

## **Asma e seus aspectos fisiopatológicos: revisão integrativa da literatura**

**Asthma and its pathophysiological aspects: integrative literature review**

**Asma y sus aspectos fisiopatológicos: revisión integrativa de la literatura**

Recebido: 07/10/2022 | Revisado: 17/10/2022 | Aceitado: 18/10/2022 | Publicado: 24/10/2022

### **Fernando Antônio Ramos Schramm Neto**

ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-1375-7315>

Universidade Salvador, Brasil

E-mail: fernando78541@hotmail.com

### **Carolina Dourado de Faria**

ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-9881-0428>

Universidade Salvador, Brasil

E-mail: carolinain11@gmail.com

### **Lahyse de Oliveira e Oliveira**

ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-0285-5208>

Universidade Salvador, Brasil

E-mail: lahyseoliveira@gmail.com

### **Carlos Eduardo da Silva Barbosa**

ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-0409-4054>

Universidade do Grande Rio, Brasil

E-mail: cedsbzs@gmail.com

### **Beatriz Soares Garcia Rosa**

ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-7580-114X>

Médica graduada pela UniFTC, Brasil

E-mail: lubiasoares@hotmail.com

### **Giovanna Borba Oliveira**

ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-9669-9888>

Universidade de Rio Verde, Brasil

E-mail: giovannaborba20@gmail.com

### **Pedro Cavalcante Castro**

ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-8611-5938>

Universidade Salvador, Brasil

E-mail: peucastro16@outlook.com

### **Vitória Cosenza Fabel de Andrade**

ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-2322-3365>

Universidade Salvador, Brasil

E-mail: vitoriaafabel@gmail.com

### **Ilca Rosa Mendanha Cardoso**

ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-5998-5487>

Universidade de Rio Verde, Brasil

E-mail: ilcamendanha@outlook.com

### **Stéfany Fernandes da Costa**

ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-1203-8810>

Universidade de Rio Verde, Brasil

E-mail: stefanyfernan.costa@gmail.com

### **Resumo**

A asma constitui-se como uma enfermidade crônica, causada pelo contato com um alérgeno indutor de uma resposta inflamatória, que acomete parte do trato respiratório, em um indivíduo predisposto geneticamente. Apesar de seus conceitos serem bem conhecidos pela maioria da comunidade científica atual, a divulgação de novos estudos ocorre de maneira constante, o que contribui para a atualização da temática, ao passo em que ocorre o acréscimo de novas informações. Portanto, o objetivo deste trabalho foi revisar na literatura acerca das principais características da asma, destacando seus aspectos fisiopatológicos. Para isso, foi realizada uma revisão integrativa com uso de dados secundários, obtidos por meio das bases bibliográficas digitais PubMed, STM (Science Translational Medicine) e SciELO (Scientific Electronic Library Online), durante o período de setembro a outubro de 2022. Para a exposição dos resultados obtidos, foi construído o Quadro 1, que expõe, de forma resumida, os principais trabalhos usados para este estudo. Da mesma forma, o objetivo deste trabalho foi melhor aprofundado no tópico de “Discussão”, organizado com base nas fontes selecionadas. Dessa forma, as informações apresentadas por esta revisão podem ser levadas em consideração por futuros pesquisadores que desejem se atualizar acerca da temática da asma, com enfoque em seus aspectos fisiopatológicos.

**Palavras-chave:** Asma; Patologia; Atenção à saúde; Medicina.

### Abstract

Asthma is a chronic disease caused by contact with an allergen that induces an inflammatory response that affects part of the respiratory tract in a genetically predisposed individual. Although its concepts are well known by most of the current scientific community, the dissemination of new studies occurs constantly, which contributes to the updating of the theme, while the addition of new information occurs. Therefore, the objective of this study was to review the literature on the main characteristics of asthma, highlighting its pathophysiological aspects. For this, an integrative review was carried out using secondary data, obtained through the digital bibliographic databases PubMed, STM (Science Translational Medicine) and SciELO (Scientific Electronic Library Online), during the period from September to October 2022. exposition of the results obtained, Table 1 was constructed, which summarizes the main works used for this study. Likewise, the objective of this work was further explored in the topic of "Discussion", organized based on the selected sources. Thus, the information presented in this review can be taken into account by future researchers who wish to update themselves on the topic of asthma, focusing on its pathophysiological aspects.

**Keywords:** Asthma; Pathology; Delivery of health care; Medicine.

### Resumen

El asma es una enfermedad crónica causada por el contacto con un alérgeno que induce una respuesta inflamatoria que afecta parte del tracto respiratorio en un individuo genéticamente predispuesto. Aunque sus conceptos son bien conocidos por la mayor parte de la comunidad científica actual, la difusión de nuevos estudios ocurre constantemente, lo que contribuye a la actualización del tema, a la vez que se produce la incorporación de nuevas informaciones. Por tanto, el objetivo de este estudio fue revisar la literatura sobre las principales características del asma, destacando sus aspectos fisiopatológicos. Para ello, se realizó una revisión integradora utilizando datos secundarios, obtenidos a través de las bases de datos bibliográficas digitales PubMed, STM (Science Translational Medicine) y SciELO (Scientific Electronic Library Online), durante el periodo de septiembre a octubre de 2022. exposición de los resultados obtenidos, se construyó la Tabla 1, que resume los principales trabajos utilizados para este estudio. Asimismo, el objetivo de este trabajo fue profundizado en el tema "Discusión", organizado a partir de las fuentes seleccionadas. Así, la información presentada en esta revisión podrá ser tenida en cuenta por futuros investigadores que deseen actualizarse en el tema del asma, centrándose en sus aspectos fisiopatológicos.

**Palabras clave:** Asma; Patología; Atención a la salud; Medicina.

## 1. Introdução

A asma consiste em uma síndrome complexa de caráter globalizado, apresentando-se com diferentes fenótipos em adultos e crianças (O'Byrne et al., 2019). A Organização Mundial da Saúde (OMS) estima que cerca de 235 milhões de pessoas sofrem da enfermidade, sendo que a maioria é constituída pelo público infanto-juvenil (Campos, 2015). Na segunda metade do século XX, no ocidente, a asma foi a única doença crônica tratável que aumentou em prevalência e em número de internações (Serebrisky, & Wiznia, 2019). Em 2021, foram relatadas cerca de 250.000 mortes decorrentes de tal patologia (Mortimer et al., 2022).

A asma pode se apresentar sob múltiplas facetas clínicas, e, por isso, existem diversas classificações para esta síndrome, fato este que atua como obstáculo no processo diagnóstico e terapêutico, sendo muitas vezes subdiagnosticada, gerando agravos no âmbito da saúde pública (Campos, 2015). A classificação desta doença normalmente é feita levando-se em consideração: os fatores desencadeantes, a frequência de ocorrência e a intensidade do seu mecanismo de ação, além do tratamento destinado (Puranik et al., 2017). Contudo, o ideal seria que a classificação fosse elaborada com base nos mecanismos moleculares que levaram ao aparecimento da asma no indivíduo para apontar diretamente a causa da hiperresponsividade (McGregor et al., 2019).

