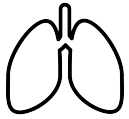
Fisiopatologia da Asma e Rinite



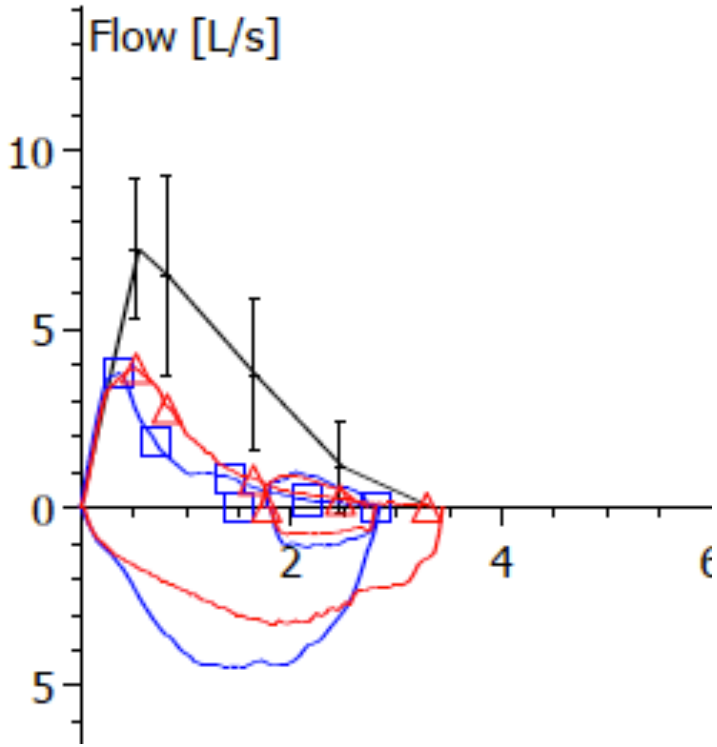
heldernovaisbastos.pt
pneumologia

Asma

GLOBAL STRATEGY FOR ASTHMA MANAGEMENT AND PREVENTION

" A asma é uma doença inflamatória crónica das vias aéreas (...) associada a **hiperreactividade brônquica**, que conduz a episódios recorrentes de pieira, dispneia, opressão torácica e tosse, particularmente à noite ou no início da manhã. Estes episódios estão habitualmente associados a obstrução difusa, mas variável, das vias aéreas, que é frequentemente reversível de forma espontânea ou através de tratamento."

Diagnóstico

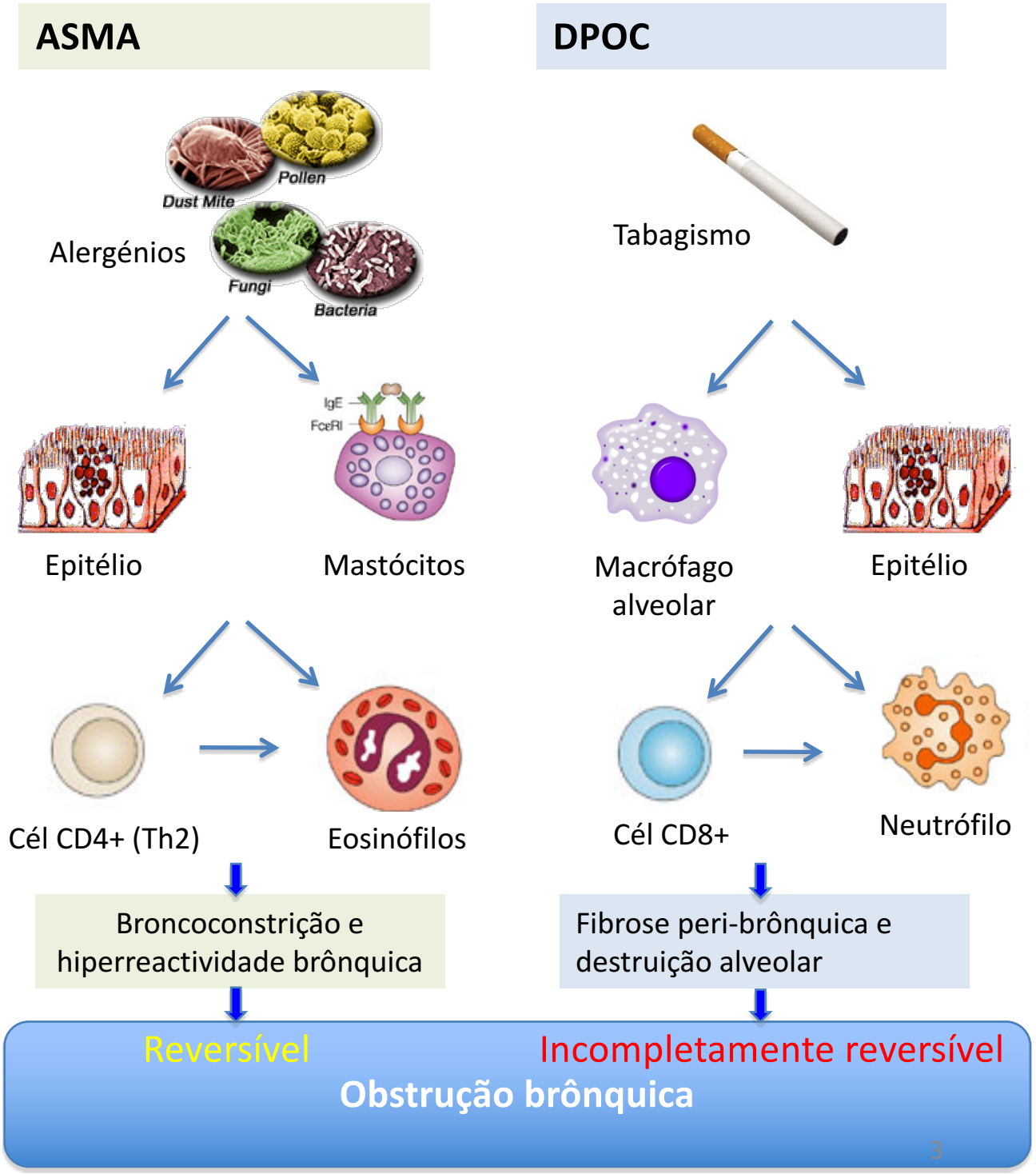


18.9%
280mL

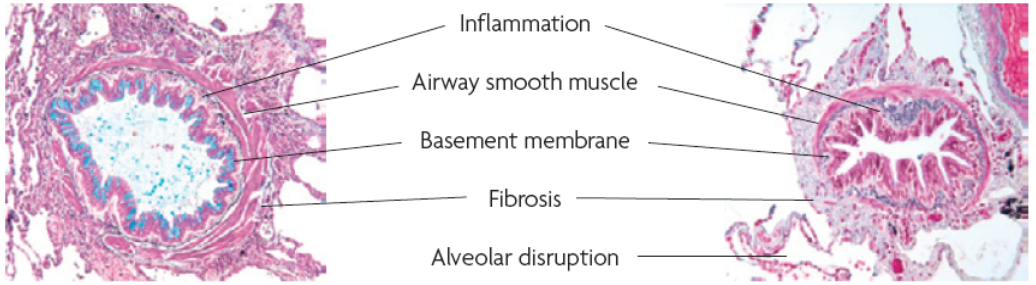
		Prev	Pré	%Pré/Prev	Pós	%Pós/Prev	D
FVC	**[L]**	3.32	2.81	84.5	3.28	98.9	
FEV 1	**[L]**	2.55	1.48	58.3	1.76	69.3	
FEV 1 % FVC	**[%]**		52.92		53.74		
MMEF 75/25	**[L/s]**	2.85	0.56	19.5	0.57	20.0	
MEF 25	**[L/s]**	1.12	0.19	17.2	0.19	17.0	
MEF 50	**[L/s]**	3.70	0.81	21.9	0.76	20.6	
MEF 75	**[L/s]**	6.48	1.81	27.9	2.77	42.7	

ASMA:
Hipertrofia/hiperplasia músculo liso brônquico e broncoconstrição

ASMA e DPOC:
Hipersecreção de muco
Exsudado inflamatório
Fibrose peribrônquica
(processo crónico – DPOC, *remodeling* na asma)



Asma vs DPOC



Inflamação	Tipo Th2 Mastócitos Eosinófilos Céls T $CD4^+$ Macrófagos	Tipo Th1 Neutrófilos Macrófagos Céls T $CD8^+$ Eosinófilos (ACOS?)
Resposta à corticoterapia	++	Variável
Músculo liso	+++	+
Fibrose	+ (subepitelial)	+++ (peribrônquica)
Destruição alveolar (parênquima)	Ausente	+++
Vasos sanguíneos	++	Normal
Obstrução brônquica	Reversível	Irreversível
Hiperreactividade brônquica	Significativa	Variável

Asma | Fenótipos clínicos

Asma atópica (extrínseca)

Asma não atópica (intrínseca)

Asma induzida pela aspirina

Asma induzida pelo exercício

Asma ocupacional

Asma com tendência exacerbadora

Asma corticorresistente

Overlap asma/DPOC

(...)

