

Termoplastia brônquica em asma*

Bronchial thermoplasty in asthma

Adalberto Sperb Rubin, Paulo Francisco Guerreiro Cardoso

Resumo

Os modernos tratamentos disponíveis para a asma proporcionam um bom controle da doença na maioria dos casos. Um número significativo de pacientes, no entanto, não responde a esses tratamentos, ou seja, não apresenta um alívio sintomático importante. A termoplastia brônquica é uma nova modalidade terapêutica, na qual a musculatura lisa das vias aéreas é especificamente tratada. Esse procedimento broncoscópico libera energia através de radiofrequência para as vias aéreas buscando a redução da broncoconstrição mediada pela musculatura lisa. Neste artigo, apresentamos a técnica da termoplastia, resumimos os resultados dos principais estudos clínicos randomizados do procedimento e discutimos seus mecanismos de ação e potenciais efeitos adversos. Também propomos estratégias para o futuro uso clínico desse novo tratamento.

Descritores: Asma/prevenção & controle; Asma/terapia; Broncoscopia.

Abstract

Currently available treatments for asthma provide satisfactory control of the disease in most cases. However, a significant number of patients do not respond to such treatments (i.e., do not achieve effective symptom relief). One novel approach to treating asthma is bronchial thermoplasty, in which the airway smooth muscle is specifically and directly treated. This procedure delivers radiofrequency energy to the airways in order to reduce smooth muscle-mediated bronchoconstriction. In this article, we present the thermoplasty technique, summarizing the results of the major randomized clinical trials of the procedure, as well as discussing its mechanisms of action and potential adverse effects. We also propose strategies for the future clinical use of this new treatment.

Keywords: Asthma/prevention & control; Asthma/therapy; Bronchoscopy.

Introdução

Como resultado dos importantes avanços no desenvolvimento de terapêuticas efetivas e da formulação de diretrizes para o manejo da asma, a maioria dos pacientes asmáticos alcançaram, sem grandes dificuldades, o controle de sua doença.^(1,2) Uma pequena porém significativa parcela de pacientes apresentam sintomas persistentes, alteração da função pulmonar e exacerbações frequentes, a despeito de um manejo considerado adequado. Esse subgrupo de pacientes, considerados portadores de asma de difícil controle, é responsável por um alto índice de morbidade e mortalidade, consumindo também boa parte dos recursos de saúde alocados para essa doença.⁽³⁾

A asma grave está associada a um processo inflamatório crônico e a um remodelamento das vias aéreas, com espessamento de paredes brônquicas, hiperplasia glandular, aumento da secreção mucoide e da vascularização, assim como hipertrofia da musculatura lisa das vias aéreas (MLVA). O aumento da massa muscular e a potencialização da contratilidade da MLVA em resposta a uma variedade de estímulos apresentam particular importância na fisiopatogenia da asma.⁽⁴⁾ Muito dos sintomas em asmáticos, em especial nos casos graves e de difícil controle, são devidos a contratura da MLVA, que se encontra hipertrofiada nesses pacientes.

* Trabalho realizado no Pavilhão Pereira Filho, Complexo Hospitalar Santa Casa de Porto Alegre (RS) Brasil.

Endereço para correspondência: Adalberto Sperb Rubin. Rua Anita Garibaldi, 1226/1403, Mont Serrat, CEP 90450-000, Porto Alegre, RS, Brasil.

Tel 55 51 3330-1813. Email: arubin@terra.com.br

Apoio financeiro: Nenhum.

Recebido para publicação em 20/4/2010. Aprovado, após revisão, em 10/5/2010.

Recentemente, foi desenvolvida uma nova terapêutica para o tratamento de asma de difícil controle, tendo como alvo principal a MLVA. A redução da contratilidade e/ou quantidade de MLVA pode aliviar sintomas e reduzir episódios de exacerbação em asmáticos.⁽⁵⁾ Esse é o primeiro tratamento não medicamentoso para a asma, e sua técnica e eficácia têm merecido diversas publicações e discussões no meio científico médico.

Termoplastia brônquica

Conceitos

O conceito de que a obstrução variável do fluxo aéreo em asma, responsável pela maior parte dos sintomas, é devida à constrição das vias aéreas e determinada, em sua maior parte, pela contratatura reacional da MLVA como resposta a uma variedade de estímulos, está há muito tempo consolidado. Todas as vias aéreas acima dos bronquíolos respiratórios estão preenchidas por MLVA. A contratilidade dessa musculatura tem o potencial de reduzir o calibre das vias aéreas e, eventualmente,oclui-las por completo. Muito da terapêutica disponível para a asma visa prevenir ou reduzir essa contratilidade da MLVA, reduzindo a limitação ao fluxo aéreo e, com isso, a ocorrência de sintomas e exacerbações. O tratamento com β_2 -agonistas de longa e de curta duração visa relaxar a MLVA, sendo que boa parte dos asmáticos alcançam um alívio dos sintomas com esses medicamentos. Mesmo assim, muitos pacientes são refratários a esse tratamento, persistindo com sintomas relevantes, sendo importante a busca de novas modalidades terapêuticas para a prevenção de broncoespasmo.⁽³⁾