A asma pode se manifestar em qualquer idade, sendo a fase mais comum durante o início da infância (Campos, 2015). Nos Estados Unidos, pelo menos 1 em cada 12 crianças em idade escolar e 1 em cada 20 adultos têm asma. Já no Brasil, esta doença é comum entre adolescentes (Pate et al., 2021; Puranik et al., 2017). A enfermidade em questão pode ser definida como uma resposta inflamatória das vias aéreas cuja causa ainda não é completamente elucidada (Nunes, Pereira, & Morais-Almeida, 2017). Como resultado irá ocorrer uma reação de hiperresponsividade em decorrência da liberação de uma série de mediadores químicos, os quais geram manifestações clínicas no indivíduo, como tosse, sibilos, dispneia e opressão torácica (Puranik et al., 2017; Sdoná et al., 2022).

As proteínas inflamatórias incluem citocinas, quimocinas, enzimas que produzem mediadores de defesa orgânica, receptores para tais substâncias e adesão de moléculas (Nunes et al., 2017). O aumento da expressão da maioria destas proteínas é resultado da intensificação no processo de transcrição genética, sendo que vários destes genes não são expressos em células normais em condições habituais (Tran et al., 2016).

Embora a obstrução ao fluxo aéreo possa ser reversível, em algumas condições mais graves, isso não se torna possível (Campos, 2015). As principais alterações anatomopatológicas incluem a presença de células inflamatórias nas vias aéreas, exsudação de plasma, edema, hipertrofia da musculatura lisa peribrônquica, tampões mucosos e desnudamento do epitélio brônquico (Nunes et al., 2017). Sendo assim, a lógica diz que seu tratamento deve antagonizar a resposta inflamatória, a partir da administração de corticosteróides ao paciente, por exemplo, já que estes medicamentos são considerados potentes e eficazes anti-inflamatórios (McGregor et al., 2019).

A alta prevalência da asma faz com que esta doença tenha importância significativa para a saúde pública. Dessa forma, informações acerca de seu mecanismo de ação e diagnóstico fazem-se relevantes e devem ser disseminados entre os profissionais da saúde e a população em geral (McGregor et al., 2019). No presente trabalho são apresentadas e discutidas as principais características da asma, com ênfase nos mecanismos referentes à sua fisiopatologia.

## 2. Metodologia

Trata-se de uma revisão integrativa de literatura. Um trabalho publicado por Toronto, e Remington (2020), responsável por oferecer o principal suporte metodológico para o desenvolvimento deste estudo, define as revisões integrativas como uma abordagem metodológica que proporciona a síntese de conhecimento e a incorporação da aplicabilidade de resultados de estudos significativos na prática, baseado em evidências científicas. A pergunta de investigação utilizada para nortear este trabalho foi “O que a literatura mais atual traz sobre os principais aspectos fisiopatológicos que caracterizam a asma?”.

Para nortear teoricamente esta revisão, foram realizadas buscas nas seguintes bases de dados bibliográficos: PubMed, STM (Science Translational Medicine) e SciELO (Scientific Electronic Library Online). O período de buscas ocorreu entre setembro e outubro de 2022, com a delimitação temporal estabelecida de 2015 à 2022, pois foram os anos de escolha para se obter estudos mais atualizados acerca da temática em questão.

As buscas foram realizadas utilizando-se os seguintes descritores: “Asthma”, “Pathophysiology”, “Epidemiology”. Para auxiliar na procura pelos estudos, os descritores citados anteriormente foram associados ao seguinte operador booleano: “AND”. Como critérios de inclusão, foram considerados: 1. Estudos em línguas inglesa, espanhola e portuguesa; 2. Trabalhos publicados durante o período temporal de 2015-2022; 3. Artigos originais e de revisão, e livros. Já como critérios de exclusão, levou-se em consideração: 1. Publicações fora do período temporal citado anteriormente; 2. Materiais audiovisuais e cartas ao editor; 3. Artigos que não estavam ajustados ao objetivo do presente estudo, ou que fugiam à temática proposta pelos autores. As triagens se iniciaram a partir da leitura dos títulos, excluindo-se duplicatas. Após isto foi feita uma leitura do resumo que cada um exibiu, excluindo aqueles que não se adequavam ao tema deste presente estudo. Por fim, visando-se garantir a qualidade e efetividade textuais, foi realizada a leitura completa dos artigos.

O tipo de análise realizada para se fazer a seleção dos materiais foi a do conteúdo dos estudos pesquisados. Para tal etapa, o principal suporte metodológico utilizado para os autores do presente trabalho, foi o artigo publicado por Passos et al. (2018), que retrata os principais aspectos relacionados com critérios de qualidade em periódicos científicos.

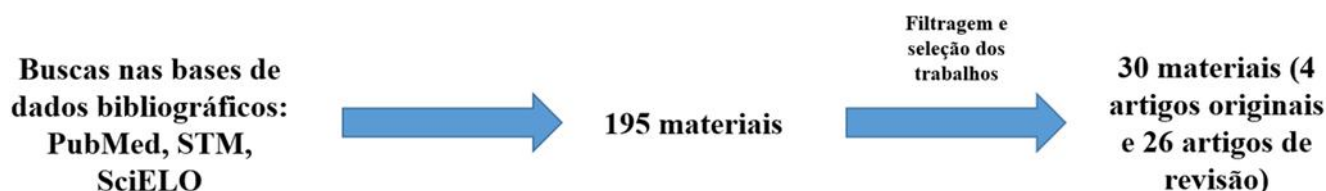
Por se tratar de um estudo que utiliza dados secundários, ou seja, informações de domínio público, o trabalho não foi submetido ao Comitê de Ética em Pesquisa (CEP), no entanto, reafirma-se a garantia dos preceitos éticos e legais relacionados às normas e diretrizes da Resolução do Conselho Nacional de Saúde (CNS) nº 466/2012, durante todo o processo de escrita do

presente trabalho.

### 3. Resultados

No total, foram encontrados 195 materiais após as buscas nas bases de dados bibliográficas citadas. Deste montante, apenas 30 estudos foram selecionados para servirem como fontes para o presente trabalho. No que diz respeito aos tipos de publicações utilizados para esta revisão, podem ser observados: 4 artigos originais e 26 artigos de revisão. A Figura 1 esquematiza todo o processo de seleção dos materiais a serem usados como fontes para este trabalho, conforme explicado anteriormente:

**Figura 1.** Seleção dos materiais usados como fontes para o presente trabalho.



Fonte: Autores (2022).