Asma | Fenótipos inflamatórios

	Natural history	Clinical and physiological features	Pathobiology and biomarkers	Response to therapy
Th2-high phenotype				
Early-onset allergic	Early onset, mild to severe	Allergic symptoms and other diseases	Thick subepithelial basement membrane, specific IgE, Th2 cytokines	Corticosteroid-responsive, Th2-targeted
Late-onset eosinophilic	Adult onset, often severe	Sinusitis, less allergic	Corticosteroid-refractory, eosinophilia, interleukin 5	Responsive to antibody to interleukin 5 and cysteinyl leukotriene modifiers, corticosteroid-refractory
Th2-low phenotype				
Obesity-related	Adolescent and adult onset	Women mainly affected, very symptomatic, airway hyper-responsiveness less clear	Lack of Th2 biomarkers, oxidative stress	Responsive to weight loss, antioxidants, and possibly to hormonal therapy
Neutrophilic	Adult onset	Low FEV1, more air trapping	Sputum neutrophilia, Th17 pathways, interleukin 8	Possibly responsive to macrolide antibiotics

Th2=T-helper-type-2 cytokine. FEV1=forced expiratory volume in 1 s.

***Table*: An integrated view of clinical and molecular asthma phenotypes[92]**

Lancet 2013; 382: 1360–72

Lancet 2013; 382: 1360–72

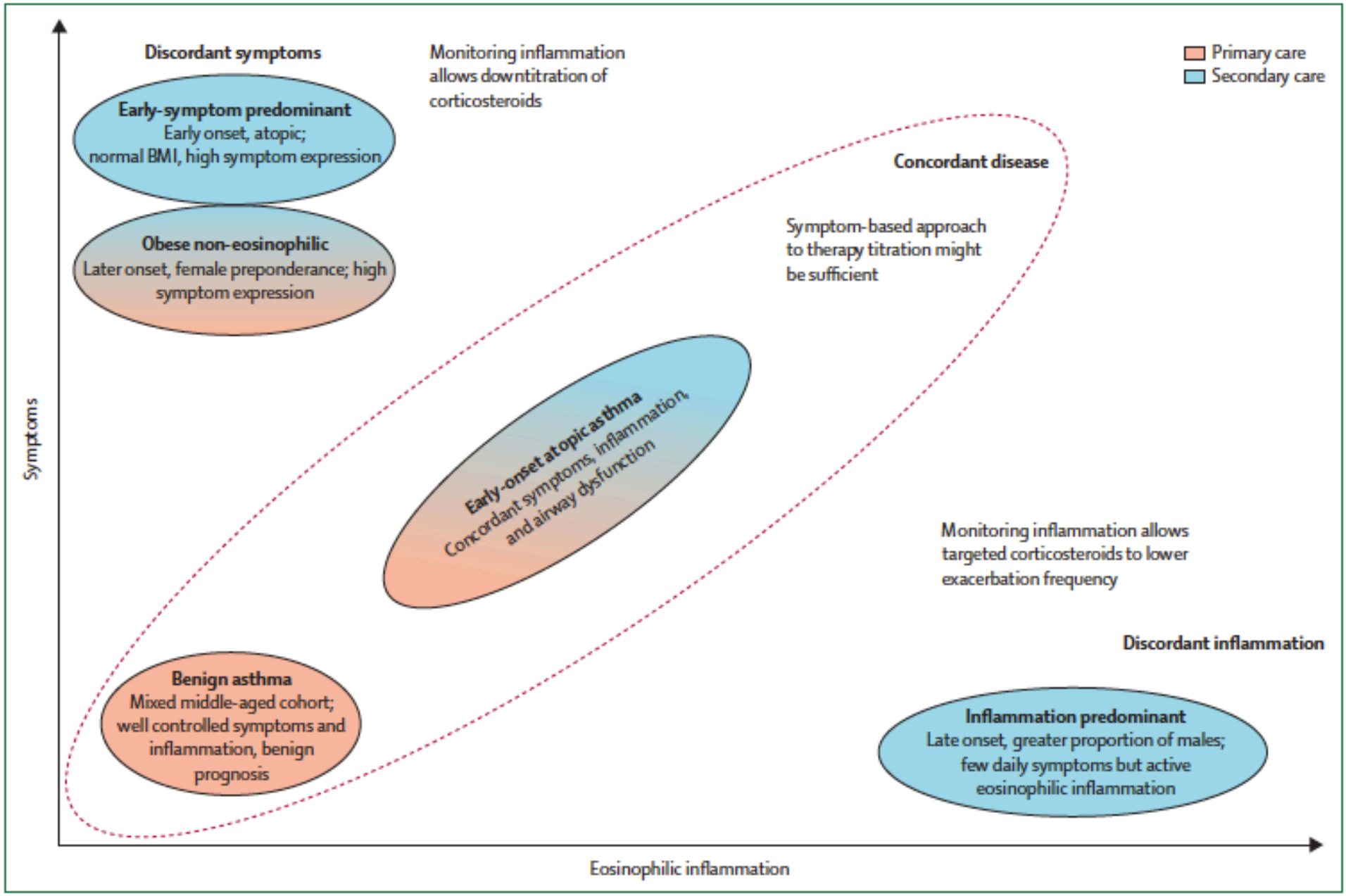


***Figure 3*: Clinical phenotypes of adult asthma, identified by cluster analysis[33]**

Clusters of patients are plotted according to their relative level of symptoms and eosinophilic inflammation. The plot highlights that patients with greater discordance between symptoms and inflammation are more difficult to treat and should usually be followed up in specialised asthma centres.

Asma | Classificação para tratamento

A. Assessment of current clinical control (preferably over 4 weeks)			
Characteristic	**Controlled (All of the following)**	**Partly Controlled (Any measure present)**	**Uncontrolled**
Daytime symptoms	None (twice or less/week)	More than twice/week	Three or more features of partly controlled asthma*†
Limitation of activities	None	Any	
Noctural symptoms/awakening	None	Any	
Need for reliever/ rescue treatment	None (twice or less/week)	More than twice/week	
Lung function (PEF or FEV_1)‡	Normal	<80% predicted or personal best (if known)	

