

O CLÍNICO GERAL PERANTE A ASMA BRÔNQUICA

A. J. A. ROBALO CORDEIRO, CELSO M. S. CHIEIRA *

Serviço de Pneumologia — Sector de Imunoalergologia dos Hospitais da Universidade de Coimbra.

RESUMO

Referem-se, na perspectiva do Clínico Geral, aspectos conceituais, fisiopatológicos e patogénicos que se consideram de interesse para a abordagem dos diversos quadros clínicos sob que a asma brônquica se pode apresentar. Com fundamento num criterioso exame clínico e laboratorial, na correcta compreensão dos mecanismos fisiopatológicos e patogénicos subjacentes e ainda nas características farmacodinâmicas dos principais medicamentos anti-asmáticos, salientam-se, depois, os ângulos fundamentais da prevenção e do tratamento desta complexa síndrome clínica.

SUMMARY

The general practitioner and the bronchial asthma

A conceptual, pathophysiologic and pathogenic overview of the bronchial asthma is presented under the perspectives of the general practitioner. Essential areas of prevention and treatment of this complex clinical syndrome, established on the clinical and laboratorial data, of the pathophysiologic and pathogenic understanding and for the pharmacodynamics of the useful drugs, are also reported under a practical approach.

REVISÃO FISIOPATOLÓGICA E PATOGENICA

A asma, nos seus diversos figurinos clínicos, continua a constituir ainda hoje, mau grado os progressos verificados em muitas das áreas nela envolvidas, um real desafio para clínicos gerais, alergologistas e pneumologistas.

Por isso, afectando as populações em taxas que rondarão os 5% dos indivíduos, a asma tem justificado interesse e preocupações traduzíveis, na prática, pela implementação de consultas hospitalares diferenciadas e pela organização de iniciativas de diversa índole, destinadas ao esclarecimento e à actualização dos clínicos para quem esta afecção constitui preocupação constante. Na verdade, a par de situações de controlo relativamente fácil, muitos quadros clínicos de asma, nomeadamente quando cronicizados, são de abordagem terapêutica complexa, exigindo do clínico um conhecimento genérico das bases fisiopatológicas e patogénicas da afecção, como fundamento para a escolha correcta da terapêutica indicada para cada caso.

As dificuldades são óbvias se se tiver presente que a asma não constitui uma situação unívoca, quer clínica, quer patogénicamente, mas antes um quadro complexo — verdadeira síndrome clínica —, com formas mais ou menos diferenciadas, em que as delimitações mútuas frequentemente se esbatem ou são, pelo menos, mal compreendidas.

Aliás, as dificuldades que tem levantado o próprio conceito de asma espelham bem a aridez deste percurso. Não podendo ser aceites, por nem sempre estarem subjacentes, critérios definidores clássicos (como o terreno alérgico) ou mais recentes (como a inflamação), admite-se constituir a hiperreactividade brônquica (resposta broncoconstritora anormal a estímulos inespecíficos) um terreno comum a todos os asmáticos; e considera-se também factor essencial na caracterização dos quadros de asma a reversibilidade, espontânea ou terapêutica,

dos fenómenos obstrutivos brônquicos que lhe são inerentes. Mantem-se, no entanto, um pouco nebulosa a caracterização das fronteiras da asma com outras afecções (nomeadamente com a bronquite crónica e o enfisema pulmonar), embora o passado banimento de nomenclatura menos precisa (como a de *bronquite asmática*) pareça ser hoje objecto de menor rigor.

Assim, poderá ser a asma considerada como uma situação caracterizada por um quadro clínico de dispneia sibilante devido ao desencadeamento de um processo obstrutivo brônquico susceptível de reversibilidade, quer espontaneamente quer por intervenção terapêutica. Nos intervalos entre as crises, portanto, o quadro obstrutivo brônquico normalizar-se-á, embora por vezes não totalmente.

A clínica da asma brônquica, restringida nesta breve análise às situações do adulto, tem como modelo paradigmático a crise aguda, quer imediata após exposição ao agente desencadeante, quer retardada (quatro a oito horas depois), quer dupla (imediata e retardada). A crise de dispneia aguda sibilante que a caracteriza é por demais comum para que necessite de descrição; e sendo susceptível, eventualmente, de repetição a curto prazo, constitui-se então o quadro de ataque asmático, que poderá afectar o doente ao longo de alguns dias. Aliás, o alívio intercrítico é, por vezes, menos aparente e mesmo insusceptível da reversibilidade total que caracteriza, habitualmente, a crise isolada de asma. Manter-se-á, então, uma dispneia sibilante entrecortada de acessos agudos; e, nas situações mais graves e mais evoluídas, os limiares intercríticos vão-se esbatendo progressivamente, constituindo-se então o grave quadro de insuficiência respiratória que caracteriza o estado de mal asmático, situação alarmante tanto para os doentes como para os clínicos.

Mas não bastaria esta diversificada apresentação da asma para aguçar o engenho dos médicos, assim confrontados com quadros clínicos que exigem um criterioso reconhecimento fisiopatológico como fundamento para uma intervenção terapêutica adaptada a cada situação e de forma alguma monotona-

*Por convite da A.M.P.

mente repetitiva. De facto, também a multiplicidade dos factores etiológicos eventualmente em causa, condicionantes da instauração e da própria evolução dos quadros clínicos, constitui um elemento de justificada perplexidade na abordagem dos doentes.

É hábito catalogar-se a asma brônquica em extrínseca e intrínseca.

Alicerçada a primeira num terreno atópico — condicionante de outros quadros alérgicos na família e no próprio indivíduo — nele se desencadeiam agressões alérgicas do meio (pó da casa e ácaros seus constituintes, fâneros, pólenes, esporos de fungos, alimentos, etc.), donde a sua frequência nos jovens e a sua mais acessível abordagem diagnóstica e até terapêutica. Os mecanismos imunológicos que lhes estão subjacentes facilitam, na verdade, o recurso a técnicas de diagnóstico e a esquemas terapêuticos, com as compreensíveis vantagens daí decorrentes. Eles alicerçam-se no conhecimento da resposta orgânica aos alérgenos através dos anticorpos reagínicos (IgE ou IgG₄, sendo estas IgG anafilatizantes de curta duração — STS); mas a detecção eventual, em certas situações de asma, de anticorpos precipitantes (IgG) reflectirá ainda um compromisso imunológico independente do terreno atópico.

A asma intrínseca, em que não são detectáveis mecanismos imunológicos desencadeantes dos quadros clínicos, surge em idades mais avançadas e o seu quadro etiopatológica é mais complexo. Nela tem sido invocada, ao longo dos anos, a intervenção de factores infecciosos e nervosos autónomos (até justificando, eventualmente, a sua diferenciação), embora à míngua de convincente esclarecimento acerca das suas causas e dos seus mecanismos, até a justificar a aceitação de quadros mistos e imbricados.

