam

como molas. São esticadas na inspiração e retornam espontaneamente ao comprimento normal, expulsando o ar dos pulmões. Com as fibras rompidas, menos ar sai. Thais viu ainda que os pulmões de quem morreu com asma têm danos na conexão dos bronquíolos com os alvéolos, bolsas microscópicas no interior das quais ocorrem as trocas gasosas – o oxigênio do ar inspirado passa para o sangue, que, por sua vez, libera o gás carbônico a ser eliminado.

Associada ao remodelamento há uma reação inflamatória intensa, que aumenta a produção de muco. Marisa e Thais descobriram que essa inflamação é mais extensa do que se imaginava: afeta todo o aparelho respiratório – e não só os principais ductos das vias aéreas –, da mucosa nasal ao tecido conjuntivo dos pulmões, onde as pesquisadoras encontraram as transformações mais intensas. Segundo as autoras, em artigo de maio deste ano no *Journal of Allergy and Clinical Immunology*, há um depósito exagerado de colágeno no tecido pulmonar que contribui para enrijecer as vias respiratórias. “Talvez, no longo prazo, a inflamação leve à produção de fatores de crescimento e altere a estrutura dos pulmões”, suspeita Thais.

O material do banco de tecidos paulista, porém, não permitiu chegar a um resultado conclusivo. É que as alterações observadas nos tecidos extraídos nas 73 autópsias podem resultar da crise fatal, e não dos diferentes estágios de evolução da enfermidade. Em vida, a maior parte dessas pessoas não fazia um controle adequado da asma. Apenas 34% tinham acompanhamento médico contínuo e 12% se tratavam com corticosteroides inaláveis.

Em parceria com pesquisadores do Canadá e da Austrália, Thais participou de um trabalho que avaliou amostras de seis bancos de tecidos, com material de

pessoas com asma de diferentes níveis de gravidade. Coordenado pelo pneumologista Alan James, da Universidade da Austrália Ocidental, e publicado em março no *European Respiratory Journal*, esse estudo revelou que a intensidade dos danos – em particular, o aumento da espessura da camada de fibras musculares – está relacionada à gravidade da asma, mas não à duração. O resultado indica que o remodelamento das vias respiratórias ocorre nos estágios iniciais da asma e determina sua severidade. Ou seja, quanto maior a espessura do músculo liso, mais grave a asma.

Andrew Bush, da Escola de Medicina Imperial, em Londres, tenta completar esse quadro. Ele conduziu uma série de estudos com amostras de tecido das vias respiratórias de crianças e observou que as alterações nas paredes dos brônquios podem estar presentes a partir dos 3 anos de idade. E independentemente da ocorrência de inflamação. Esses dados sugerem que a asma pode se estabelecer muito cedo e impor uma limitação duradoura na capacidade respiratória. “Isso significa que pode ser muito curta, de apenas três anos, a janela crítica para prevenir o desenvolvimento da asma, tentando, por exemplo, evitar que as crianças tenham infecções virais”, afirma Thais.

Tratamento - “A ideia de que por trás da asma havia uma inflamação importante não era nova”, explica o pneumologista José Roberto Lapa e Silva, da Universidade Federal do Rio de Janeiro (UFRJ). No fim do século XIX, quando o escritor francês Marcel Proust, autor do clássico *Em busca do tempo perdido*, começou a sofrer as dramáticas crises de asma que o acompanhariam pelo resto da vida, os patologistas já haviam observado sinais de inflamação grave nas vias respiratórias de pessoas mortas com asma. Mas só mais recentemente a conclusão de que a inflamação, além de grave, era duradoura levou os especialistas a repensarem o tratamento.

OS PROJETOS

1. Fatores relacionados à dificuldade do controle da asma
2. Avaliação da inflamação de vias aéreas na asma

MODALIDADE

1. Auxílio Regular a Projeto de Pesquisa
2. Projeto Temático

COORDENADORES

1. RAFAEL STELMACH - InCor/USP
2. MILTON DE ARRUDA MARTINS - FM/USP

INVESTIMENTO

1. R\$ 137.212,12 (FAPESP)
2. R\$ 689.642,31 (FAPESP)

Os broncodilatadores empregados apenas nas crises foram substituídos por outros, de uso contínuo e ação prolongada. E, em vez de doses elevadas de anti-inflamatórios orais ou injetáveis, os médicos passaram a indicar terapias longas com baixas dosagens de corticosteroides inaláveis. Administrados desse modo, os corticosteroides agem nas vias aéreas e são destruídos pelo fígado antes de se espalharem pelo organismo, reduzindo os efeitos indesejáveis.