A verdadeira função da MLVA ainda é controversa.⁽⁵⁾ Embora predomine a ideia de que a musculatura lisa faça parte fundamental da estrutura brônquica, alguns autores sustentam que ela é apenas um vestígio da embriogênese. Em asmáticos, a MLVA apresenta hiperplasia e/ou hipertrofia, na dependência do fenótipo do caso. A MLVA em asmáticos é bastante suscetível a estímulos, resultando em hiper-reatividade brônquica e contratatura das vias aéreas. A MLVA também estaria associada ao processo inflamatório e seria um importante contribuinte do remodelamento brônquico. Estudos têm

demonstrado que boa parte da resistência das vias aéreas observada em asmáticos está associada à constrição das vias aéreas maiores de 2 mm de diâmetro. Baseado nesses conceitos, a busca de uma ablação da MLVA em asmáticos contribuiria em muito para o controle da doença.

Mecanismos

O mecanismo postulado pela termoplastia brônquica consiste na destruição e/ou atrofia da MLVA através da liberação de calor nas vias aéreas. Essa alteração foi verificada em vias aéreas de cães tratados, sendo a MLVA substituída por tecido fibroso. É possível que outros componentes das vias aéreas, tais como inervação, vascularização, recrutamento inflamatório, epitélio e produção de muco, também sejam alterados com o calor, embora não haja confirmação através de estudos. Teoricamente, qualquer alteração nesses componentes pode contribuir para um melhor controle da doença.

Método

A termoplastia brônquica é um método de ablação da musculatura lisa brônquica através da liberação de energia térmica por radio-frequência.⁽⁶⁾ O equipamento empregado, denominado sistema Alair (Asthmatx, Mountain View, CA, EUA), consiste em um cateter brônquico e um gerador de radiofrequência (Figuras 1 e 2). O cateter é introduzido através do canal de trabalho, com cerca de 2 mm, de um broncoscópio normal (5 mm) e possui em sua extremidade uma cesta expansível com quatro eletrodos.

O cateter alcança a via aérea mais distalmente visível através do broncoscópio, sendo então a cesta expandida de modo que os quatro eletrodos estejam harmonicamente em contato com a parede das vias aéreas (Figura 3). O sistema gerador libera energia por radiofrequência monopolar de 480 kHz por um período de 10 s, gerando e transmitindo calor através dos eletrodos durante esse período.

Após cada ativação, a cesta é retraída e o cateter é reposicionado proximalmente em 5 mm, adjacente à ativação anterior e com cuidado para não ocorrer sobreposição (Figura 4). O tratamento completo consiste em três sessões intercaladas por intervalos de três semanas. O tratamento envolve o preenchimento de um

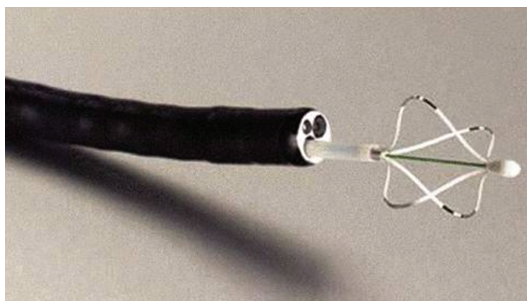


Figura 1 – Cateter com cesta (eletrodos expandidos).

mapa das ativações em cada sessão e cumpre uma sequência pré-determinada: a primeira sessão no lobo inferior direito, a segunda no lobo inferior esquerdo e a terceira nos lobos superiores direito e esquerdo. O lobo médio nunca é tratado. Cada sessão consiste, em média, de 30-45 ativações com duração de 30-60 min. O procedimento pode ser realizado com uma sedação simples (midazolam) ou com anestesia geral (propofol). O procedimento é considerado tecnicamente correto quando todas as vias aéreas distais aos brônquios principais, com calibre entre 3 e 10 mm, tiverem sido tratadas (exceto o lobo médio).

Diversas recomendações sobre a seleção de pacientes, o preparo para o procedimento e o acompanhamento após a termoplastia são necessárias.⁽⁷⁾ Essas recomendações são fundamentais para o sucesso e a segurança do procedimento (Quadro 1).

Experiência clínica

Os primeiros estudos clínicos com a técnica da termoplastia brônquica foram realizados em cachorros.⁽⁸⁾ Nesses estudos, a liberação de calor em temperatura de 75°C esteve associada a uma maior eficácia em comparação a temperaturas menores. Ficou evidenciado, ao longo de três

anos de observação, que o tratamento reduzia ou eliminava a MLVA das áreas tratadas, sem evidência de dano ao parênquima, epitélio ou estrutura brônquica.

O primeiro estudo em humanos incluiu 9 pacientes com indicação de lobectomia por neoplasia pulmonar.⁽⁹⁾ O lobo a ser ressecado foi tratado por 1-3 semanas antes da cirurgia. Nesse estudo piloto, efeitos semelhantes aos observados em cachorros (temperatura de 65°C) foram observados na análise histológica do lobo ressecado. Posteriormente, 16 asmáticos leves foram tratados e acompanhados por dois anos. Nesse estudo, poucos efeitos adversos foram observados, e a maioria apresentou resolução em uma semana. Houve melhora clínica e funcional durante o período, inclusive com redução da hiper-reatividade brônquica. A partir desse momento, foram iniciados estudos randomizados, delineados para confirmar a eficácia clínica e a segurança da termoplastia brônquica em asmáticos.