A par destas situações clássicas, que constituem modelos habituais na prática clínica, pode ainda ser reconhecida ou sugestiva, em múltiplas situações, a intervenção de factores desencadeantes ou agravantes — e mesmo complicando quadros asmáticos pré-existentes. O exercício, o riso, poluentes atmosféricos, factores meteorológicos, cheiros activos, infecções virusais das vias respiratórias, o refluxo gastroesofágico, factores endócrinos (puberdade, menstruações, menopausa, hipertiroidismo, addisonismo), o ritmo biológico nocturno, o componente psicológico, o recurso a certos fármacos (aspirina, betabloqueantes) — tais são, na verdade, agentes importantes, e por vezes decisivos, na constelação etiológica da asma brônquica.

Aliás, se tantos e tão variados factores são susceptíveis de intervir no condicionamento de crises de asma será, na verdade, porque vias comuns, paralelas ou convergentes, na esfera fisiopatológica e patogénica, se deverão ir estabelecendo no seu percurso; e, de facto, assim é.

O broncoespasmo, reposta da musculatura brônquica à hiperreactividade que condiciona o terreno asmático, constitui, na verdade, a via universal de reacção aos agentes agressores do aparelho respiratório destes doentes. Quer por via neurogénica directa (após estimulação de receptores nas vias aéreas), quer através de mediadores químicos libertados por mastócitos e outros elementos celulares activados, a musculatura brônquica assim estimulada é então susceptível de se contrair e de se constituir no fundamento fisiopatológico da crise asmática imediata. Larga gama de agressores — alérgicos, irritantes inalatórios, neurogénicos e muitos outros —, desencadeia, assim, uma resposta brônquica unívoca e geradora de acesso asmático ou de simples respiração sibilante, em que o terreno de hiperreactividade brônquica se constituirá, então, em importante orientação da resposta asmogénica.

Dois outros elementos são considerados, classicamente, como susceptíveis de se associarem ao espasmo da musculatura brônquica na constituição do quadro fisiopatológico da

asma — o edema da parede brônquica e a hipersecreção das glândulas mucosas. Eles contribuem para a manutenção dos fenómenos obstrutivos brônquicos, associando-se à resposta da musculatura como resultante comum de uma concertada intervenção de células e mediadoras.

De facto, quando a reacção brônquica imediata pós-agressiva é seguida de um segundo acesso asmático, em regra entre quatro a oito horas depois, admite-se a responsabilidade de uma infiltração celular, especialmente por polimorfonucleares neutrófilos, atraídos por factores quimiotácteis de origem mastocitária (NCF, LTB₄); ela estará, então, pela sua reconhecida capacidade agressiva e a par da acção de mediadores produzidos pelos mastócitos, na génese de um rebate sobre a musculatura brônquica (constricção) e sobre a microcirculação (aumento da permeabilidade vascular facilitadora de edema parietal). A resultante será uma segunda crise de asma, naturalmente mais lenta na sua génese e na sua normalização; e compreende-se assim que as situações mais evoluídas, cuja dispneia continua as torna de difícil abordagem, sejam caracterizadas por quadros histobioquímicos em que predomina, largamente, a inflamação brônquica, com células mononucleares, neutrófilos e eosinófilos atraídos por factores quimiotácteis de origem fundamentalmente mastocitária. A acção dos derivados do ácido araquidónico das membranas de mastócitos e de outras células (prostaglandinas, tromboxanos, leucotrienos, factor activador das plaquetas — PAF); a intervenção lesiva tecidual de eosinófilos (proteínas básicas) e de neutrófilos (enzimas lisosómicas, radicais oxidantes); as vias daí resultantes com vista à manutenção do broncoespasmo (histamina, leucotrienos, prostaglandinas, PAF), do edema (histamina, prostaglandinas, PAF) e da hipersecreção mucosa (histamina, prostaglandinas, leucotrienos, PAF); o compromisso associado da lesão do epitélio das vias aéreas e do transporte mucociliar (proteínas de origem eosinofílica) — tais são então elementos fundamentais na constituição de um processo inflamatório persistente nas vias aéreas, gerador de fenómenos obstrutivos de patogenia complexa e nunca unívoca.

Assim se compreendem na verdade, os dados que a histopatologia vinha ensinando relativamente às crises graves de asma, portanto susceptíveis de exame morfológico; e também se podem deduzir as dificuldades que presidem às opções terapêuticas nesta situação, tendo-se em conta que determinados fármacos poderão ser preferenciais, ou pelo contrário inúteis, consoante os condicionantes fisiopatológicos. Daí, naturalmente, a importância da correcta caracterização dos diversos quadros clínicos de asma, com vista a uma criteriosa e útil avaliação dos mecanismos fisiopatológicos por eles responsáveis.

Aliás, a clara compreensão de todos estes fenómenos não dispensará, também, uma referência às vias patogénicas interpostas entre as causas desencadeantes das crises e tais processos fisiopatológicos. Uma breve alusão, portanto, à patogenia da asma brônquica, na medida em que possa ajudar a compreender esta complexa situação clínica.

Os mecanismos imunológicos constituem, naturalmente, área dominante na patogenia da asma. Em síntese, os anticorpos específicos da classe das IgEs (e IgG₄), sintetizados em resposta à agressão alérgica, ligam-se a mastócitos do aparelho respiratório, de forma que a sua ulterior e simultânea união aos alérgenos vai desencadear processos bioquímicos intramastocitários conducentes à abertura para o meio de grânulos ricos em mediadores (nomeadamente em histamina), em enzimas e em factores quimiotácteis para neutrófilos e para eosinófilos; a par, formam-se, com fundamento nos fosfolípidos da membrana celular do mastócito, leucotrienos (como o LTB₄, quimiotáctil para os neutrófilos, e os LTC₄, LTD₄ e LTE₄, anafilatizantes lentos); prostaglandinas (nomeadamente as PGD₂, F-2α, F₂), tromboxanos (A₂), e PAF (mediador

extremamente activo e com múltiplas capacidades de intervenção na fisiopatologia da asma). Mas a resposta orgânica a antigénios pode também traduzir-se pela formação de anticorpos do tipo precipitínico (IgG), classicamente considerados como responsáveis por surtos asmáticos devidos a vias patogénicas do tipo III (fenómenos de Arthus).

Estes mecanismos imunológicos pressupõem, na verdade, uma resposta dos linfócitos B, previamente ajudados pelos linfócitos T-helper (auxiliares) e depois susceptíveis de diferenciações em plasmócitos produtores dos anticorpos reagínicos.

Nas asma de mecanismos não imunológicos (sem que assim se exclua, aliás, a sua intervenção também em asma extrínsecas), o sistema nervoso autónomo desempenha importante papel patogénico no desencadeamento das crises. As vias parasimpáticas (vagais) são responsáveis por fenómenos de broncoconstrição, devido a excitação irritativa (inalatória) ou química (histamina) de terminações aferentes dispersas ao longo das vias aéreas; o sistema simpático, no entanto, não parece inervar a musculatura brônquica; e o sistema não adrenérgico — não colinérgico é um poderoso broncodilatador através, segundo se admite, da secreção de peptídeos (nomeadamente de VIP — peptídeo intestinal vasoactivo).