Essa estratégia mostrou-se eficaz no controle de 90% a 95% dos casos de asma, em geral de gravidade leve ou moderada, com crises esporádicas de dificuldade respiratória que não chegam a inviabilizar o trabalho ou a vida social. O desafio é compreender o que se passa com – e como tratar – o restante. São as pessoas com a chamada asma grave ou de difícil controle, contra a qual os broncodilatadores e os corticosteroides inaláveis são quase inócuos e não evitam crises muitas vezes diárias nas quais o imperceptível ato de encher os pulmões de ar e os esvaziar torna-se tão árduo quanto respirar com a cabeça envolta em um saco plástico.

“Essa parcela de asmáticos é a que mais sofre e a que custa mais caro ao sistema de saúde”, conta Thais. Dados do Ministério da Saúde indicam que a cada ano a asma gera 350 mil internações em hospitais públicos, cada uma consumindo de centenas a milhares de reais – um estudo conduzido na Espanha por Joan Serra-Batlles nos anos 1990 mostrou que os gastos com internações representavam um terço dos dispêndios anuais dos asmáticos com consultas, exames e medicamentos. São recursos que poderiam ser mais bem empregados. Poderiam, por exemplo, auxiliar a criação de equipes especializadas em asma na rede pública e o fornecimento de remédios considerados padrão no tratamento da enfermidade, como previsto no Plano Nacional de Asma, ainda em implantação no Brasil.

O problema é que sobram dúvidas sobre a doença e as abordagens mais adequadas para tratar as múltiplas formas da asma grave. Os resultados obtidos por Bush, por exemplo, trou-

xeram mais incertezas do que explicações sobre a evolução da doença. Em uma revisão sobre o tema publicada em 2008, ele afirma ser pouco provável que as alterações nas paredes das vias aéreas sejam disparadas pela inflamação – se forem, teriam o papel de reparar os danos causados por ela. E levanta duas outras possibilidades. Talvez a inflamação e o remodelamento sejam fenômenos independentes. Ou, ainda, o remodelamento seja uma consequência de um distúrbio no mecanismo de reparação dos tecidos. Essas dúvidas, em parte consequência da dificuldade de acompanhar a evolução da asma em seres humanos, não são as únicas. Não se sabe, por exemplo, se a forma grave é uma progressão da leve ou da moderada, nem se os sinais clínicos correspondem aos danos que os patologistas veem nos tecidos.

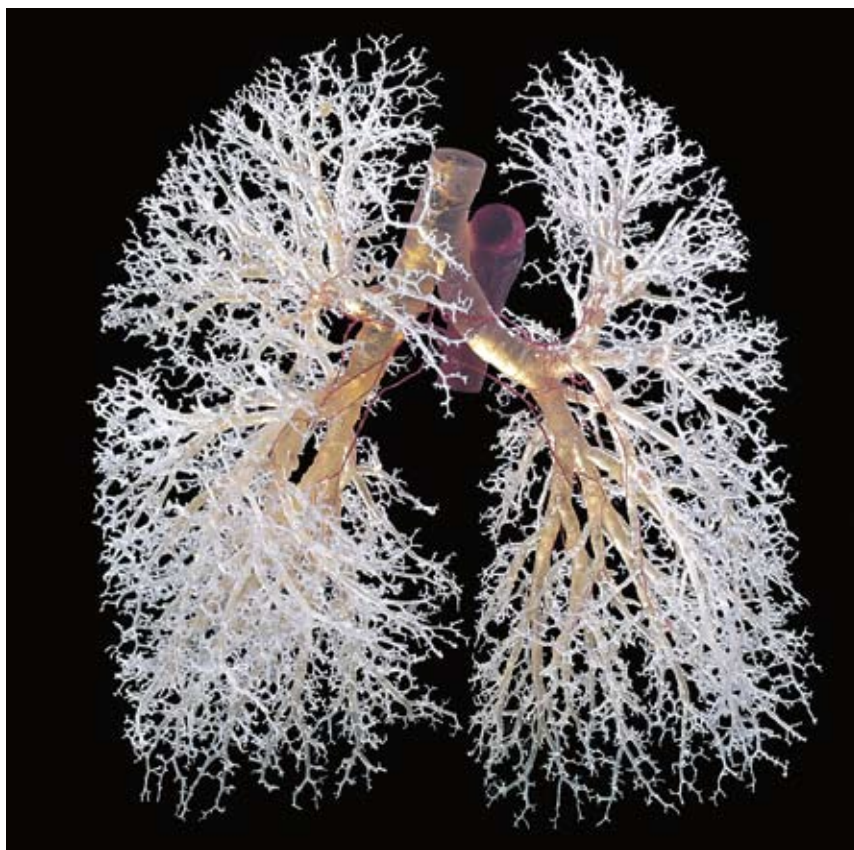
Diante de tantos questionamentos, especialistas do Brasil e do exterior tentam chegar a uma definição mais precisa do que se compreende por asma grave e de como amenizar seus sinais de modo eficiente – apenas nos últimos