ACT – Teste de Controlo de Asma

5 questões: score <19 = asma mal controlada

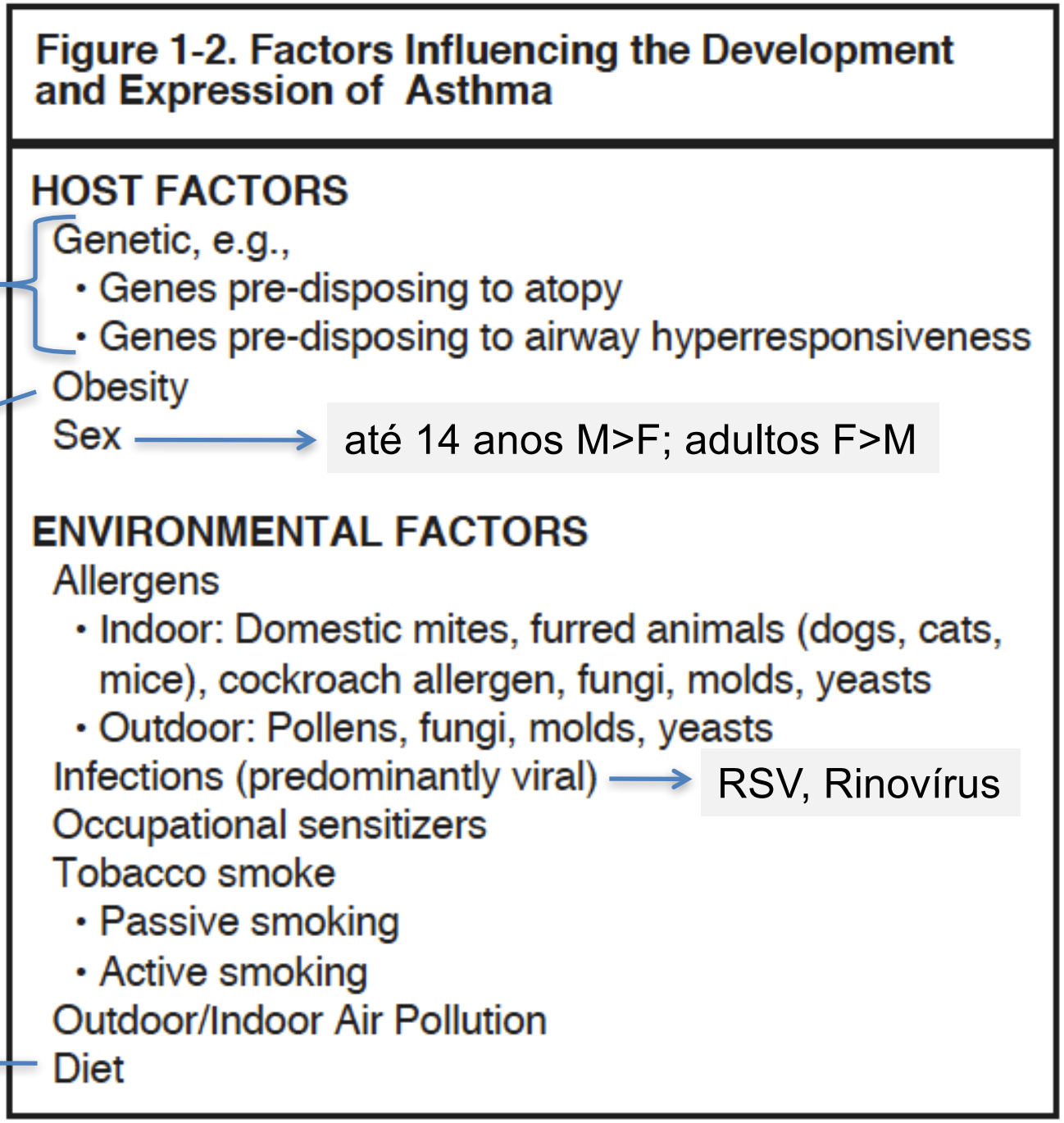
(http://www.asthmacontroltest.com/countries/brazil/act.htm)

Asma

Poligénico
Pouca utilidade prognóstica

• Diminuição da CRF e da retracção elástica (restrição de volume)
• Inflamação (adipócitos produtores de citocinas e hormonas)
• Influências epigenéticas /genéticas
• Co-morbilidades (RGE)
• Alterações do sono

BENÉFICO: frutas frescas, vegetais; amamentação; vit. A, C, E; manteiga; magnésio; ...
PREJUDICIAL: sal; obesidade; vit. D (?); leite de vaca; ...




Tristão da Cunha

ILHA TRISTÃO DA CUNHA

Um estudo em 1993, população = 301, participantes = 272

(inquérito de sintomas alérgicos, testes cutâneos e análises sanguíneas)

Sem evidência de asma	120	(44%)
Evidência questionável de asma	96	(35%)
Forte evidência de asma	56	(21%)

ASMA

Aumento da incidência e prevalência em 20-50% por década nos países desenvolvidos

Estima-se que afecte cerca de 10% da população mundial:

~2.5% Finlândia

~10% UK

5-10% Portugal (~1 milhão de doentes)

Extremos de prevalência:

0% esquimós canadianos e habitantes da Papua Nova Guiné

<1% Índios americanos

25-32% População da ilha Tristão da Cunha

Asma

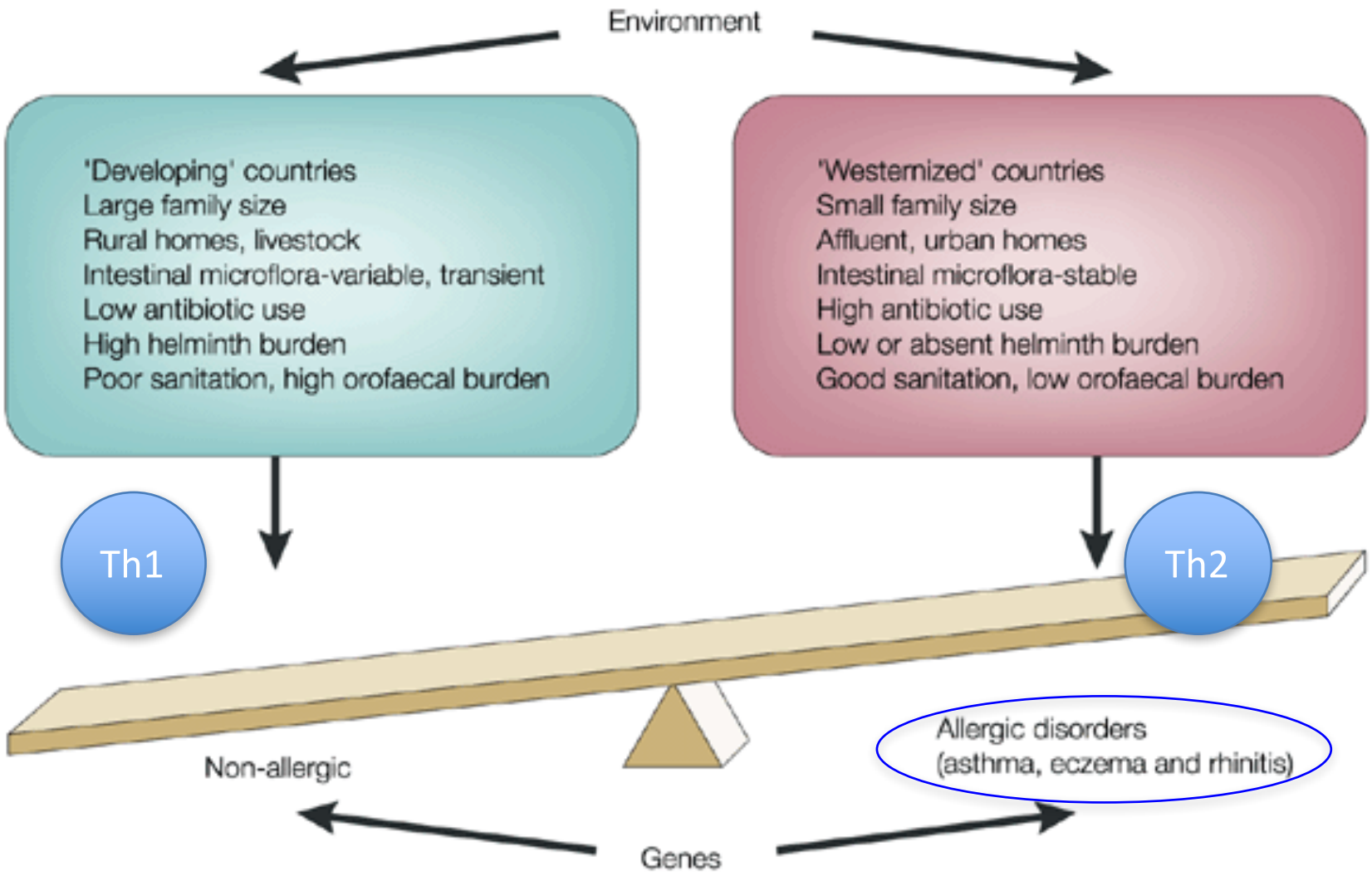
http://isaac.auckland.ac.nz

ISAAC
The International Study of Asthma and Allergies in Childhood

No âmbito da fase II do estudo ISAAC, foi obtida uma prevalência de asma activa (presença de sintomas no último ano) de 15.7%:

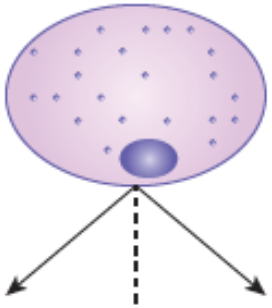
~70% asma ligeira
~20% asma moderada
~10% asma grave

41.9% das crianças referiam clínica de pelo menos uma doença alérgica (asma e/ou rinite e/ou eczema).