O Quadro 1, elaborado após concluída a busca nas bases de dados citadas, retrata um resumo de todos os principais trabalhos utilizados como fontes nesta revisão:

**Quadro 1.** Resumo dos principais artigos utilizados como fontes nesta revisão.

| Autores/ Ano  | Nome do Artigo   | Periódico   |
|---|--|---|
| Campos, H.S.<br>2015  | Asma grave   | Jornal Brasileiro de Medicina                               |
| Campos, H.S.<br>2018  | Asma e DPOC: duas faces de um mesmo dado?  | Arquivos de Asma, Alergia e Imunologia                      |
| Cardoso, T. D. A., Roncada, C., Silva, E. R. D., Pinto, L. A., Jones, M. H., Stein, R. T., & Pitrez, P. M.<br>2017        | Impacto da asma no Brasil: análise longitudinal de dados extraídos de um banco de dados governamental brasileiro | Jornal Brasileiro de Pneumologia                            |
| Castillo, J. R., Peters, S. P., & Busse, W. W.<br>2017  | Asthma exacerbations: pathogenesis, prevention, and treatment  | The Journal of Allergy and Clinical Immunology: In Practice |
| Conde, M. B.<br>2015  | As doenças respiratórias e a atenção primária à saúde  | Revista Educação em Saúde                                   |
| Costa, E., Melo, J. M. L., Aun, M. V., Bianchi Jr, P. F. G., Boechat, J. L., Wandalsen, G. F., ... & Serpa, F. S.<br>2015 | Guia para o manejo da asma grave   | Arquivos de Asma, Alergia e Imunologia                      |

|  |   |  |
|--|---|--|
| Côté, A., Godbout, K., & Boulet, L. P.<br>2020   | The management of severe asthma in 2020   | Biochemical Pharmacology                                   |
| Deenstra, D. D., van Helvoort, H. A., Djamin, R. S., van Zelst, C., in't Veen, J. C., Antons, J. C., ... & van't Hul, A. J.<br>2022      | Prevalence of hyperventilation in patients with asthma  | Journal of asthma  |
| Del Giacco, S. R., Bakirtas, A., Bel, E., Custovic, A., Diamant, Z., Hamelmann, E., ... & Bjermer, L.<br>2017                            | Allergy in severe asthma  | Allergy  |
| dos Santos, L. J., da Silva, S. J., Cordeiro, L. D. A., da Silva, K. C. L. A., de Oliveira Santos, M. P., & Ramos, J. R. B.<br>2020      | Aspectos clínicos de pacientes acometidos com asma brônquica  | Brazilian Journal of Health Review                         |
| dos Santos, T. L., da Costa Negrão, S. M., dos Santos, S. P., de Medeiros, R. E. G., & Vieira, S. R.<br>2022                             | Principais fatores desencadeadores da asma brônquica: revisão integrativa   | Revista Eletrônica Acervo Enfermagem                       |
| McGregor, M. C., Krings, J. G., Nair, P., & Castro, M.<br>2019   | Role of biologics in asthma   | American journal of respiratory and critical care medicine |
| Mion, O. D. G., Mello, J. F. D., Dutra, D. L., Andrade, N. A. D., Almeida, W. L. D. C., Anselmo-Lima, W. T., ... & Tamashiro, E.<br>2017 | Posicionamento da Academia Brasileira de Rinologia sobre o uso de anti-histamínicos, antileucotrienos e corticosteroides orais no tratamento de doenças inflamatórias nasossinusais | Brazilian Journal of Otorhinolaryngology                   |
| Monzó, M. T. A., Blecua, M. T. C., & Sansano, M. I. Ú.<br>2018   | Asma en la infancia (II): Tratamiento de la crisis de asma y educación en asma  | FMC-Formación Médica Continuada en Atención Primaria       |
| Mortimer, K., Reddel, H. K., Pitrez, P. M., & Bateman, E. D.<br>2022   | Asthma management in low and middle income countries: case for change   | European Respiratory Journal                               |
| Neto, H. J. C.<br>2018   | Crise aguda de asma em crianças na emergência: estamos seguindo as diretrizes?  | Arquivos de Asma, Alergia e Imunologia                     |
| Nunes, C., Pereira, A. M., & Morais-Almeida, M.<br>2017  | Asthma costs and social impact  | Asthma research and practice                               |
| O'Byrne, P., Fabbri, L. M., Pavord, I. D., Papi, A., Petruzzelli, S., & Lange, P.<br>2019  | Asthma progression and mortality: the role of inhaled corticosteroids   | European Respiratory Journal                               |
| Owora, A. H., Tepper, R. S., Ramsey, C. D., Chan-Yeung, M., Watson, W. T., & Becker, A. B.<br>2022                                       | Transitions between alternating childhood allergy sensitization and current asthma states: A retrospective cohort analysis  | Pediatric Allergy and Immunology                           |
| Papi, A., Blasi, F., Canonica, G. W., Morandi, L., Richeldi, L., & Rossi, A.<br>2020   | Treatment strategies for asthma: reshaping the concept of asthma management   | Allergy, Asthma & Clinical Immunology                      |
| Parthasarathi, A., Padukudru, S., Krishna, M. T., & Mahesh, P. A.<br>2022  | Clinical characterization of asthma with fungal sensitization in a South Indian paediatric cohort   | Clinical & Experimental Allergy                            |
| Passos, P. C. S. J., Passos, J. E., Caregnato, S. E., & da Silva, T. L. K.<br>2018   | Crerios de qualidade em periódicos científicos  | Informação & Sociedade: Estudos                            |