Mas, para além de uma eventual intervenção directa sobre a musculatura brônquica, as vias neurotransmissoras actuam, indirectamente (através de mediadores químicos — acetilcolina, catecolaminas), sobre receptores específicos situados em muitas linhagens celulares, estimulando-as a intervenções diferenciadas. É o que sucede, por exemplo, com os mastócitos, possuidores de receptores colinérgicos e adrenérgicos (estes, do tipo α e β) cuja modulação conduz, respectivamente, à já referida libertação do conteúdo dos grânulos (receptores α), ou à sua inibição (receptores β). Aliás, outros receptores do mastócito desencadeiam, quando estimulados, mecanismos de libertação dos mediadores (H_1 , PGF_2) ou da sua inibição (H_2 , PGE_2). Daí o reconhecimento da complexidade da mediação de fenómenos asmogénos através da estimulação desta célula-chave que é o mastócito, susceptível de responder em processos quer de natureza imunológica quer não imunológica.

Aliás, já salientou também o papel, no desencadeamento de quadros clínicos de asma, de outros elementos celulares, como o neutrófilo e o eosinófilo; e também o macrófago alveolar pode intervir nestes processos, nomeadamente através da produção de PAF — mediador químico susceptível, na verdade, de ser sintetizada em diversas linhagens celulares. E o próprio epitélio das vias aéreas intervém nestes processos — quer respondendo ao frio e ao esforço, quer pela estimulação de receptores nervosos (infecções virais, etc.), quer, ainda, através de perturbações dos mecanismos de depuração ciliar de que pode ser objecto.

Assim, intervirão na patogenia da asma, em gradações diversas conforme os agentes etiológicos e os mecanismos accionados, neurotransmissores, múltiplos elementos celulares e uma complexa bateria de mediadores químicos. Muitos deles, se não todos, podem intervir (em proporções e níveis de intervenção variadas) em muitos dos diversificados quadros clínicos de asma: e o interesse desta breve revisão residirá, então, na fundamentação pragmática de uma correcta manipulação dos fármacos disponíveis, para que a terapêutica a instituir em cada caso beneficie o doente através de uma criteriosa intervenção nos processos fisiopatológicos envolvidos.

ASPECTOS CLÍNICOS E TERAPÊUTICOS

Uma correcta abordagem do doente asmático deverá não só permitir o diagnóstico da afecção, como avaliar também o seu grau de gravidade — noção importante a reter tendo em conta as medidas terapêuticas subsequentes.

Aliás, não obstante já se poder dispor de múltiplos e sofisticados meios auxiliares de diagnóstico, uma história pregressa e actual e um exame clínico criteriosamente realizados constituem o pilar fundamental do próprio diagnóstico. Assim, e por exemplo, a associação e a alternância de quadros alérgicos, em que se intrincam ou alternam o eczema constitucional, a rinite e a asma brônquica, constituem, frequentemente, indicador indelével de um terreno atópico; e o mesmo sucede com o perfil hereditário, aliás tantas vezes de difícil precisão, mas precioso auxiliar do diagnóstico. Também as características das manifestações clínicas (circunstâncias de aparição, ritmo, sintomas acompanhantes) são elementos fundamentais para o diagnóstico de uma situação de asma brônquica e, inclusivamente, por vezes facilitadores de uma catalogação etiológica imediata, como nos casos devidos a pólenes ou nos correlacionáveis com o ambiente ocupacional.

A referência a tosse, opressão torácica, dispneia ou sibilos, ocorrendo predominantemente pela noite ou de madrugada, pode fornecer valiosas indicações sobre o grau de gravidade da asma: assim, a situação pode considerar-se severa se o sono for regularmente perturbado ou se o quotidiano for fortemente afectado.

Em doentes que apresentem dispneia e sejam suspeitos de asma brônquica, pelo menos alguns pontos deverão ser esclarecidos: se a dispneia é de origem cardíaca ou respiratória; se se tratará de asma, bronquite ou de enfisema; se será uma asma extrínseca ou intrínseca; qual a gravidade da doença; e a que modalidade terapêutica terá respondido.

É fundamentalmente o papel do exame clínico para uma correcta ponderação da terapêutica a ser instituída num doente asmático. De facto, na asma brônquica há sinais e sintomas que, se devidamente valorizados, constituem dados fundamentais para uma correcta abordagem terapêutica: os sibilos, particularmente na fase expiratória; a tosse, sobretudo na fase inicial da agudização; a dispneia, indicador subjectivo mas possível de quantificação (como através da conversação — uma obstrução moderada permitindo falar com frase curtas enquanto que, nas crises severas, só se conseguem emitir palavras simples); o recurso aos músculos respiratórios acessórios, como o esternocleidomastoideu (sinal de hiperinsuflação). Outras alterações podem ainda ocorrer na agudização de uma asma, como o pulso paradoxal ou a sua aceleração, a arritmia cardíaca, a desidratação, a cianose, a fadiga, a ansiedade ou até a confusão mental; e é do reconhecimento de cada um destes parâmetros, aliás passíveis de detecção em clínica ambulatória, que irá resultar o correcto tratamento da agudização. A sibilância, sendo embora um sinal característico, pouco se correlaciona com a severidade da asma e a sua atenuação, ou o seu desaparecimento, podem mesmo revestir-se de mau prognóstico; o grau de dispneia pode ser avaliado, como já se disse, pela conversação e pela mobilidade conseguida pelo doente; o uso dos músculos respiratórios acessórios, o pulso paradoxal (débil e hipotenso durante a inspiração, devido ao aumento da pressão intratorácica pela insuflação) e a arritmia cardíaca, são sinais de hiperinsuflação e de asma moderada a grave; a desidratação e a fadiga sugerem que o ataque se iniciou há mais de 24 horas; a cianose e a confusão mental são sinais tardios, mas preocupantes.

Um óptimo teste, tanto como método de diagnóstico, como indicador do grau de gravidade e também como monitor da resposta à terapêutica instaurada, é a determinação do *Débito expiratório de ponta* (DEP), ou *Peak expiratory flow rate* (PEFR), através do Mini-Wright Peak Flow Meter — pequeno e pouco dispendioso aparelho que o doente domina facilmente no domicílio ou no ambiente de trabalho e que permite ilações preciosas sobre o comportamento da doença ao longo dos períodos em estudo. Assim, flutuações superiores a 15 litros por minuto entre o dia e a noite (para mais ou para

menos) sugerem a existência de asma brônquica; e os valores obtidos são, de um modo geral, muito relevantes quanto à compreensão e ao manuseamento das exacerbações ou de ataques de asma. Tais dados, perspectivados em cada caso, podem, por exemplo, levar ao aconselhamento do doente a que inicie um tratamento *flash* com corticoides orais, logo que os valores desçam a 200 litros por minuto ou que chame o médico se descerem a 150 litros por minuto, ou ainda que requirite uma ambulância se atingirem os 100 litros por minuto. Aliás, valores entre 250 e 400 litros por minuto corresponderão a uma asma ligeira; entre 125 e 150, a asma moderada; entre 60 e 125, a asma severa; e abaixo de 60 a formas muito graves.