Árvore doente:
inflamação
reduz a
passagem de
ar nos ductos
respiratórios

50 anos a asma, conhecida desde o Egito Antigo, já recebeu quase uma dúzia de definições. Na opinião de Alberto Cukier, pneumologista do Instituto do Coração (InCor) da USP, a atual

classificação é simplista por reunir sob um mesmo nome variações de uma enfermidade que, apesar de sinais clínicos semelhantes, podem ter sido originadas por mecanismos bioquímicos e fisiológicos distintos. Os pneumologistas chamam essas variações da asma grave de fenótipos, manifestações clínicas que resultam da interação entre o ambiente e a constituição genética do indivíduo. Em alguns casos, esses fenótipos podem até mesmo representar enfermidades distintas.

“Classificar as diferentes manifestações da asma apenas pelo nível de gravidade possivelmente não é a melhor forma de definir o tratamento mais adequado para cada uma delas”, afirma Cukier. “Mas, por enquanto, a classificação por fenótipos é uma ideia que só funciona do ponto de vista didático.”



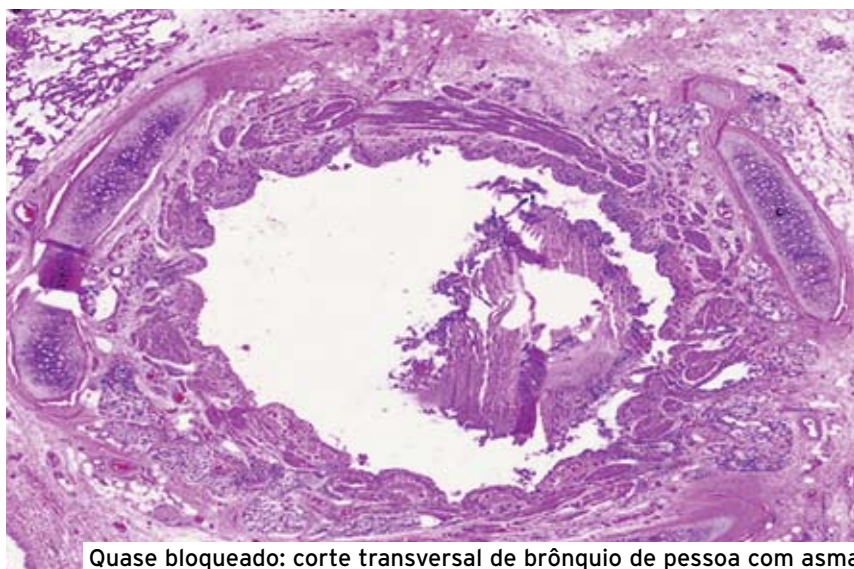
© VISUALS UNLIMITED/CORBIS/CORBIS (OC)/LATINSTOCK

Talvez não por muito tempo. Em 2010, o Ano do Pulmão, as mais importantes comunidades de especialistas do mundo – a Sociedade Respiratória Europeia e a Sociedade Americana do Tórax – devem propor novas diretrizes para a classificação e o tratamento da asma grave levando em conta os fenótipos. “Essas diretrizes deverão beneficiar os pacientes, pois podem evitar o uso de medicamentos que não funcionam para determinados tipos de asma”, comenta o pneumologista Rafael Stelmach, do InCor. “Assim, será possível reduzir os efeitos indesejados.”