|  |   |  |
|--|---|--|
| Pate, C. A., Zahran, H. S., Qin, X., Johnson, C., Hummelman, E., & Malilay, J.<br>2021   | Asthma Surveillance—United States, 2006–2018  | MMWR Surveillance Summaries                                |
| Pereira, A. A., Pollard, S. L., Locke, R., Romero, K., Lima, J. J., Hansel, N. N., ... & GASP Study Investigators<br>2018                | Association between exhaled carbon monoxide and asthma outcomes in Peruvian children                        | Respiratory Medicine                                       |
| Pijnenburg, M. W., Baraldi, E., Brand, P. L., Carlsen, K. H., Eber, E., Frischer, T., ... & Carlsen, K. C. L.<br>2015                    | Monitoring asthma in children   | European Respiratory Journal                               |
| Pizzichini, M. M. M., Carvalho-Pinto, R. M. D., Cañado, J. E. D., Rubin, A. S., Cerci Neto, A., Cardoso, A. P., ... & Cukier, A.<br>2020 | Recomendações para o manejo da asma da Sociedade Brasileira de Pneumologia e Tisiologia-2020                | Jornal brasileiro de pneumologia                           |
| Price, D., Bjermer, L., Bergin, D. A., & Martinez, R.<br>2017  | Asthma referrals: a key component of asthma management that needs to be addressed                           | Journal of asthma and allergy                              |
| Puranik, S., Forno, E., Bush, A., & Celedón, J. C.<br>2017   | Predicting severe asthma exacerbations in children  | American journal of respiratory and critical care medicine |
| Rodrigues, A. S., Sobrinho, L. A., Ferreira, B. D., Mota, S. M., Cardoso, I. C., Rahal, M. R., ... & Miura, F. K.<br>2021                | Abordagem geral da asma: uma revisão narrativa  | Revista Eletrônica Acervo Médico                           |
| Sdon, E., Ekström, S., Andersson, N., Håkansson, N., Wolk, A., Westman, M., ... & Bergström, A.<br>2022                                  | Dietary fibre in relation to asthma, allergic rhinitis and sensitization from childhood up to adulthood     | Clinical and translational allergy                         |
| Serebrisky, D., & Wiznia, A.<br>2019   | Pediatric asthma: a global epidemic   | Annals of global Health                                    |
| Souza-Machado, A.<br>2016  | Asma: um breve histórico de uma doença negligenciada no Brasil  | Revista de Ciências Médicas e Biológicas                   |
| Toronto, C. E., & Remington, R.<br>2020  | A step-by-step guide to conducting an integrative review  | Cham, Switserland: Springer International Publishing       |
| Tran, T. N., Zeiger, R. S., Peters, S. P., Colice, G., Newbold, P., Goldman, M., & Chipps, B. E.<br>2016                                 | Overlap of atopic, eosinophilic, and TH2-high asthma phenotypes in a general population with current asthma | Annals of Allergy, Asthma & Immunology                     |

Fonte: Autores (2022).

## 4. Discussão

### 4.1 Sistemas classificatórios da asma

#### 4.1.1 Quanto à gravidade do paciente

Para haver o entendimento acerca dos principais mecanismos que norteiam a fisiopatologia da asma, é necessário compreender antes, as suas diferentes formas de classificação, podendo associá-las ao seu manejo, que será abordado mais a frente. A primeira forma de classificação da asma é de acordo com a gravidade do paciente, isto é, a partir da análise da frequência e intensidade de sinais e sintomas (Pate et al., 2021). Outros parâmetros utilizados para contribuir nesta classificação são a tolerância ao exercício físico, o uso anual de terapêuticos, despertares noturnos, avaliação da função

pulmonar, dentre outros (Price et al., 2017). É importante que o enfermo seja devidamente classificado para que receba o tratamento e controle necessário no menor prazo possível e para que o mesmo possa ser monitorado quanto a evolução ou regressão da doença (Price et al., 2017; Rodrigues et al., 2021; Conde et al., 2015; Pizzichini et al., 2020). A Tabela 1 apresenta, de forma resumida, a classificação da asma quanto à gravidade do paciente:

**Tabela 1.** Classificação da asma quanto à gravidade do paciente.

| MANIFESTAÇÕES CLÍNICAS SINTOMAS                        | GRAVIDADE(*)                        |                                    |                                    |                                     |
|--|-------------------------------------|------------------------------------|------------------------------------|-------------------------------------|
|  | INTERMITENTE                        | PERSISTENTE LEVE                   | PERSISTENTE MODERADO               | PERSISTENTE GRAVE                   |
| DESPERTARES NOTURNOS                                   | Duas vezes por semana ou menos.     | Entre 3 e 4 vezes por mês.         | Mais de uma vez por semana.        | Quase diários.                      |
| NECESSIDADE DE AGONISTA BETA 2 ADRENÉRGICO PARA ALÍVIO | Duas vezes por semana ou menos.     | Menos de duas vezes por semana.    | Diário.                            | Diário.                             |
| LIMITAÇÃO DE ATIVIDADES EXARCEBAÇÕES                   | Nenhuma.                            | Presente nas exacerbações.         | Presente nas exacerbações.         | Contínua.                           |
| EF1 OU PFE   | Uma ou nenhuma exacerbação por ano. | Duas ou mais exacerbações por ano. | Duas ou mais exacerbações por ano. | Duas ou mais exacerbações por ano.  |
| VARIAÇÃO VEF1 OU PFE                                   | Igual ou maior que 80% previsto.    | Igual ou maior que 80% previsto.   | 60%-80% do previsto.               | Igual ou menor que 60% do previsto. |
|  | Menor que 20%.                      | Menor que 20%-30%.                 | Maior que 30%.                     | Maior que 30%.                      |

(\*) Classificar pelo critério de maior gravidade. Fonte: Autores (2022).

#### 4.1.2 Quanto ao nível de controle da asma

Outra forma de classificação da asma é quanto ao seu nível de controle (Pizzichini et al., 2020). Essa classificação engloba os itens: controlada, parcialmente controlada e não controlada (dos Santos et al., 2020). A avaliação consiste na análise das manifestações clínicas do paciente referentes às últimas quatro semanas (Pizzichini et al., 2020; dos Santos et al., 2020; dos Santos et al., 2022). O Quadro 2 mostra um resumo desta forma de classificação da asma:

**Quadro 2.** Classificação da asma quanto ao nível de controle.

| <b>AVALIAÇÃO DO CONTROLE CLÍNICO ATUAL<br/>(DAS ÚLTIMAS QUATRO SEMANAS)</b> |  |   |   |
|---|--|---|---|
| <b>PARÂMETROS</b>   | <b>ASMA CONTROLADA<br/>(TODOS OS<br/>PARÂMETROS<br/>ABAIXO).</b> | <b>ASMA<br/>PARCIALMENTE<br/>CONTROLADA (UM<br/>OU DOIS DOS<br/>PARÂMETROS<br/>ABAIXO).</b> | <b>ASMA NÃO<br/>CONTROLADA (TRÊS<br/>OU MAIS<br/>PARÂMETROS DA<br/>ASMA<br/>PARCIALMENTE<br/>CONTROLADA).</b> |
| <b>SINTOMAS DIÚRNOS</b>   | Entre nenhuma e duas vezes por semana.                           | Três ou mais vezes por semana.  |   |
| <b>LIMITAÇÃO DE ATIVIDADES</b>  | Nenhuma.   | Qualquer.   |   |
| <b>DESPERTARES NOTURNOS</b>   | Nenhuma.   | Qualquer.   |   |
| <b>NECESSIDADE DE MEDICAÇÃO DE ALÍVIO</b>                                   | Entre nenhuma e duas vezes por semana.                           | Três ou mais vezes por semana.  |   |
| <b>FUNÇÃO PULMONAR (PFE OU VEF1)</b>  | Normal.  | Menor que 80% do predito ou menor prévio.   |   |

Fonte: Autores (2022).