Independentemente da ocorrência de quadros típicos de asma com sinais correntes e bem conhecidos, surgem situações limite, nomeadamente em relação à bronquite crónica e ao enfisema, com óbvias dificuldades de delimitação sobretudo em faixas etárias para cima dos 40 e 50 anos. Contudo, pelas suas repercussões terapêuticas, é relevante fazer-se o diagnóstico diferencial destas situações, devendo então avaliarem-se os hábitos tabágicos, o grau de reversibilidade brônquica e um eventual terreno atópico — assim como excluam-se situações de falsa asma, por obstrução das vias aéreas (estenose traqueal, tumor, corpo estranho) ou até por paralisia de uma corda vocal.

Aliás, perante doentes com asma, o natural recurso e meios auxiliares de diagnóstico pode permitir, ou facilitar, a compreensão das suas situações.

Assim, a pesquisa de eosinofilia, quer da expectoração (acompanhada dos clássicos cristais de Charcot-Leyden e das espirais de Curshman), quer do sangue circulante (superior a 300/mm³), constitui um exame clássico e, nomeadamente a última, de relativa utilidade na identificação de quadros de asma intrínseca, onde é, habitualmente, mais elevada. Também a pesquisa de parasitas intestinais constitui em exame útil em asma intricadas, assim como, em situações sugestivas, exames micológicos e bacteriológicos, nomeadamente da expectoração.

Posição do maior relevo na pesquisa e identificação de quadros imunoalergológicos continua a caber às provas cutâneas, nomeadamente por picadaatravés de uma gota do extracto alergénico a estudar. Em mãos experientes, esta prova é de extrema utilidade, pela rapidez e pela facilidade de realização mas a sua interpretação e na planificação das suas implicações terapêuticas requerem treino especializado. Na verdade, não só a identificação dos alérgenos envolvidos no quadro asmático como, também, as doenças fisiopatológicas que a prova permite (reação imediata, tardia, ou dupla; tipos de anticorpos comprometidos) pressupõem conhecimentos e prática especializados que ultrapassam o âmbito desta revisão.

A pesquisa de anticorpos é útil na diferenciação entre asma imunoalérgica e de intrínseca: IgE sérica total (RIST, PRIST) elevada nas primeiras e normal nas segundas; IgEs específicas (RAST, MAST, FAST) para alérgenos incriminados, presentes nas formas extrínsecas; precipitinas séricas, em face de situações clínicas sugestivas (asma aspergilar).

Também nas asma imunoalérgicas são positivas as provas de provocação inalatória aos alérgenos suspeitados, controlada a reposta por uma descida estandardizada do VEMS (volume expiratório máximo no primeiro segundo de uma expiração forçada) e dos DEMs (débitos expiratórios máximos a diversas percentagens da capacidade vital), ou por um aumento da Raw (resistência das vias aéreas); mas estas provas, de reconhecida utilidade no estudo das asma profissionais, são de limitado recurso na abordagem corrente dos indivíduos asmáticos. O mesmo sucede com provas de provocação nasal e com as oftálmicas.

A inibição de provas de provocação ou a reversibilidade de

quadros obstrutivos brônquicos (espontâneos ou provocados) por meios farmacológicos constitui, quando necessário e em meios especializados, uma útil forma de diagnóstico, de estudo e de avaliação do distúrbio funcional presente.

Aliás, o quadro funcional respiratório pode reverter à normalidade nos períodos intercríticos, ou manter, nas formas avançadas, um pendor obstrutivo. Nos acessos, a diminuição do VEMS e do índice de Tiffeneau, o rebote sobre os DEMs e sobre a Raw, o aumento do volume residual, costumam a expressão corrente dos fenómenos subjacentes; nas formas simples, ainda sem hipoxémia — a qual surge quando a hipoventilação se agrava (em consequência da perfusão de áreas hipoventiladas, por vezes acompanhada de hipercapnia); e mesmo, nas graves situações de mal asmático, com grande retenção de CO₂ e com acidémia, a impor medidas terapêuticas ponderadas e urgentes.

Como expressão morfológica destes quadros, a telerradiografia torácica é, habitualmente, normal nos períodos intercríticos, podendo exteriorizar, durante as crises, diferentes gradações de insuflação e de inflamação das vias aéreas. Complicações com expressão radiológica (atelectasia por obstrução brônquica devido a retenção de secreções; pneumotórax espontâneo por rotura de bolhas ou de blebs; etc) são, aliás, pouco frequentes.

Os meios terapêuticos, se correctamente associados, permitem, hoje em dia, pelo menos no que diz respeito aos quadros mais frequentes (asma de predomínio atópico do jovem), um prognóstico favorável na maioria dos casos. Esta noção é essencial e bem mais realista que a corrente fatalista que defende que *a asma não tem cura*; efectivamente, se não haverá, rigorosamente, cura verdadeira, um real benefício clínico deve ser procurado porfiadamente.

O roteiro terapêutico da asma pode esquematizar-se a vários níveis, sendo o primeiro, e mais lógico, o da prevenção. Na verdade, e na medida do possível, o afastamento dos alérgenos previamente reconhecidos como agressores deverá ser a primeira atitude em situações de asma brônquica de predomínio atópico. E, se não é fácil prevenir de forma significativa a asma brônquica, deverá tentar retardar-se a sua aparição, minimizarem-se as suas manifestações ou evitar-se a sua progressão. No recém-nascido catalogável como de alto risco (de 50% quando só um dos progenitores é alérgico ou de cerca de 70% quando ambos o são), medidas de prevenção primária podem traduzir-se por um aleitamento exclusivamente materno; na segunda infância, no chamado período de prevenção secundária, as medidas mais importantes situam-se no âmbito do *habitat*, onde a influência do pó e dos ácaros domésticos, associada à presença de animais, é de longe a causa mais importante das asma e das rinites em terreno atópico.