Nature Reviews | Immunology

Mastócito



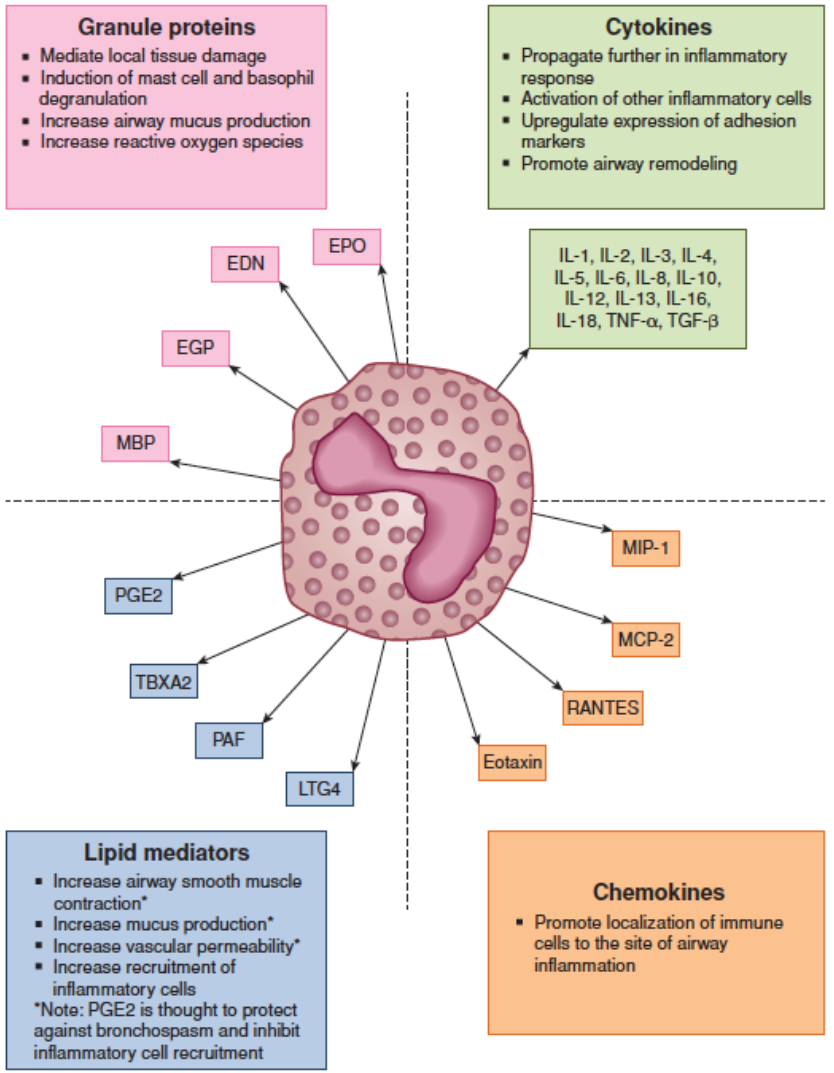
Preformed mediators

- Histamine
- Proteases
  - Tryptase
  - Chymotryptase
  - Carboxypeptidase
  - Kininogenase
- Heparin

Newly synthesized mediators

- Platelet activating factor
- Arachidonic acid metabolites
  - Leukotrienes
    - LTB4, LTC4, LTD4
  - Prostaglandins
    - PGD2
  - Thromboxane A2
- Growth factors
  - GM-CSF, FGF-2, VEG-F
- Cytokines
  - TNF-α, IL-4, IL-5, IL-8, IL-13

Eosinófilo



in Fishman's

Modelo fisiopatológico

Factores endógenos
- Genética
- Atopia
- Género

Factores ambientais
- Obesidade
- Alergénios *in-/out-door*
- Exposição tabágica
- Infecções respiratórias

Inflamação crónica
Bronquite eosinofílica

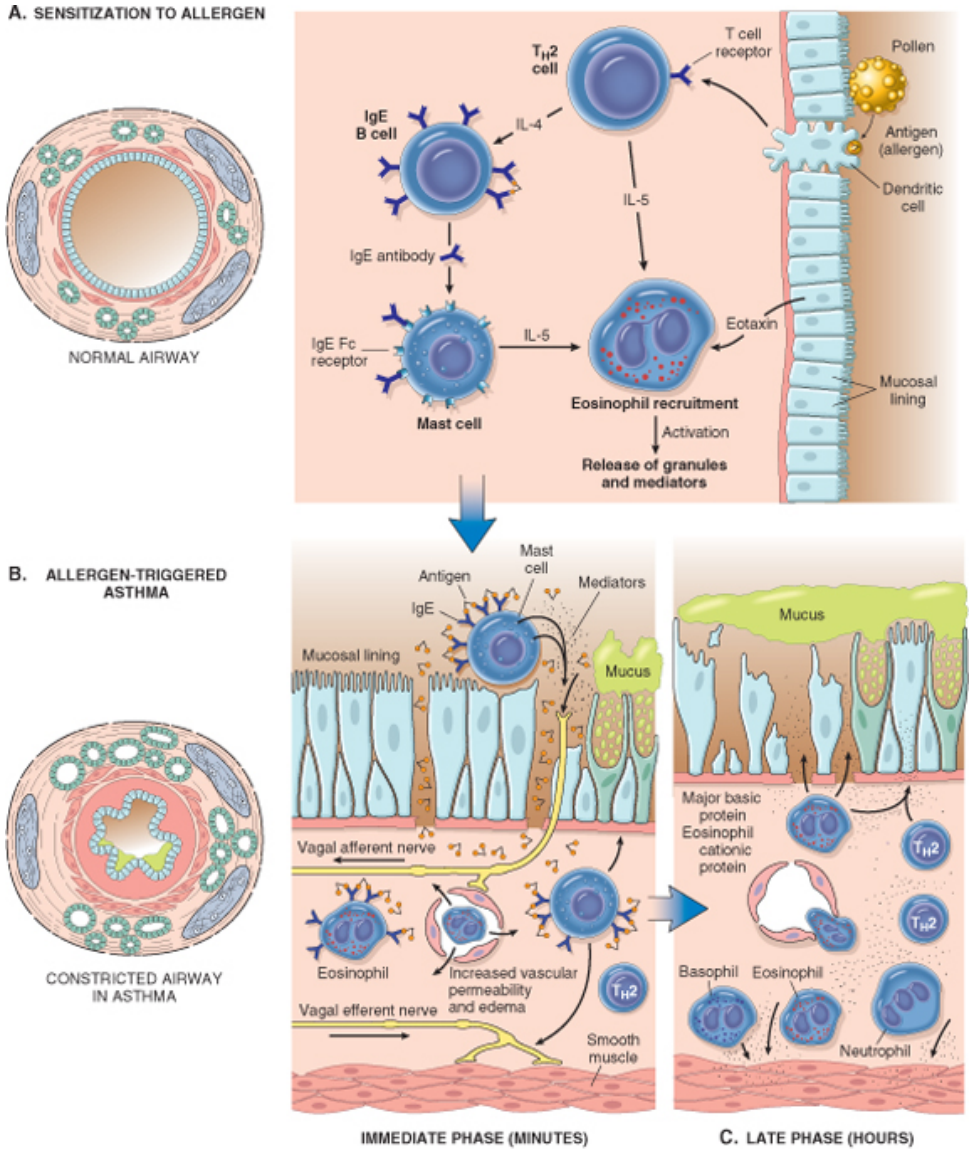
Hiperreactividade brônquica

Precipitantes (alergénios, exercício, ar frio, poluentes,...)