#### 4.2 Visão geral acerca do mecanismo inflamatório da asma

A asma possui uma série de fatores envolvidos no seu mecanismo inflamatório, tais como acontecimentos externos (ambientais), internos e até ocupacionais, havendo um complexo sistema de interação entre células inflamatórias e suas citocinas, na resposta oferecida pelo corpo ao estímulo (dos Santos et al., 2022). Os principais fatores externos relacionados ao desenvolvimento de asma são as partículas de resposta alérgica inaláveis, que podem ser oriundas do próprio corpo, bem como do ambiente exterior (fezes de ácaros domésticos, partículas fúngicas, substâncias expelidas por insetos, como baratas e animais domésticos, como gatos, além de pólenes) e dos vírus respiratórios (dos Santos et al., 2022; Souza-Machado, 2016). Partículas ambientais como a fumaça de cigarro, gases e poluentes particulados em suspensão no ar, bem como as moléculas provenientes da combustão do óleo diesel, também parecem atuar induzindo a resposta de hipersensibilidade aos alérgenos e da hiperresponsividade brônquica em indivíduos predispostos (Souza-Machado, 2016).

Pesquisas têm indicado que o papel dos genes na manifestação da asma pode ser significativo, pois embora a importância de um único gene na predisposição de um indivíduo a ter asma seja muito pouco provável, a interação entre uma série de genes modificados e a exposição ao ambiente externo, é responsável pela geração de diferentes fenótipos para a mesma enfermidade (Castillo et al., 2017). Essa heterogeneidade fenotípica da asma pode se manifestar de diferentes maneiras, a depender do total de genes afetados e dos hábitos de vida do paciente, além de poder vir associada a diversos fatores que atuam como “fenótipos intermediários”, como atopia, hiperresponsividade brônquica, níveis séricos de IgE, dermatite atópica, dentre outros (dos Santos et al., 2022). Todos esses fatores colaboram para uma maior dificuldade na caracterização do papel específico de genes isolados no desenvolvimento da doença (McGregor et al., 2019).

Estudos realizados nos últimos anos contabilizaram a existência de mais de 30 genes relacionados a diferentes manifestações fenotípicas da asma, com os mesmos sendo divididos em 3 grandes grupos: (a) associados a imunidade inata e imunoregulação; (b) associados a atopia, diferenciação Th2 e suas funções; (c) associados a biologia epitelial e imunidade das



mucosas (Del Giacco et al., 2017). Somado a isso, existem características inatas ao indivíduo, que atuam como fatores determinantes na manifestação da asma (Mion et al., 2017). Sexo e obesidade são alguns dos exemplos, pois estudos indicam que a asma é cerca de 2 vezes mais prevalente em meninos comparados a meninas de mesma idade, assim como em quem tem massa corporal maior, que pode ser atestada por meio do cálculo do Índice de Massa Corporal (IMC) (Campos, 2015).

O termo citocina se refere a mediadores químicos liberados durante um processo inflamatório (Del Giacco et al., 2017). Sob a ótica do mecanismo de ação ocorrente na asma, as citocinas participantes podem ser divididas através do seguinte agrupamento (McGregor et al., 2019; Owora et al., 2022):

- a) Linfocinas: IL-2, IL-3, IL-4, IL-5, IL-13, IL-15, IL-16, IL-17;
- b) Citocinas pró-inflamatórias: IL-1, TNF, IL-6, IL-11, GM-CSF, SCF;
- c) Citocinas anti-inflamatórias: IL-10, IL-1ra, IFN- $\gamma$ , IL-12, IL-18;
- d) Citocinas quimotáticas (quimocinas): RANTES, MCP-1, MCP-2, MCP-3, MCP-4, MCP-5, MIP-1 $\alpha$ , eotaxina, IL-8;
- e) Fatores de crescimento: PDGF, TGF- $\beta$ , FGF, EGF, IGF.

O mecanismo de ação da asma consiste na inalação de partículas alérgicas externas, por um indivíduo que seja geneticamente predisposto a desenvolver a resposta exacerbada (Campos, 2015). Como consequência, há liberação de citocinas e quimiocinas, pelo epitélio respiratório, após a apresentação da amostra externa pela célula apresentadora de antígeno (APC) (Souza-Machado, 2016; Campos, 2015; Deenstra et al., 2022). As células APCs, principalmente as dendríticas, participam tanto do mecanismo de sensibilização primário como secundário (Deenstra et al., 2022). Durante a resposta primária, as células dendríticas são atraídas por quimiocinas indutoras da resposta inflamatória MIP-3 $\alpha$  (macrophage inflammatory protein) até os tecidos, onde capturam os antígenos (Campos, 2015).

Após a captação e o reconhecimento, ocorre um processo de sinalização interna que induz o amadurecimento das células dendríticas, as quais migram até os vasos linfáticos de regiões específicas, se tornando responsivas às células de revestimento sinusoidal expressas no endotélio do vaso linfático aferente, e a MIP-3 $\beta$ , na região organizadora de células T dos linfonodos (Deenstra et al., 2022; Campos, 2015). Nestas regiões ocorrem também o agrupamento das células dendríticas, as quais irão expressar continuamente moléculas do complexo principal de histocompatibilidade MHC classe II, e moléculas co-estimuladoras (dos Santos et al., 2022; Campos, 2015; Pijnenburg et al., 2015).

Com isso, as células dendríticas irão atrair e interagir com células T “naives” (que ainda não tiveram contato com partículas de antígenos) para induzir uma resposta imune primária, gerando células TH2 efectoras e células T reguladoras que controlam a síntese de anticorpos IgE pelos linfócitos B (Pijnenburg et al., 2015). As células TH2 efectoras, por sua vez, migrarão via vasos linfáticos eferentes para recirculação na corrente sanguínea (Campos, 2015). Caso entrem em contato de maneira súbita ou contínua com o alérgeno, os linfócitos TH2 migrarão até os locais de inflamação e serão estimulados pelas APCs locais, em especial as dendríticas, que apresentam a IgE via receptor Fc $\epsilon$ RI, para gerar inflamação eosinofílica das vias aéreas, hiperplasia de células caliciformes e hiperresponsividade brônquica (Neto, 2018). As células dendríticas produzem monocyte derived chemokine (MDC) e thymus and activation regulated chemokine (TARC) que são quimiotáticos para as células TH2 (Mion et al., 2017).

#### **4.3 Aspectos fisiopatológicos da asma**

Com base nos conceitos abordados anteriormente acerca do mecanismo inflamatório, pode-se entender como ocorre o processo fisiopatológico resultante da interação dos componentes citados. A liberação de mediadores químicos irá induzir

consequências à superfície do epitélio, tais como lesão e perda da integridade, alterações do controle neural autonômico simpático e parassimpático, anormalidades no tônus da musculatura, mudanças na permeabilidade vascular, estágio de hipersecreção de muco e hiper-reatividade brônquica (Souza-Machado, 2016; Pereira et al., 2018).