Ainda numa perspectiva profilática pode entender-se o recurso, nos casos correctamente avaliados, à imunoterapia ou hipossensibilização específica, através de séries de injeções subcutâneas do extracto alergénico visando, fundamentalmente, à redução da reactividade brônquica do asmático. Medida controversa, particularmente em Inglaterra, é comum no resto da Europa e, segundo muitos estudos fundamentados, capaz de induzir melhoria a médio e longo prazos, sobretudo nos doentes mais jovens com quadros de asma induzidos por pólen ou pelo grupo antigénico do pó e de ácaros domésticos. Aliás, admitem-se, como mecanismos sugestivos dos benefícios desta administração dos extractos alergénicos, os seguintes: 1. redução da sensibilidade dos basófilos e dos mastócitos, com aumento da tolerância à progressão terapêutica; 2. síntese de anticorpos IgG bloqueantes, com redução dos sintomas numa primeira fase (meses); 3. diminuição da síntese da IgE, com redução dos sintomas numa fase tardia; e 4. estimulação de células T supressoras. Mas o recurso à hipossensibilização específica constitui uma medida terapêutica que se

situa já nos domínios da especialização.

Também no âmbito da prevenção há fármacos susceptíveis de intervenção eficaz, através de múltiplos mecanismos essencialmente dependentes das suas propriedades antiinflamatórias e antialérgicas. Em tais drogas profiláticas incluem-se o cromoglicato dissódico, o ketotifeno e também os corticoides inalatórios, como a beclometasona e o budesonido. Mais recentemente, outros fármacos, como nedocromil sódico, o tranilasto, a oxatomida e a azalastina, têm visado a estabilização do mastócito; mas tudo aponta para que os caminhos do futuro, neste domínio, se centrem numa intervenção farmacológica sobre a intervenção do PAF, a ponto de dificilmente se aceitar não ser a antagonização do PAF uma componente obrigatória no perfil farmacológico de qualquer futuro fármaco preventivo da asma. Com efeito, e como já se acentuou, a acção do PAF no aumento da broncoreactividade, através da contracção do músculo liso brônquico e da indução do edema da mucosa, parece estar já suficientemente demonstrada. É nesta perspectiva que se entende o papel profilático do ketotifeno, tradicionalmente reconhecido como sendo devido, fundamentalmente, a uma maior estabilização do mastócito, mas que investigações recentes provaram ser potente inibidor do broncoespasmo induzido pelo PAF e, conseqüentemente, revestir-se de um papel indiscutível na diminuição da hiperreactividade brônquica. Todavia, estas considerações não se aplicam, na totalidade, ao cromoglicato, pois que este, ao contrário do Ketotifeno, não é susceptível de evitar o broncoespasmo agudo induzido por injeção intravenosa de PAF, embora apresente alguma acção neutralizante se administrado em perfusão lenta.

O cromoglicato dissódico é, provavelmente, a droga profilática de primeira escolha em crianças de mais de cinco anos e em adolescentes com componentes atópico evidente ou em que se verifique asma de esforço. Contudo, não será surpreendente que os seus efeitos, mesmo após algumas semanas de tratamento, não sejam os melhores.

Alternativa ao cromoglicato, particularmente em crianças ou adultos predominantemente atópicos e que desenvolvem simultaneamente rinite e/ou urticária é, pelas suas propriedades anti-histamínicas, o ketotifeno. Os seus efeitos só poderão avaliar-se a médio ou a longo prazo, considerando-se que da sua associação com corticoides tópicos inalados resultará uma maior estabilização da doença. Todavia, a sedação, mais frequente nos adultos, e o aumento de apetite (com o conseqüente aumento de peso), aliás mais aparente na mulher, podem desaconselhar o seu uso por longos períodos.

Os corticoides inalatórios (beclometasona e budesonido) são os fármacos mais potentes no controlo destas situações e são eficazes na maioria dos doentes, designadamente naqueles em que existe um componente inflamatório subjacente — características, aliás, de indivíduos asmáticos não alérgicos e com graus de gravidade de moderada a severa. Os efeitos secundários são praticamente inexistentes, mesmo em crianças, e a melhoria da qualidade de vida, facto a ter sempre em conta, é rapidamente atingida. Obviamente que a posologia e o tempo de administração terão que ser ponderados.

Consideradas estas formas de intervenção a nível da profilaxia das agudizações da asma, analisar-se-ão agora soluções terapêuticas actuais para as diversificadas formas de apresentação e evolução da doença asmática.

Os principais fármacos empregues na asma brônquica são o ketotifeno, o cromoglicato dissódico, os β_2 -adrenérgicos, as xantinas, os anticolinérgicos e os glucocorticoides. Enquanto o ketotifeno e o cromoglicato se inscrevem, como já se referiu, na área da prevenção da doença, os β_2 -adrenérgicos, as xantinas e os anticolinérgicos são, pela sua acção broncodilatadora, os fármacos de eleição (mais os primeiros que os outros) na resolução das crises agudas, reservando-se os glucocorticoides, nas suas formas orais ou parentéricas, para os

casos arrastados, de componente inflamatória preponderante. Genericamente é assim, embora haja, no entanto, doentes que debelam os seus broncoespasmos súbitos com o cromoglicato, outros que fazem a profilaxia das suas crises agudas, designadamente nas formas disregulativas ou ocupacionais, com os broncodilatadores e ainda outros que fazem dos corticoides, sobretudo nas suas formas inalatórias, os estabilizadores permanentes da sua asma.

Do grupo dos fármacos considerados como, predominantemente, broncodilatadores fazem parte os simpaticomiméticos (β_2 -adrenérgicos sobretudo), as xantinas e os anticolinérgicos.

As propriedades farmacológicas dos simpaticomiméticos decorrem, basicamente, da sua capacidade de se ligarem aos receptores β -adrenérgicos e de estimularem a acumulação intracelular do adenosinomonofosfato cíclico. Os fármacos inicialmente empregues, tal como a isoprenalina, actuam simultaneamente nos receptores β_1 e β_2 , mas nas últimas duas décadas o desenvolvimento tem sido exaustivo no sentido de que a sua acção se faça electivamente ao nível dos β_2 , nomeadamente para assim se não interferir, através dos β_1 , com a estimulação cardíaca.

Os principais fármacos disponíveis e incluídos no grupo dos β_2 -adrenérgicos são o salbutamol, a terbutalina, o fenoterol, o tulobuterol, o clenbuterol, o pirbuterol, o reproterol, o rimiterol e o trimetoquinol, empregues quer no tratamento pontual das agunizações da asma quer, de modo regular, nas suas formas crónicas de grau moderado.

A escolha do simpaticomimético fundamenta-se em critérios de vária ordem como a sua eficácia, a sua duração de acção, a maior ou menor selectividade β_2 e os seus efeitos secundários (tremores e palpitações, sobretudo).

Alguns destes fármacos dispõem de diferentes formas de aplicação — inalatórias, orais e parentéricas. Os inaladores doseáveis (em spray ou em pó) apresentam vantagens significativas relativamente às outras formas de administração (menor incidência de tremores e de taquicardia, efeito rápido, dose/resposta mais eficaz) e constituem, seguramente, o principal método terapêutico no manuseamento da asma.