Tosse, Pieira, Opressão torácica, Dispneia

Resposta precoce
Broncospasmo
Edema
Obstrução brônquica

Resposta tardia
Inflamação brônquica
Hiperreactividade brônquica
Obstrução brônquica



BRONCOCONSTRIÇÃO
HIPERREACTIVIDADE BRÔNQUICA

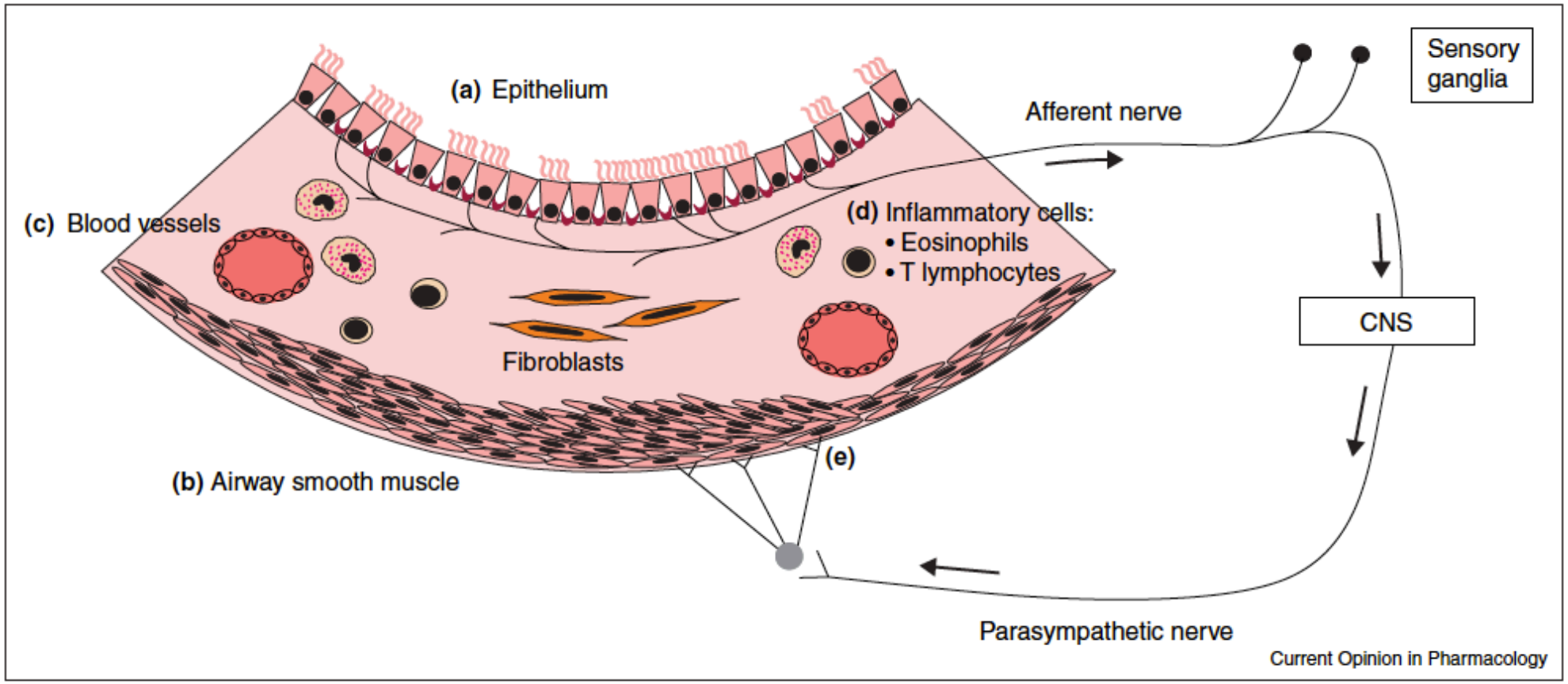
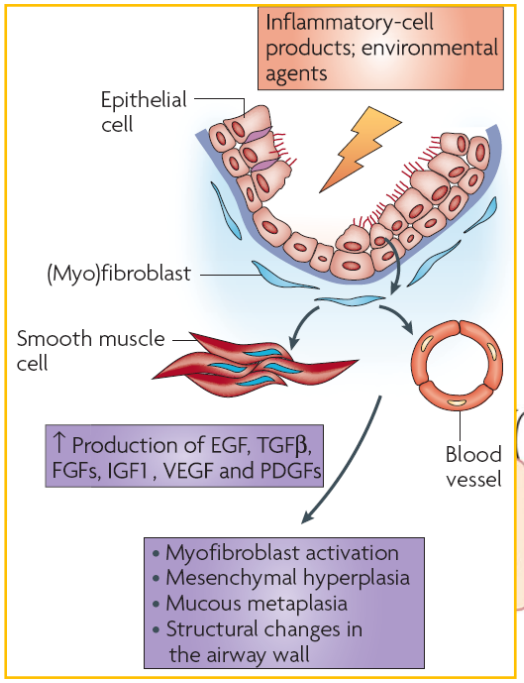
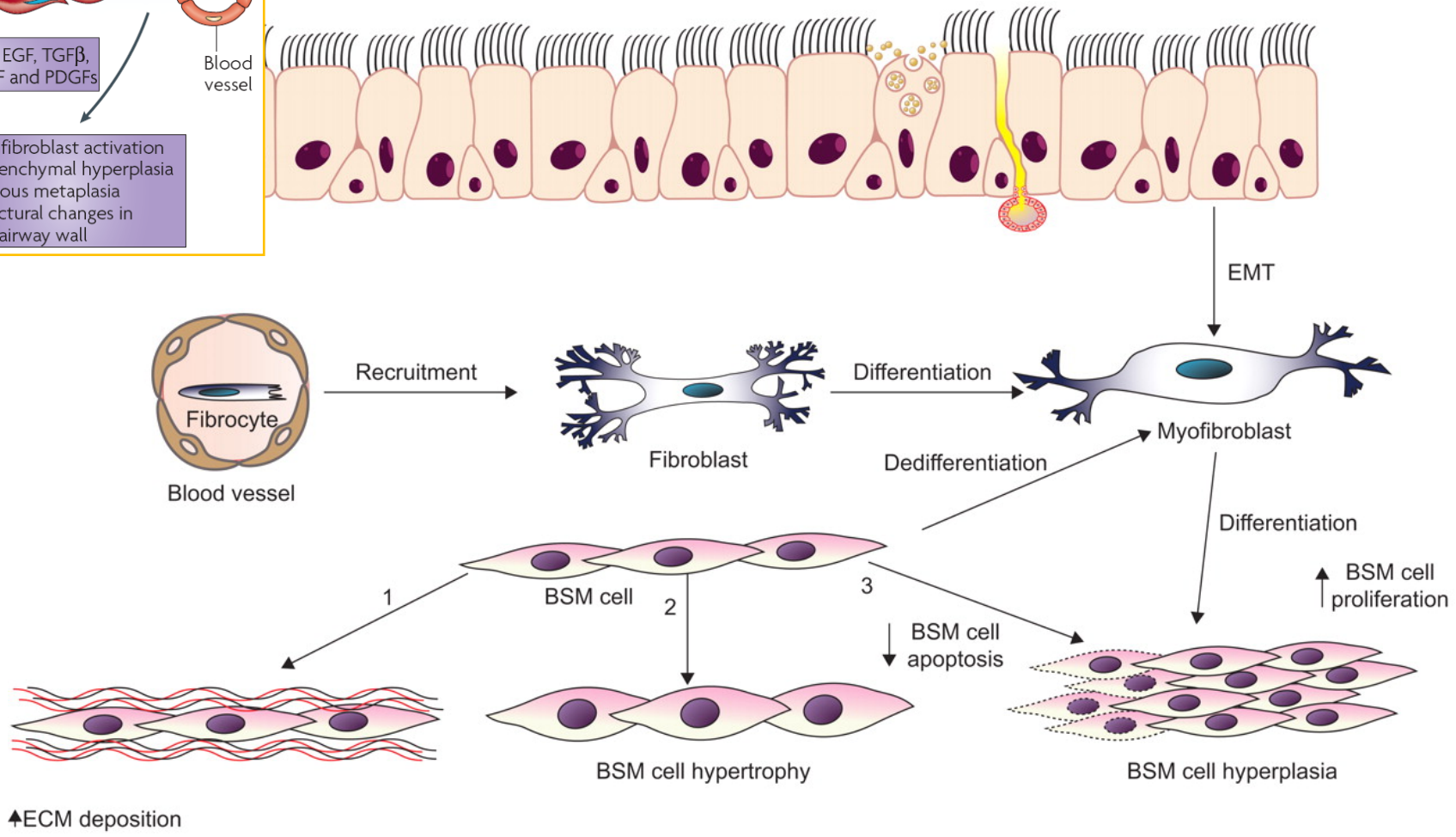