Fenótipos - A construção dos fenótipos leva em conta ao menos três características: presença ou não de alergia; idade de início das crises; e hospitalização recente. “São informações importantes porque permitem reorientar o tratamento”, afirma Stelmach. Alguns exemplos ajudam a entender. A asma de quem tem alergia a ácaros ou poeira (asma atópica) costuma responder bem ao tratamento com corticosteroides, enquanto a asma não alérgica (não atópica) exige doses mais altas desses remédios ou de outros medicamentos. As crises de falta de ar são em geral mais intensas quando a asma surge depois da infância – e mais brandas quando começa antes dos 12 anos.

Nos últimos anos Cukier e Stelmach vêm acompanhando 54 pacientes com asma grave a fim de identificar fatores que ajudem a controlar a enfermidade mais facilmente. São pessoas que enfrentam a doença em média há 30 anos e sofrem crises frequentes a ponto de as impedir de trabalhar, caminhar ou fazer as refeições tranquilamente. Duas de cada três têm alergia. E uma proporção semelhante sofre também de rinite, refluxo gastroesofágico, ansiedade ou depressão. Uma em cada três foi hospitalizada no ano anterior à pesquisa, e metade já passou pela unidade de tratamento intensivo ao menos uma vez na vida por causa da asma.

Os pesquisadores trataram essas pessoas por 12 semanas com broncodilatadores de longa duração e corticosteroides inaláveis e tomados via oral. Stelmach e Cukier esperavam controlar a asma de dois terços delas. Ao final da terapia, porém, só um terço não apresentava mais crises diárias. Os pesquisadores tentam entender o que



DEPARTAMENTO DE PATOLOGIA/FMUSP

Quase bloqueado: corte transversal de brônquio de pessoa com asma

ocorreu, mas uma análise preliminar indica que parte das pessoas não tomou os medicamentos como deveriam.

A falta de adesão ao tratamento, aliás, é um problema comum no país, onde só 5% das pessoas com asma recebem terapia adequada. Por trás dessa resistência pode haver certa dose de rebeldia de quem tem asma, enfermidade cercada de estigma. Mas também há desinformação – e não só dos pacientes. Em Minas Gerais, a equipe do infectologista Ricardo de Amorim Corrêa avaliou 102 pessoas com suspeita de asma que haviam sido atendidas no Sistema Único de Saúde (SUS) e encaminhadas para o serviço de pneumologia da Universidade Federal de Minas Gerais. Os primeiros médicos que as trataram orientaram 90% delas a usar só broncodilatadores de curta duração, em geral indicados para crises. “Os broncodilatadores não ajudam a controlar a asma no longo prazo porque agem sobre os músculos dos brônquios, responsáveis pela menor parte dos sintomas enfrentados nas crises”, explica Stelmach.

Na Bahia, Alvaro Cruz vem mostrando que o controle adequado da asma é bom para quem sofre com as crises de falta de ar e também para o sistema público de saúde. Desde 2003 ele desenvolve o Programa de Controle da Asma e da Rinite Alérgica (ProAR), que atende a 4 mil pessoas

carentes em Salvador e Feira de Santana. Quem participa recebe gratuitamente os medicamentos contra a asma e passa por consultas periódicas com médicos, enfermeiros e psicólogos. Aparentemente mais cara que o atendimento do SUS, a estratégia do ProAR é mais barata. O controle da asma reduziu em 74% o número de internações em Salvador, gerando uma economia de R\$ 4 milhões em quatro anos. E aumentou a renda familiar dos pacientes, que voltaram a trabalhar.

Cruz vê algumas barreiras para disseminar o programa pelo país. Uma é a distância entre o que se sabe sobre terapia eficaz e o que o serviço público oferece. Lapa e Silva, da UFRJ, concorda: “Houve avanço nos últimos oito anos, mas ainda temos de enfrentar uma falta de acesso a medicamentos e informação que países com sistema de saúde bem consolidado, como a Inglaterra, venceram há 30 ou 40 anos”. ■

► Artigos científicos

1. MAUAD, T. *et al.* Abnormal alveolar attachments with decreased elastic fiber content in distal lung in fatal asthma. **American Journal of Respiratory and Critical Care Medicine**. v. 170, p. 857-62. 2004.
2. SOUZA-MACHADO, C. *et al.* Rapid reduction in hospitalizations after an intervention to manage severe asthma. **European Respiratory Journal**. 2009. no prelo.
3. SEMBAJWE, G. *et al.* National income, self-reported wheezing and asthma diagnosis from the World Health Survey. **European Respiratory Journal**. 9 set. 2009.