A via oral é menos indicada, salvo em crianças, sendo necessário, para obter os mesmos efeitos broncodilatadores, a administração de doses muito mais elevadas, com os conseqüentes e indesejáveis efeitos secundários já assinalados. A via inalatória, por sistemas de aerosolização (nebulizadores), sendo uma óptima solução no tratamento imediato de formas agudas severas, deverá reservar-se para meio hospitalar ou devidamente controlado.

No grupo dos broncodilatadores xantínicos, são bem conhecidos a teofilina e os seus derivados que são a eufrofilina e a diprofilina.

Além da sua potente acção miorelaxante brônquica — através de mecanismos ainda não totalmente esclarecidos e que se têm escalonado desde a clássica inibição da fosfodiesterase, com conseqüente aumento dos níveis intracelulares do AMP cíclico, até interferências do tipo neutralizante sobre o PAF — a teofilina estimula ainda o centro respiratório e o músculo cardíaco.

Parece haver sinergismo de acção ou, pelo menos, efeitos aditivos da teofilina com os β_2 -adrenérgicos, apesar da sua diferenciação em termos cronológicos: de facto, a teofilina não dará origem a uma resposta broncodilatadora imediata após estimulação alérgica mas antes numa fase mais tardia, em oposição ao que habitualmente se verifica com os β_2 -adrenérgicos.

O manuseamento das teofilinas deverá processar-se com grande cuidado, sobretudo se o quadro clínico aconselhar doses elevadas. Com efeito, devido à estreita margem de segurança entre as concentrações plasmáticas e terapêuticas

mínimas e máximas (10 a 20 µg/ml), podem resultar efeitos secundários de expressão e gravidade variáveis, mas que são, essencialmente, de natureza gastrointestinal (náuseas, vômitos e diarreia), cardiovascular (arritmia e hipotensão) e do sistema nervoso central (cefaleias, irritabilidade, tremores e insónia). Apesar de tudo, da administração destes fármacos na sua forma *retard* e nas doses genericamente recomendadas não resultam, em geral, efeitos secundários importantes (cerca de 10%); apenas em alguns casos e logo no início do tratamento, se poderão verificar sintomas do tipo *cafeína/like* (náuseas, ansiedade e insónias), aliás quase sempre ultrapassáveis desde que, numa primeira fase do tratamento, se recorra a pequenas doses.

Sob o ponto de vista prático, o interesse terapêutico destes fármacos reside, fundamentalmente, no tratamento das crises (via intravenosa) e no apoio às formas crónicas de asma, sobretudo com base nas modalidades *retard*.

Está demonstrado que a via reflexa vagal pode também induzir broncoconstrição. Se assim é, os fármacos anticolinérgicos deveriam constituir-se como um tratamento eficaz, promovendo a broncodilatação ou evitando o broncoespasmo, em situações de asma brônquica em que o componente vagal seja importante. No entanto, na prática clínica, os efeitos broncodilatadores produzidos pelo brometo de ipratrópio (antagonista coligérico) são mais tardios e nunca tão intensos como os dos β₂-adrenérgicos. Já em doentes que desenvolvem efeitos secundários importantes aos β₂-adrenérgicos ou nas bronquites com componente obstructivo reversível, o brometo de ipratrópio poderá ser uma boa alternativa, — nomeadamente, no último caso, em associação com o fenoterol.

A introdução dos corticosteroides no tratamento da asma, particularmente nas situações agudas complicadas ou nas formas crónicas com componente inflamatório determinante, reduziu significativamente a taxa de mortalidade e o número das suas complicações.

O seu mecanismo de acção na asma brônquica parece situar-se a três níveis: sinergismo de acção com os β₂-adrenérgicos, repondo a normalidade da resposta, nos casos em que pareça verificar-se saturação dos receptores adrenérgicos; regulação da produção de IgE, embora tardiamente e só após corticoterapia prolongada; inibição da libertação de mediadores da reacção alérgica, designadamente dos leucotrienos LTC₄, LTD₄ e LTE₄ (SRS-A), que terão acção broncoconstritora directa, e dos LTB₄ com influência no processo inflamatório pelo seu quimiotactismo para os neutrófilos. Destas acções resultará diminuição do broncoespasmo, não numa fase imediata, e, sobretudo, da hipersecreção e do edema da mucosa.

O recurso à corticoterapia oral ou parentérica no tratamento da asma brônquica está longe de ser uma atitude dramática. Pelo contrário, tem-se até verificado que, na maioria dos casos que levam à hospitalização, os corticoides não foram empregues previamente ou só tardiamente o terão sido; e, também, uma das conclusões definitivas sobre as causas do enorme número de mortes, por asma, nos anos 60, foi a de que a corticoterapia insuficiente terá sido um importante factor predisponente.

Naturalmente que, no tratamento da crise aguda moderada e esporádica, dispomos de fármacos mais vocacionados, como as β₂-adrenérgicos e as metilxantinas; mas nas crises mais severas, ou que se enxertem numa asma crónica, o recurso aos corticoides pode estar aconselhado. Em certos casos até, como nas asmas de dispneia contínua, em que é recomendável uma monitorização apertada da função ventilatória com base nas determinações do DEP (débito expiratório de ponta), poderá ser o próprio doente que, em face do agravamento, venha a tomar a decisão de iniciar o tratamento com os corticosteroides.

Na grande maioria dos casos em que se torna imperativa a corticoterapia, ela deverá efectuar-se por períodos curtos (8 a 10 dias), não sendo, nestas circunstâncias, de recear qualquer dos efeitos secundários geralmente imputáveis à cortisona. Todavia, nas formas severas, como em algumas que decorrem com dispneia contínua, a corticoterapia permanente poderá ser inevitável; em tais circunstâncias, será sempre preferível que, para assim se reduzirem os efeitos secundários, seja prescrita em dias alternados.

É nestes casos que os corticoides inalatórios têm uma das suas indicações maiores, na medida em que, sendo desprovidos de efeitos secundários relevantes, podem constituir uma alternativa, total ou parcial, à corticoterapia sistémica, esporádica ou permanente. Noutras situações, como naquelas em que se verifica uma pieira permanente traduzindo uma base inflamatória brônquica, a corticoterapia inalatória conduz, quase sempre, a resultados surpreendentes, quer pela estabilização do quadro clínico a curto prazo, quer pela consequente diminuição do consumo de broncodilatadores que acarreta.

No tratamento da asma brônquica, há quase sempre necessidade do recurso a outras medidas que complementem o emprego das drogas antiasmáticas comuns.

Indisputavelmente das indiscutíveis vantagens que se podem retirar da imunoterapia, quando criteriosamente aplicada, ou do termalismo, sobretudo nas formas inflamatórias hiperreactivas, a educação do doente, (particularmente no que concerne ao esclarecimento de aspectos importantes da sua afecção e ao manuseamento dos fármacos prescritos, nomeadamente inalatórios), e a avaliação do peso de factores psicológicos é uma atitude indispensável. A boa gestão dos medicamentos indicados e a correcta forma de os administrar, sobretudo se se trata de formas inalatórias, é algo de essencial no tratamento da asma.