Como resultado direto desta resposta inflamatória crônica, células do próprio epitélio e miofibroblastos iniciam sua proliferação e permitem a deposição intersticial de colágeno e proteoglicanos na lâmina reticular da membrana basal, o que pode justificar o espessamento ocorrente nesta parede e as lesões irreversíveis que surgem em pacientes portadores de asma em condições crônicas (Pereira et al., 2018). Outras alterações estão incluídas, como hipertrofia e hiperplasia das células musculares lisas, aumento da proliferação das células caliciformes e multiplicação da produção de muco, aumento dos vasos sanguíneos localizados na região submucosa e desregulação na deposição e armazenamento de materiais nas camadas (Price et al., 2017). Tais fatores exercem papel fundamental no surgimento do remodelamento asmático das vias aéreas, com lesões irreversíveis e obstrução brônquica permanente (Souza-Machado, 2016; Campos, 2018).

Tanto em adultos como em crianças, infecções virais do trato respiratório alto ou baixo são os principais fatores desencadeantes de crises asmáticas (Campos, 2018). Os vírus possuem a capacidade de aumentar o estado de hiperresponsividade brônquica e induzir aumento da liberação de mediadores químicos, bem como a liberação de neuropeptídeos pelas fibras nervosas específicas contidas no tecido respiratório (Souza-Machado, 2016). Vale destacar a maior suscetibilidade de um indivíduo atópico em contrair infecções virais (Souza-Machado, 2016; Campos, 2018).

Em razão de estudos desenvolvidos ao longo dos últimos anos, alterações da constituição anatômica geradas pelo avanço da patologia, que antes só eram identificadas em casos mais graves de asma brônquica, já conseguem ser vistas em formas mais leves da doença (Pate et al., 2021). Há um predomínio, em qualquer indivíduo portador de asma, mesmo antes do surgimento dos sintomas, da fibrose na camada submucosa (Rodrigues et al., 2021). Associado a isto, estão alterações na hipertrofia das células da musculatura lisa, gerando inchaço do tubo respiratório, e promovendo o remodelamento do tecido brônquico (Souza-Machado, 2016; Pereira et al., 2018).

O avanço da resposta inflamatória promove destacamento da camada de células epiteliais do tecido brônquico, gerando exposição das fibras nervosas ao ambiente externo, e conseqüentemente aos materiais alérgenos, moléculas inflamatórias e substâncias redutoras da função nervosa (Campos, 2018). Nas situações onde ocorre morte por asma brônquica, são perceptíveis aumento da presença de muco com eosinófilos na luz brônquica, cristais de Charcot-Layden (conjuntos de proteínas catiônicas eosinofílicas), espirais de Curchmann (agrupamentos eosinofílicos), lesões epiteliais extensas, e intenso infiltrado de linfócitos e eosinófilos na camada submucosa, além de excessivo aumento das células da musculatura lisa brônquica, de glândulas da camada submucosa e fibrose acompanhada de espessamento subepitelial, ou seja, o remodelamento da camada celular brônquica (Pereira et al., 2018).

#### **4.4 Achados clínicos e manejo**

Após entendido os principais mecanismos envolvidos com a fisiopatologia da asma, se faz de grande importância o conhecimento acerca dos achados clínicos esperados para pacientes portadores de tal enfermidade, bem como de como os profissionais de saúde podem prosseguir com esses casos. Os sintomas mais comuns nos pacientes asmáticos correspondem à tosse seca crônica, cansaço aos esforços, como, por exemplo, durante exercícios físicos, chiado e aperto no peito e dispnéia (Souza-Machado, 2016). Geralmente, ocorre piora dos sintomas nas primeiras horas do dia e à noite (Castillo, Peters, & Busse, 2017). Além disso, fatores ambientais como a poluição, variação sazonal, poeira, exposição a ácaros, infecção viral, dentre outros, podem causar agravamento da doença (Souza-Machado, 2016; Parthasarathi et al., 2022).

O diagnóstico da asma, assim como grande parte das doenças pulmonares, é realizado com base na avaliação do médico, isto é, a partir da identificação de critérios clínicos durante a anamnese e o exame físico (Pereira et al., 2018). Durante

este primeiro, o médico recolhe informações do paciente acerca dos seus sintomas e a frequência com que aparecem ou pioram, se o paciente faz uso de medicamentos, além de questionar sobre o histórico familiar, que possui grande relevância, já que pacientes asmáticos tendem a ser atópicos, ou, possuir familiares atópicos (Souza-Machado, 2016). No histórico familiar também existe destaque para o excesso de peso, que tende a causar processos inflamatórios (Pijnenburg et al., 2015). A ocupação e hábitos de vida deste paciente também têm grande contribuição no diagnóstico do enfermo, e devem ser relatados durante a anamnese, uma vez que a exposição a alérgenos, irritantes inalatórios, fumaça, poeira, mofo, dentre outros, podem ser parâmetros desencadeadores de crises (Souza-Machado, 2016).

Ao exame físico, são observados frêmito tóraco-vocal diminuído à palpação, som timpânico à percussão, presença de sibilos expiratórios à ausculta, hiperexpansão pulmonar, tiragem intercostal, taquipneia, dentre outros (Pate et al., 2021). É importante salientar que o exame físico do paciente pode estar inalterado durante períodos intercrises, mas isso não exclui o diagnóstico de asma (Rodrigues et al., 2021; Pizzichini et al., 2020; dos Santos, 2020). Até os cinco anos de idade o diagnóstico da asma é realizado através da anamnese e exame físico do paciente, considerando a existência de fatores de risco para esta patologia (Campos, 2015). Acima desta faixa etária, outros exames complementares, principalmente a espirometria e pico de fluxo expiratório, são utilizados para contribuir na confirmação diagnóstica (Monzó et al., 2018; Castillo et al., 2017).

A espirometria é um exame extremamente relevante e deve ser feito em pacientes asmáticos, não só para confirmar diagnóstico, mas também para monitorar a gravidade da doença e resposta ao tratamento (Souza-Machado, 2016). Neste exame, a limitação e intensidade de limitação ao fluxo aéreo são demonstrados, respectivamente, pela diminuição dos valores previstos da relação VEF1 /CVF (menor que 80%), e, do percentual do VEF1 (Monzó et al., 2018). A reversibilidade da crise, seja esta parcial ou completa, é observada após uso de um broncodilatador de curta ação (dos Santos, 2022; Pizzichini et al., 2020; Côté et al., 2020; Nunes et al., 2017).