Illustration of the different components thought to contribute towards BHR. Changes include **(a)** reduced epithelium barrier function [19]; **(b)** airway wall remodelling (increased thickness) [17], increase in airway smooth-muscle function [18]; **(c)** increase in vascular reactivity [52]; **(d)** increased activity of inflammatory cells [20,21]; and **(e)** dysfunction of muscarinic M_2 receptors located on postganglionic parasympathetic fibre terminals [22]. It is likely that signals received from the different inputs are necessary for the full expression of BHR. Airway afferent nerves could act as a focal point linking the external environment to airway smooth muscle via the central nervous system (CNS). Recently, it has been demonstrated that the excitability of neurones within the nucleus tractus solitarius – a key site where sensory input is integrated and motor reflex responses initiated – is increased following antigen challenge in allergic monkeys. This supports a role for central sensitisation in BHR [86].

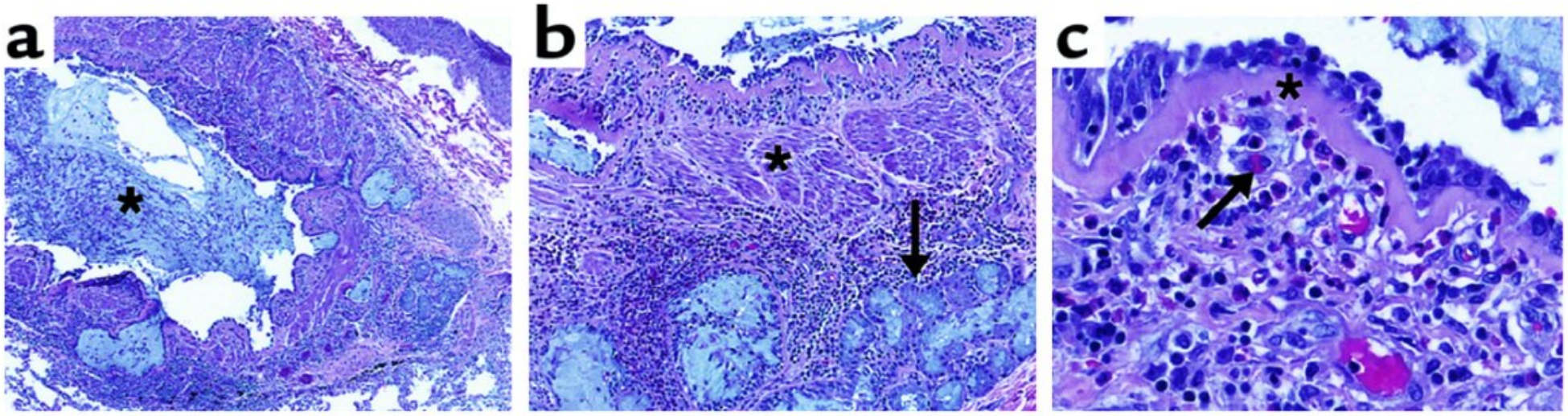
Current Opinion in Pharmacology 2002, 2:264–272

Remodelação brônquica (*"remodelling"*)





Remodelação brônquica *("remodelling")*



Inflamação via aérea
Rolhão de secreções

Hipertrofia e hiperplasia
do músculo liso
Hiperplasia glandular

Fibrose subepitelial
Infiltração eosinofílica

J Clin Invest. 1999; 104(8):1001–1006

Outros efeitos/mecanismos: Angiogénese, exposição dos nervos aferentes colinérgicos

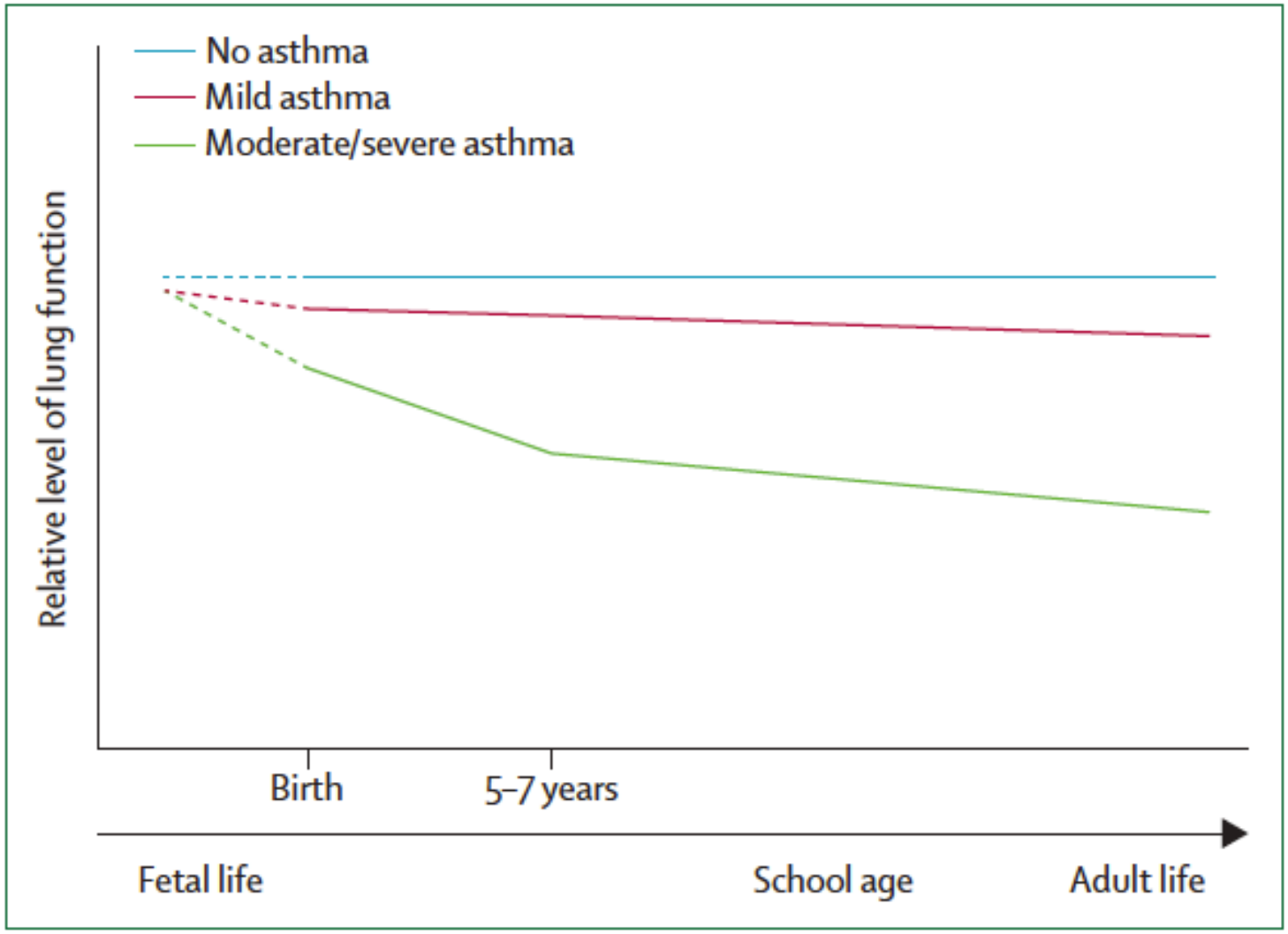


***Figure 1*: Changes in lung function during the course of mild and moderate asthma**

In mild disease, change in lung function is not substantially different from that in people without asthma. In more severe asthma, deficits have already been detected at birth, but most of the postnatal loss in lung function seems to occur during the preschool years.