A cinesiterapia respiratória pode ser também uma medida aconselhável, não só na fase pós-crítica, mas também na correcção ou na prevenção de anomalias funcionais. De igual modo, a prática desportiva ou a simples educação física deverão ser estimuladas.

Nas fases de agudização, o recurso a oxigenoterapia ou a antibioterapia pode tornar-se indispensável.

Felizmente que a grande maioria dos doentes asmáticos não necessita de recorrer à consulta de urgência em consequência do agravamento da sua doença. Tratar-se-á, então, de doentes com quadros clínicos banais, de exacerbações mais ou menos periódicas, mas sempre controláveis com medidas terapêuticas comuns.

No entanto e face a situações de agudização de asma, o doente deverá chamar o seu médico quando (1) o sono for frequentemente perturbado pela asma, (2) o trabalho doméstico ou a profissão forem realizados com grande esforço, (3) o efeito dos broncodilatadores inalados durar menos de três horas, (4) o DEP for menor do que 150l/minuto.

Os acessos ou ataques moderados podem perfeitamente ser tratados em ambulatório (ou em urgências de curta duração), com base em (1) oxigenoterapia, (2) broncodilatadores (simpaticomiméticos, xantínicos e anticoligéricos), (3) corticoides (doses altas, tratamentos curtos).

Há atitudes terapêuticas que terão de ser devidamente ponderadas, por serem passíveis de alguma controvérsia. Assim, a oxigenoterapia, com reduções limitações nestes casos, é geralmente uma medida útil para melhoria da dispneia ou como veículo da nebulização de β₂-adrenérgicos; os β₂-adrenérgicos, com algumas contra-indicações e limitações, são as drogas de eleição, devendo ser usadas, preferencialmente, as formas inaladas, pois a resposta terapêutica é mais rápida e a sua toxicidade mais reduzida; a aminofilina, embora com efeitos secundários, é útil desde que precedida de β₂-adrenérgicos, dada a acção sinérgica destes fármacos (administração

intravenosa lenta na dose de 4-6 mg/Kg, de preferência em 10-20 ml de soro, por tempo não inferior a 10-20 min.); os anticolinérgicos apresentam um valor limitado nestas situações, por resposta tardia, pouco intensa e circunscrita aos broncoespasmos de origem vagal, embora a sua associação a um β_2 -adrenérgico se possa revestir de maior interesse; os corticoides orais ou parentéricos são indiscutíveis nas formas mais severas, desde que precedidos por broncodilatadores, mas já é controversa a sua administração nos doentes não corticodependente e controláveis por broncodilatadores; a anti-bioterapia deverá ser considerada caso a caso. Ainda a propósito da aminofilina, de salientar que é também controversa a sua repetição por via intravenosa e a curto prazo, aliás por duas razões: se o doente não respondeu à primeira administração, deverá ser hospitalizado; se respondeu, deverão ser encarradas outras formas de xantínicos (*retard*, por exemplo) para se manterem níveis séricos mais eficazes.

Todavia, apesar do tratamento assim instaurado no ambulatório ou na urgência curta, a evolução do quadro clínico, sobretudo se com dispneia marcada, com pulso paradoxal ou com taquicardia superior a 110/minuto, poderá aconselhar o recurso a hospitalização imediata. Idêntica orientação deverá ser assumida face a doentes domiciliários a quem (1) a asma retém numa cadeira, (2) que não podem falar ou somente através de respostas simples, (3) estão excessivamente fatigados, não podendo sequer medir o DEP, (4) em quem este exame indica valores abaixo dos 100 l/minuto apesar do tratamento broncodilatador prévio, (5) estão temporariamente confusos ou com perdas de consciência, ou (6) apresentam manifesta insuficiência de resposta clínica a atitudes terapêuticas prévias.

As atitudes na medida do possível e do necessário, se deverão tomar nestas formas mais severas de asma, são, essencialmente, as seguintes:

1. *Oxigenoterapia*
Sem hesitação (4-6 l/mn. de início, 1-4 l/mn. depois).
2. *Hidratação*
Oral se o estado do doente o permitir; o mal asmático requer sempre hidratação intravenosa, administrando-se, na primeira hora, 1000 ml de soro glicosado isotónico e, eventualmente, outras soluções parenterais para correção de electrólitos e gases.
3. β_2 -adrenérgicos
Imediatamente após o internamento: soluto de salbutamol (2,5 a 5 mg) diluído em 4 ml de soro fisiológico, para nebulização durante 5 minutos, podendo repetir-se 20 minutos depois e, ainda, em cada 2 a 4 horas; em alternativa, *bolus dose* de 5 — 10 μ g/mn, em perfusão contínua.
4. *Aminofilina*
Se o doente não a recebeu nas 24 horas prévias, administração intravenosa de 6 mg/kg durante 20/30 minutos, seguida de perfusão contínua (0,8 mg/kg/h), sendo desejável determinar-se a teofilinemia para ajustamento das doses (10-20 μ g/ml).
5. *Corticoides*
Administração precoce, por via intravenosa, de 40-80 mg de metilprednisolona cada 3 a 4 horas, ou de hidrocortisona, na dose de 3 mg/kg, cada 6 horas.
6. *Antibióticos*
Administração, como regra geral.
7. *Sedativos*
Formalmente contraindicados, salvo em ventilação assistida.
8. *Controlo dos electrólitos*
Face ao risco de hipocaliémia.
9. *Controlo dos gases do sangue*
Primeiro objectivo: PaO₂ de, pelo menos, 80 mm Hg.

10. *Ventilação assistida*

A considerar, como medida de recurso, quando a PaCo₂ se elevar 5mm Hg/hora ou atingir os 60 mm Hg, acompanhada de exaustão, desidratação, cianose, tórax silencioso à auscultação ou queda de pulso.

No entanto, por vezes e apesar da aplicação criteriosa e atempada de atitudes terapêuticas correctas, o quadro asmático evolui para a situação extremamente grave que é o "estado de mal asmático" (EMA), caracterizado por obstrução brônquica severa, prolongada (mais de 48 horas) e refratária à terapêutica usual nessas circunstâncias. Por isso, a sua hospitalização é obrigatória e a candidatura a uma eventual admissão numa unidade de Cuidados Intensivos Respiratórios deverá simultaneamente assegurar-se. Trata-se, com efeito, de uma autêntica emergência médica, que, obviamente, urge reconhecer em tempo oportuno. Para um clínico experimentado, um breve relance é suficiente para fazer o diagnóstico de gravidade: doente sentado, com "fome" de ar, ombros fixos e inclinados, amplitude dos músculos acessórios da respiração, expiração sibilante e prolongada, tosse seca e poucas palavras. Um exame físico sumário, tanto quanto as circunstâncias o permitam, pode revelar alguns ruídos adventícios associados aos sibilos e ao prolongamento do tempo expiratório; uma taquicardia superior a 120 /minuto é comum, assim como o pulso paradoxal; o silêncio torácico, assim como a cianose e as perturbações de consciência são, recorda-se, de mau prognóstico.