O VEF1 pós-broncodilatador é um bom parâmetro para avaliar a progressão da doença, isto é, alterações da função pulmonar a longo prazo (Nunes, Pereira, & Morais-Almeida, 2017; Neto, 2018). Sua resposta é indicativa de asma quando: o VEF1 aumenta, pelo menos: 200 mL e 12% de seu valor pré-broncodilatador ou 200 mL de seu valor antes do broncodilatador e 7% do valor previsto (Nunes et al., 2017; Campos, 2018). É importante ressaltar que uma espirometria normal não exclui o diagnóstico de asma, visto que pacientes controlados não costumam apresentar anormalidades ao exame antes do uso de broncodilatador (Côté et al., 2020). Portanto, é necessário repetir o exame, após uso de broncodilatador, para observar a resposta do paciente (Pizzichini et al., 2020; Campos, 2018).

Outro exame complementar é a medida do pico de fluxo expiratório (PFE), o qual serve para monitorar a obstrução e detectar precocemente as crises, já que é influenciada pela capacidade do paciente realizar esforço expiratório (Nunes, Pereira, & Morais-Almeida, 2017). A desvantagem desse exame é que nem sempre um valor reduzido será indicativo de obstrução das vias aéreas inferiores (Campos, 2018). O valor da PFE pode estar alterado por problemas da própria musculatura do paciente, por exemplo, ou até mesmo por esforço inadequado (Monó et al., 2018). As vantagens consistem no fato do instrumento ser portátil, de baixo custo e fácil utilização (Castillo et al., 2017; Neto, 2018).

Concretizado o diagnóstico, deve ser imediatamente iniciado o tratamento do paciente, que consiste em melhorar a sua qualidade de vida, a partir do controle sintomatológico e melhora da função pulmonar, além de prevenir a remodelação tissular nos pulmões e limitação crônica do fluxo aéreo (Campos, 2018). É preciso haver educação do paciente para que este entenda melhor os fatores desencadeantes e agravantes da sua patologia, de forma a evitá-los, e para que aprenda as medidas necessárias a serem tomadas durante uma crise (Rodrigues et al., 2021; Neto, 2018).

O ajuste medicamentoso para o tratamento da asma deve ser realizado a partir da análise da gravidade do paciente, e, a partir disso, delimitar o uso das doses necessárias para o controle da doença (Neto, 2018). Na asma persistente, são utilizados medicamentos anti-inflamatórios, principalmente da classe dos corticosteroides inalatórios, a fim de desobstruir as vias aéreas,

promover redução sintomatológica e melhora da função pulmonar (Campos, 2018). Os corticoesteroides, por vezes, podem ser prescritos associados a um broncodilatador, de acordo com a necessidade de cada paciente (Rodrigues et al., 2021). Já na asma intermitente, geralmente são prescritos medicamentos de efeito imediato, ou seja, para serem utilizados em período de crise, como os broncodilatadores de curta ação, já que a função pulmonar deste paciente está quase que totalmente preservada, não sendo necessário a utilização de corticoesteroides (Pizzichini et al., 2020; Campos, 2018).

## 5. Considerações Finais

Os dados da literatura apontam que a fisiopatologia da asma consiste em um processo inflamatório crônico, que gera como resultado um estado de hiperreatividade brônquica, causada por citocinas inflamatórias presentes na reação imunológica do corpo do indivíduo que entra em contato com um alérgeno (Campos, 2015). Embora a obstrução ao fluxo aéreo normalmente seja reversível, ela pode tornar-se irreversível, gerando quadros mais graves e de pior prognóstico (Conde, 2015). Levando em consideração que a asma é uma doença passível de tratamento, a prevalência e a mortalidade relacionadas a esta enfermidade ainda é preocupante. Além disso, a quantidade de hospitalizações, medicamentos necessários para o tratamento, dentre outros parâmetros, que acompanham aqueles afetados pela doença, certamente resultam em custos significativos para a sociedade.

Este estudo contribui de forma direta para a comunidade científica, ao passo em que realiza uma revisão integrativa dos dados bibliográficos presentes nas literaturas mais atualizadas acerca da temática da asma, dando destaque aos seus aspectos fisiopatológicos. Faz-se necessário que as informações aqui apresentadas sirvam de base para o estabelecimento de medidas públicas efetivas por parte dos órgãos governamentais a níveis federal, estadual e municipal, com o intuito de se oferecer melhorias à cobertura terapêutica exercida sobre tal patologia, que como citado anteriormente, foi a responsável por gerar cerca de 250.000 óbitos no ano de 2021 no mundo (Mortimer et al., 2022).

Dentre as limitações encontradas ao se realizar este estudo, podem ser citadas as dificuldades em se lidar com os trabalhos duplicados em diferentes fontes bibliográficas, durante a realização das buscas por dados, e a baixa quantidade de livros encontrados acerca de tal temática, publicados durante o período citado de 2015-2022, que se encaixavam no objetivo deste trabalho. Para pesquisadores futuros que desejem replicar o modelo de estudo descrito neste documento, é imprescindível que os autores responsáveis se atentem a estas limitações citadas, bem como busquem ampliar as bases de dados para além das que foram citadas no tópico da “Metodologia” deste trabalho, visando atribuir maior garantia de efetividade em se utilizar as fontes mais atualizadas para os seus estudos.

## Referências

- Campos, H. S. (2015). Asma grave. *J Bras Med*, 103(2), 13-21.
- Campos, H. S. (2018). Asma e DPOC: duas faces de um mesmo dado? *Arquivos de Asma, Alergia e Imunologia*, 2(3), 302-308.
- Cardoso, T. D. A., Roncada, C., Silva, E. R. D., Pinto, L. A., Jones, M. H., Stein, R. T., & Pitrez, P. M. (2017). Impacto da asma no Brasil: análise longitudinal de dados extraídos de um banco de dados governamental brasileiro. *Jornal Brasileiro de Pneumologia*, 43, 163-168.
- Castillo, J. R., Peters, S. P., & Busse, W. W. (2017). Asthma exacerbations: pathogenesis, prevention, and treatment. *The Journal of Allergy and Clinical Immunology: In Practice*, 5(4), 918-927.
- Conde, M. B. (2015). As doenças respiratórias e a atenção primária à saúde Respiratory Diseases and Primary Health Care. *Revista Educação em Saúde*, 3(2).
- Costa, E., Melo, J. M. L., Aun, M. V., Bianchi Jr, P. F. G., Boechat, J. L., Wandalsen, G. F., & Serpa, F. S. (2015). Guia para o manejo da asma grave. *Arquivos de Asma, Alergia e Imunologia*, 3(5), 205-225.
- Côté, A., Godbout, K., & Boulet, L. P. (2020). The management of severe asthma in 2020. *Biochemical Pharmacology*, 179, 114112.
- Deenstra, D. D., van Helvoort, H. A., Djamin, R. S., van Zelst, C., in't Veen, J. C., Antons, J. C., & van't Hul, A. J. (2022). Prevalence of hyperventilation in patients with asthma. *Journal of asthma*, 59(8), 1560-1567.