Lancet 2013; 382: 1360–72

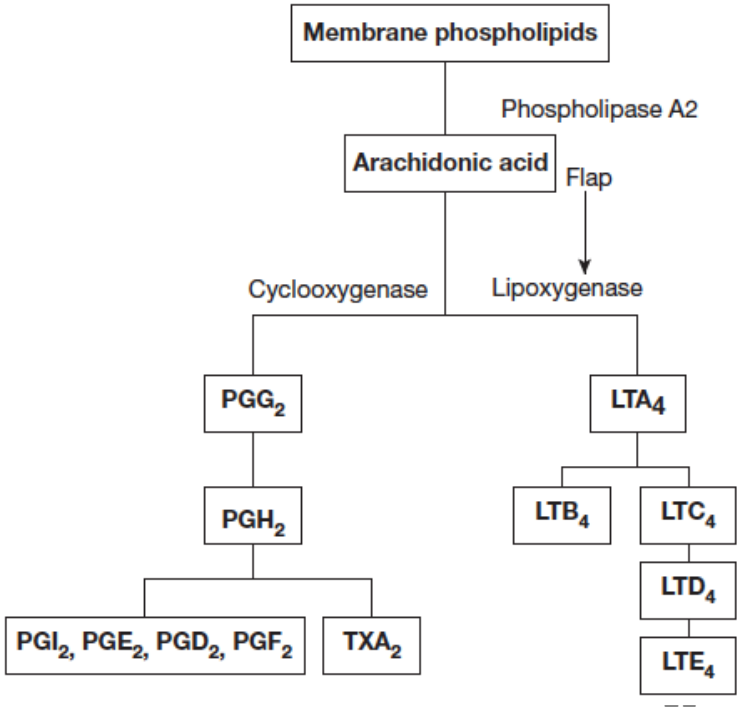
Considerações especiais

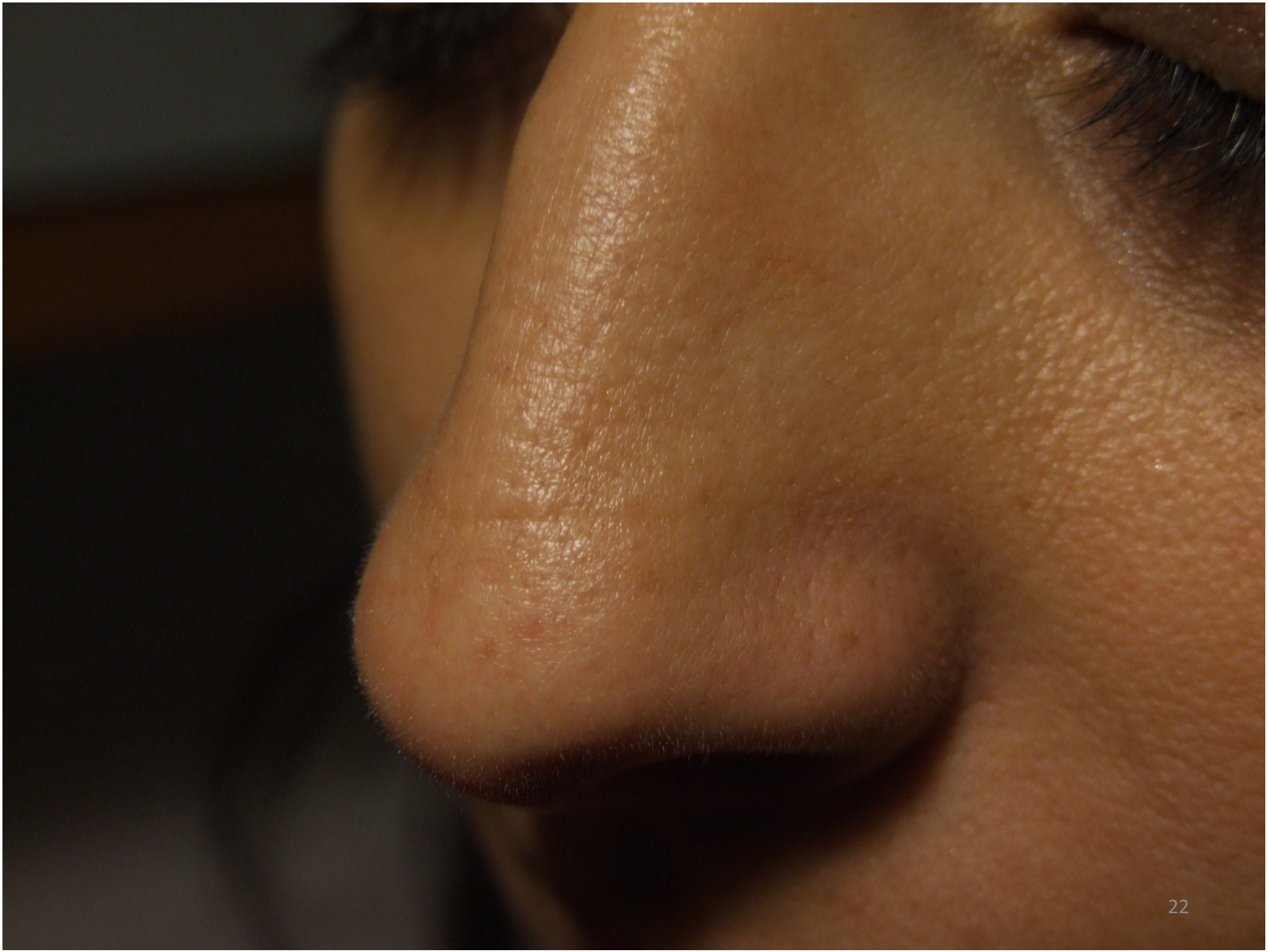
Asma induzida (exacerbada) pelo exercício

- Desenvolve-se 5-10 min após exercício (acontece em >50% dos asmáticos)
- Marcador de controlo insuficiente
- Fisiopatologia: permuta de calor, desidratação e reaquecimento das vias aéreas

Asma induzida (exacerbada) pela aspirina

- 5-30% asmáticos (prevalência aumenta com a gravidade)
- Asma, polipose nasal, sinusite, atopia
- Fisiopatologia: ↑ leucotrienos produz broncoconstrição, aumento de muco, aumento de permeabilidade vascular, quimioatracção; ↓ PGE_2, que tem efeitos broncodilatadores e anti-inflamatórios