Como emergência médica que é, o EMA é uma experiência terrível para o doente, que conta com principais suportes terapêuticos a oxigenoterapia, os β_2 -adrenérgicos (em aerossolização e, nalguns casos, mesmo por via parentérica), os corticoides e, eventualmente, a teofilina intravenosa em altas doses, assim como a rehidratação e a cinesiterapia, com monitorização contínua dos principais parâmetros.

Em regra, após 48 horas, os β_2 -adrenérgicos poderão ser já administrados por via inalatória e os corticoides por via oral, mas a completa recuperação só se virá a verificar em regra, passadas duas semanas.

Contudo, em cerca de 1% destes doentes a ventilação mecânica acaba por ser o último reduto terapêutico. Daí a importância da manutenção de uma via aberta para uma Unidade de Cuidados Intensivos.

Considerar-se-ão os autores recompensados se este texto tiver merecido a leitura de Clínicos Gerais, a quem é destinado, e se o tempo assim gasto lhes tiver sido de alguma utilidade. Não houve, naturalmente, a pretensão de se trazer nada de novo — mas apenas a de se recordarem noções porventura menos presentes e a de, assim, se poder ajudar na abordagem de doentes frequentemente tão complexos como são os asmáticos.

BIBLIOGRAFIA

- 1 CLARK T.; REES, J. — Practical management of Asthma — Ed. Martin Dunitz Lda., London, 1985.
- 2 CLARK, T.J.H. — Studies in Asthma — A Reappraisal in the Light of Inhalation therapy — Adis Press, New Zeland, 1983.
- 3 CLARK, T.J.H. — Broncodilator Therapy — Adis Press, New Zeland, 1984.
- 4 CLARK, T.J.H. — Indications for inhaled steroids in asthma. In: Steroids in asthma: theory and practice. Oxford: Medical Education Services, 1986.
- 5 COCHRANE, G.M. — The role of bronchodilators in severe acute asthma. Broncodilator therapy: the basis of asthma and chronic obstructive airways disease management. — Ed. T.J.H. Clark, Auckland, N.Z.: Adis 167-187, 1984.

- 6 ELLUE-MICALLEF, R. — Mode of action of glucocorticosteroids and their effects on asthmatic airways. *Advances in the use of inhaled corticosteroids*: — *Excepta Médica*. 36-59, 1987.
- 7 GEBBIE, T — Opciones terapêuticas en el asma. *Corticoides en aerosol y asma bronquial I*: 84-103, Ed. Doyma, Barcelona 1985.
- 8 GRANDORDY, B.; PUJET, J.C.; MARSAC, J. — L'asthme et ses médicaments — Ed. Glaxo, Paris, 1983.
- 9 HARDY, C.; HOLGATE, S.T. — Bronchodilator management of the adult in the United Kingdom. *Drug therapy for asthma: research and clinical practice*: — Ed. John W. Jenne and Shirley Murphy, New York, 779-826, 1987.
- 10 LOCKEY; BUKANTZ — Principles of immunology and allergy — Ed. W. B. Sanders Company Philadelphia (USA), 1987.
- 11 MARSAC, J. — Asthma Diagnosis. *Asthma, a time for change?* — Ed. Tom Smith, London, 9-10, 1984.
- 12 MICHEL F.B. — *Asthmologie* — Ed. Sandoz, Montpellier, 1981.
- 13 MORROW-BROWN, H. — *The allergy and asthma reference book* — London, 1985.
- 14 MYGIND, N; CLARK, T.J.H — *Asma y rinitis — Tratamiento tópico esteroide* — Ed. Méd. Panamericana, Madrid, 1983.
- 15 MYGIND, N. — *Essential Allergy* — Ed. Blackwell Scientific Publications, London, 1986.
- 16 PALMA-CARLOS, A.G.; TRINDADE, J.C. — *Alergia Respiratória*, Ponticor, Lisboa, 1981.
- 17 PANWELLS, R.; SNASHALL, P.D. — *A Practical approach to Asthma* — Ed. CBA Publishing Services, Great Britain, 1986.
- 18 TATTERSFIELD, A.E. — *Pharmacological effects of steroids in asthma*. — In: *Steroids in asthma: theory and practice*, Oxford: Medical Education Services, 1986.
- 19 UNDERNER, M.; PATTE, F. — *Intérêt de la surveillance du débit expiratoire de pointe chez l'asthmatique*. *Allergie et Immunologie* 19: 29-32, 1987.
- 20 WOOLCOCK, A.J. — *Therapeutic options for asthma. The management of "asthma": a reappraisal of intal/lomudal: proceedings of a respiratory Workshop*, Montreux, 23-28, Ed. JBL Howell 1987.
- 21 YERNAULT, J.C. — *Traitement de l'asthma chez l'adulte. Allergologie clinique — l'une synthèse pratique'*: — Ed. Bencard, 189-194, 1985.
- 22 AIRWAY HYPERREACTIVITY — *Europ. J. Respir. Dis.*, 64, Suppl. 131, 1983.
- 23 ASMA BRONQUIAL (Tomos I. II) — *Pathos*, Março e Abril de 1986.
- 24 ASTHMA — *Seminars in Respiratory Medicine*, 8, January 1987.
- 25 ASTHMA-PATHOPHYSIOLOGY AND TREATMENT — *Europ. J. Respir. Dis.*, 65, Suppl. 136, 1984.
- 26 CELLULAR AND NEUROGENIC MECHANISMS IN NOSE AND BRONCHI — *Europ. J. Respir. Dis.*, 64, Suppl. 128, Parts I and II, 1983.
- 27 DIFICULDADES NA PRÁTICA PNEUMOLÓGICA — *Monografias Pneumológicas*, vol. X, Coimbra, 1986.
- 28 DRUG THERAPY FOR ASTHMA — LUNG BIOLOGY IN HEALTH AND DISEASE — J. W. Jenne and S. Murphy Eds., New York, 31, 1987.
- 29 INSUFICIÊNCIAS RESPIRATÓRIAS — *Monografias Pneumológicas*, vol. XI, Coimbra, 1987.
- 30 INTERACTION BETWEEN INFLAMMATORY RESPONSE AND SMOOTH MUSCLE (Conference) — *Am. Rev. Resp. Dis.*, 135, Suppl., Part 2, June 1987.
- 31 STEROIDS IN ASTHMA — THEORY AND PRACTICE — *International Simposium*, Paris, 1986.

Pedido de separatas:

A. J. A. Robalo Cordeiro
Serviço de Pneumologia - Sector de Imunoalergologia
Hospitais Universidade de Coimbra
3000 COIMBRA