- Del Giacco, S. R., Bakirtas, A., Bel, E., Custovic, A., Diamant, Z., Hamelmann, E., & Bjermer, L. (2017). Allergy in severe asthma. *Allergy*, 72(2), 207-220.
- dos Santos, L. J., da Silva, S. J., Cordeiro, L. D. A., da Silva, K. C. L. A., de Oliveira Santos, M. P., & Ramos, J. R. B. (2020). Aspectos clínicos de pacientes acometidos com asma brônquica. *Brazilian Journal of Health Review*, 3(1), 370-374.
- dos Santos, T. L., da Costa Negrão, S. M., dos Santos, S. P., de Medeiros, R. E. G., & Vieira, S. R. (2022). Principais fatores desencadeadores da asma brônquica: revisão integrativa. *Revista Eletrônica Acervo Enfermagem*, 19, e10578-e10578.
- McGregor, M. C., Krings, J. G., Nair, P., & Castro, M. (2019). Role of biologics in asthma. *American journal of respiratory and critical care medicine*, 199(4), 433-445.
- Mion, O. D. G., Mello, J. F. D., Dutra, D. L., Andrade, N. A. D., Almeida, W. L. D. C., Anselmo-Lima, W. T., ... & Tamashiro, E. (2017). Posicionamento da Academia Brasileira de Rinologia sobre o uso de anti-histamínicos, antileucotrienos e corticosteroides orais no tratamento de doenças inflamatórias nasossinusais\*. *Brazilian Journal of Otorhinolaryngology*, 83, 215-227.
- Monzó, M. T. A., Bleuca, M. T. C., & Sansano, M. I. Ú. (2018). Asma en la infancia (II): Tratamiento de la crisis de asma y educación en asma. *FMC-Formación Médica Continuada en Atención Primaria*, 25(7), 397-410.
- Mortimer, K., Reddel, H. K., Pitrez, P. M., & Bateman, E. D. (2022). Asthma management in low and middle income countries: case for change. *European Respiratory Journal*, 60(3).
- Neto, H. J. C. (2018). Crise aguda de asma em crianças na emergência: estamos seguindo as diretrizes? *Arquivos de Asma, Alergia e Imunologia*, 2(1), 5-6.
- Nunes, C., Pereira, A. M., & Morais-Almeida, M. (2017). Asthma costs and social impact. *Asthma research and practice*, 3(1), 1-11.
- O'Byrne, P., Fabbri, L. M., Pavord, I. D., Papi, A., Petruzzelli, S., & Lange, P. (2019). Asthma progression and mortality: the role of inhaled corticosteroids. *European Respiratory Journal*, 54(1).
- Owora, A. H., Tepper, R. S., Ramsey, C. D., Chan-Yeung, M., Watson, W. T., & Becker, A. B. (2022). Transitions between alternating childhood allergy sensitization and current asthma states: A retrospective cohort analysis. *Pediatric Allergy and Immunology*, 33(1), e13699.
- Papi, A., Blasi, F., Canonica, G. W., Morandi, L., Richeldi, L., & Rossi, A. (2020). Treatment strategies for asthma: reshaping the concept of asthma management. *Allergy, Asthma & Clinical Immunology*, 16(1), 1-11.
- Parthasarathi, A., Padukudru, S., Krishna, M. T., & Mahesh, P. A. (2022). Clinical characterization of asthma with fungal sensitization in a South Indian paediatric cohort. *Clinical & Experimental Allergy*, 52(3), 456-460.
- Passos, P. C. S. J., Passos, J. E., Caregnato, S. E., & da Silva, T. L. K. (2018). Critérios de qualidade em periódicos científicos. *Informação & Sociedade: Estudos*, 28(2).
- Pate, C. A., Zahran, H. S., Qin, X., Johnson, C., Hummelman, E., & Malilay, J. (2021). Asthma Surveillance—United States, 2006–2018. *MMWR Surveillance Summaries*, 70(5), 1.
- Pereira, A. A., Pollard, S. L., Locke, R., Romero, K., Lima, J. J., Hansel, N. N., & GASP Study Investigators. (2018). Association between exhaled carbon monoxide and asthma outcomes in Peruvian children. *Respiratory Medicine*, 145, 212-216.
- Pijnenburg, M. W., Baraldi, E., Brand, P. L., Carlsen, K. H., Eber, E., Frischer, T., & Carlsen, K. C. L. (2015). Monitoring asthma in children. *European Respiratory Journal*, 45(4), 906-925.
- Pizzichini, M. M. M., Carvalho-Pinto, R. M. D., Cançado, J. E. D., Rubin, A. S., Cerci Neto, A., Cardoso, A. P., & Cukier, A. (2020). Recomendações para o manejo da asma da Sociedade Brasileira de Pneumologia e Tisiologia-2020. *Jornal brasileiro de pneumologia*, 46.
- Price, D., Bjermer, L., Bergin, D. A., & Martinez, R. (2017). Asthma referrals: a key component of asthma management that needs to be addressed. *Journal of asthma and allergy*, 10, 209.
- Puranik, S., Forno, E., Bush, A., & Celedón, J. C. (2017). Predicting severe asthma exacerbations in children. *American journal of respiratory and critical care medicine*, 195(7), 854-859.
- Rodrigues, A. S., Sobrinho, L. A., Ferreira, B. D., Mota, S. M., Cardoso, I. C., Rahal, M. R., & Miura, F. K. (2021). Abordagem geral da asma: uma revisão narrativa. *Revista Eletrônica Acervo Médico*, 1(2), e9129-e9129.
- Sdona, E., Ekström, S., Andersson, N., Håkansson, N., Wolk, A., Westman, M., & Bergström, A. (2022). Dietary fibre in relation to asthma, allergic rhinitis and sensitization from childhood up to adulthood. *Clinical and translational allergy*, 12(8), e12188.
- Serebrisky, D., & Wiznia, A. (2019). Pediatric asthma: a global epidemic. *Annals of global Health*, 85(1).
- Souza-Machado, A. (2016). Asma: um breve histórico de uma doença negligenciada no Brasil. *Revista de Ciências Médicas e Biológicas*, 15(2), 137-138.
- Toronto, C. E., & Remington, R. (Eds.). (2020). *A step-by-step guide to conducting an integrative review*. Cham, Switserland: Springer International Publishing.
- Tran, T. N., Zeiger, R. S., Peters, S. P., Colice, G., Newbold, P., Goldman, M., & Chipps, B. E. (2016). Overlap of atopic, eosinophilic, and TH2-high asthma phenotypes in a general population with current asthma. *Annals of Allergy, Asthma & Immunology*, 116(1), 37-42.