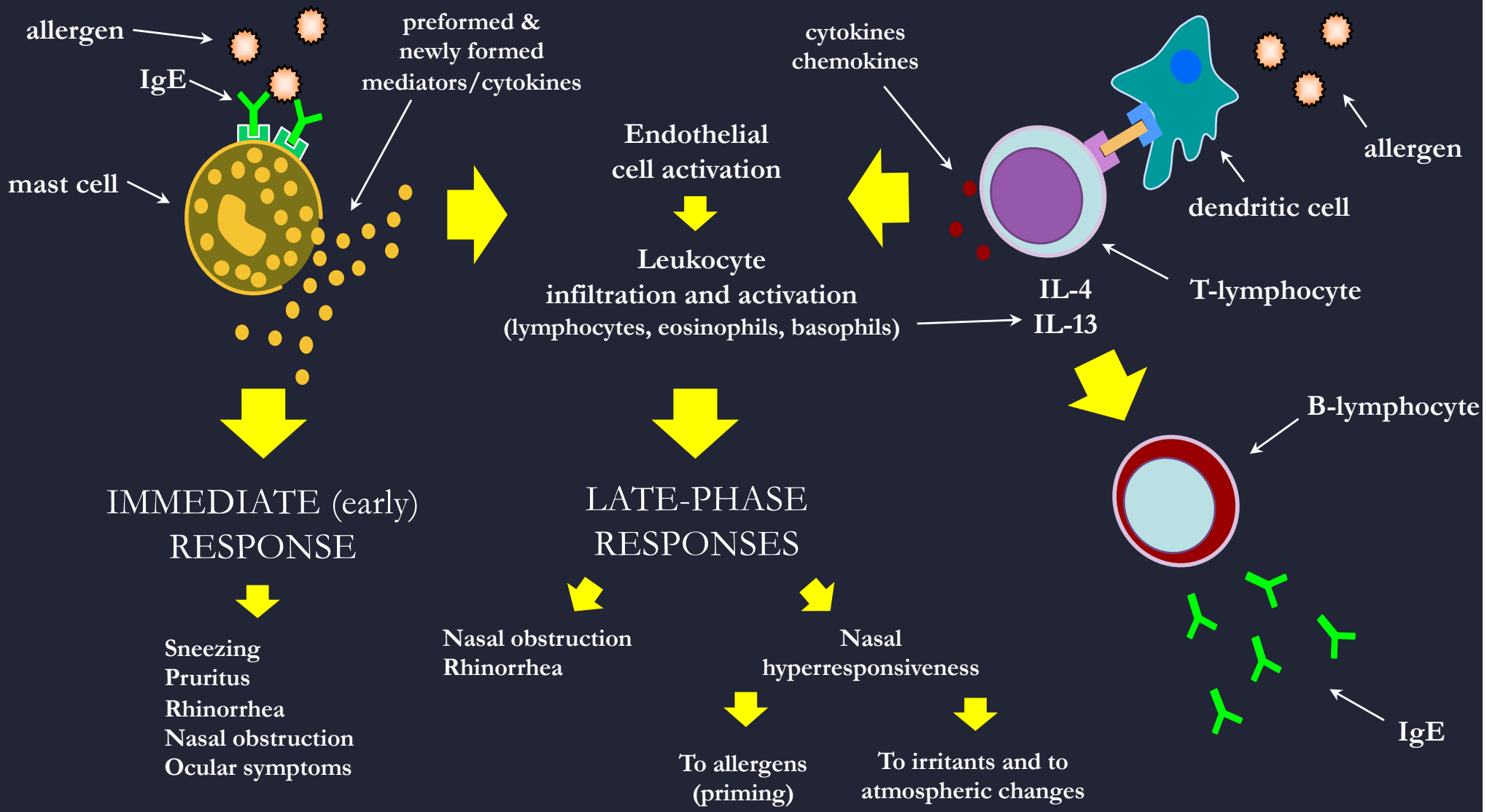


Rinite

Table – Classification of rhinitis[1,10,11]

Type	Subtype	Characteristics
Allergic rhinitis	Seasonal, perennial, or episodic	IgE to specific allergens produced; when allergen detected by mast cells, cytokine mediators of allergic symptoms released
Nonallergic rhinitis	Vasomotor	Triggered by irritants (perfumes, chlorine, cold air, exercise)
	Infectious	Consider chronic sinusitis as the cause or as a complicating factor in refractory rhinitis (obtain sinus CT scan)
	Hormonally induced	Nonallergic rhinitis in association with pregnancy or the menstrual cycle
	Gustatory	Profuse rhinorrhea associated with eating
	Granulomatous	Seen in granulomatous disorders such as Wegener granulomatosis, sarcoidosis, midline granuloma, and granulomatous infections
	Drug-induced	Causative agents include phosphodiesterase inhibitors, oral contraceptives, antihypertensives, aspirin, NSAIDs, and intranasal decongestants (rhinitis medicamentosa)
Occupational rhinitis		Can be allergic (exposure to a protein causing allergy in the workplace) or nonallergic (eg, irritant)

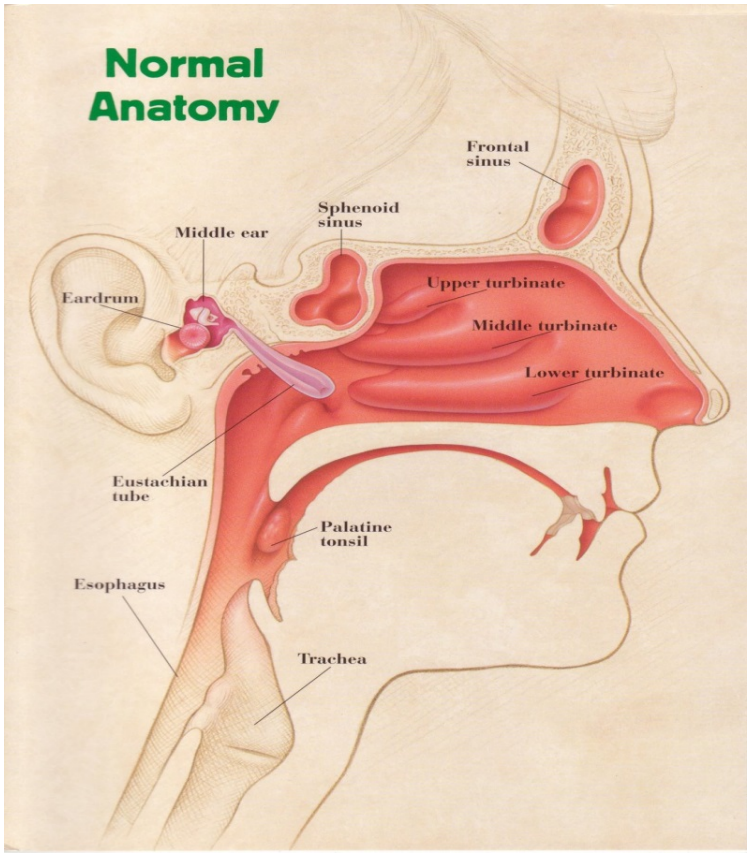
The nasal allergic response



Rinite e comorbilidades

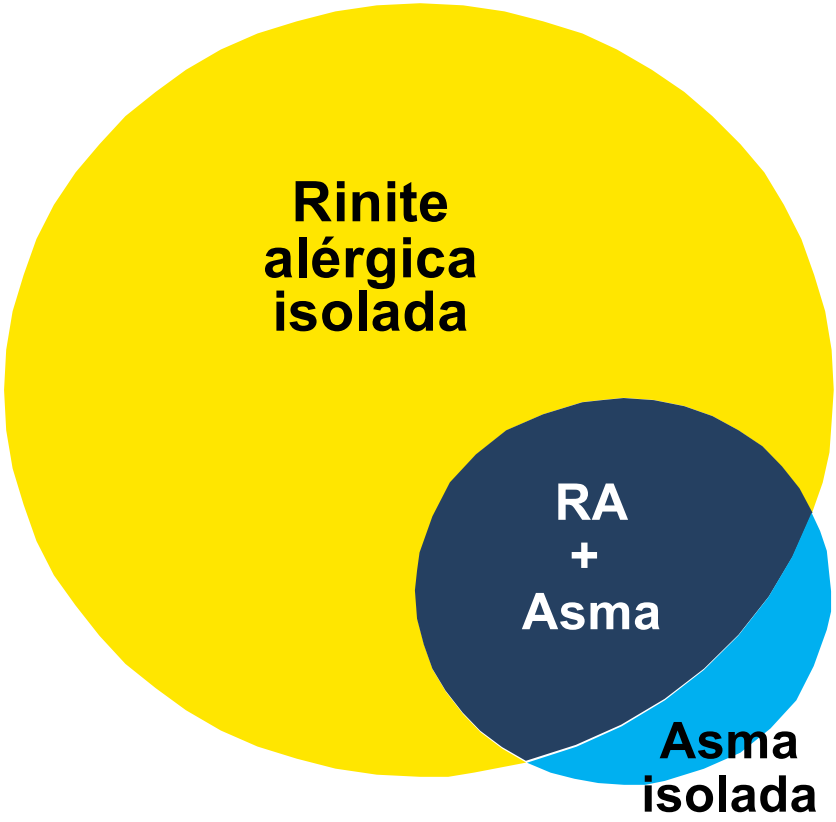
A rinite tem associadas comorbilidades significativas que estão, em parte, relacionadas com conexões com as fossas nasais:

- Asma
- Sinusite
- Conjuntivite
- Faringite
- Otite média
- Apneia do sono



Asma e rinite alérgica

80% dos doentes com asma têm rinite



Asma e rinite

- Manifestações distintas de um mesmo processo inflamatório das vias aéreas
- Rinite alérgica é um factor de risco para asma
- Exposição ao alérgenio no nariz conduz a hiperreatividade brônquica
- Grau de inflamação da asma correlaciona-se com o grau de inflamação nasal
- Tratamento da rinite permite redução da incidência e gravidade dos sintomas da asma