O *Asthma Intervention Research (AIR) Trial*⁽¹⁰⁾ incluiu 112 asmáticos com asma persistente moderada ou grave, considerados estáveis por seis semanas antes da inclusão no estudo. Os pacientes foram randomizados em dois grupos: grupo tratamento convencional, segundo recomendações do *Global Initiative for Asthma* (GINA), e grupo tratamento convencional + termoplastia. Os resultados de um ano de acompanhamento demonstraram que o grupo tratado com termoplastia apresentou uma significativa redução do número de exacerbações, melhora no pico de fluxo matinal, melhora nos escores de um questionário de qualidade de vida e de sintomas, aumento na porcentagem de dias livres de sintomas e redução do uso de medicação de resgate. O grupo tratado com termoplastia também apresentou um aumento na ocorrência de efeitos adversos, a maioria de natureza leve, como dispneia, tosse e sibilância, com recuperação média inferior a uma semana. Houve, no entanto, um incremento no número de hospitalizações por asma exacerbada nesse grupo. A partir da sexta semana, a incidência de efeitos adversos foi semelhante nos dois grupos. Em uma análise post hoc, os pacientes que utilizavam doses maiores de corticoide inalatório (> 1.000 µg de beclometasona) apresentaram benefícios ainda superiores aos observados na população total estudada, indicando que, em

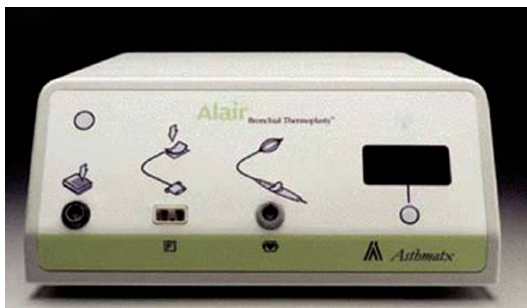


Figura 2 – Gerador de energia por radiofrequência.

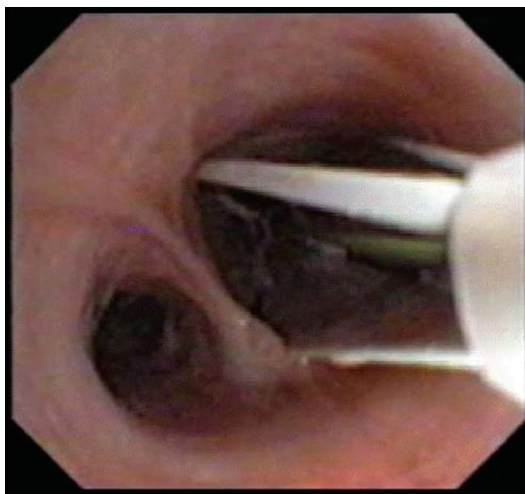


Figura 3 – Cateter com cesta expandida em via aérea.

pacientes mais graves, a termoplastia poderia trazer maiores benefícios. Naquele estudo, não foram observadas alterações na hiper-reatividade brônquica. Também não foi verificado qualquer dano em vias aéreas ao final de doze meses de tratamento.

O *Research in Severe Asthma (RISA) Trial*⁽¹⁾ foi idealizado para avaliar a eficácia e a segurança da termoplastia em asmáticos persistentes graves. Foram incluídos pacientes entre 18 e 65 anos que utilizavam doses altas de corticoide inalatório (> 750 µg de fluticasona ou equivalente) e β_2 -agonistas de longa duração.

Foram randomizados para a termoplastia (além do tratamento convencional), 15 pacientes, sendo comparados a 17 casos considerados como controle. Metade dos pacientes em cada grupo também fazia uso de corticoide oral. A análise após o primeiro ano de inclusão demonstrou um maior número de internações no grupo tratado (sete internações em 4 pacientes) durante o período de tratamento (até seis semanas do último procedimento), não sendo observadas, durante esse período, internações no grupo controle. Das sete internações, cinco foram por exacerbação da asma e duas por colapso lobar inferior, demonstrando uma incidência maior de complicações por termoplastia em pacientes graves em comparação aos estudos anteriores. Também a ocorrência de sintomas respiratórios foi maior durante o período em pacientes submetidos à termoplastia. Após esse período e até o final do primeiro ano, a incidência de efeitos adversos e de hospitalizações foi semelhante nos dois grupos. No grupo tratado, não houve nenhuma internação em UTI, necessidade de intubação ou óbito, enquanto, no grupo controle, um paciente necessitou de ventilação mecânica. Da mesma forma que observado em estudos anteriores, os pacientes tratados apresentaram uma melhora clínica e estatisticamente significativa em VEF₁, uso de medicação de resgate e nos escores de controle da asma – *Asthma Control Questionnaire* e

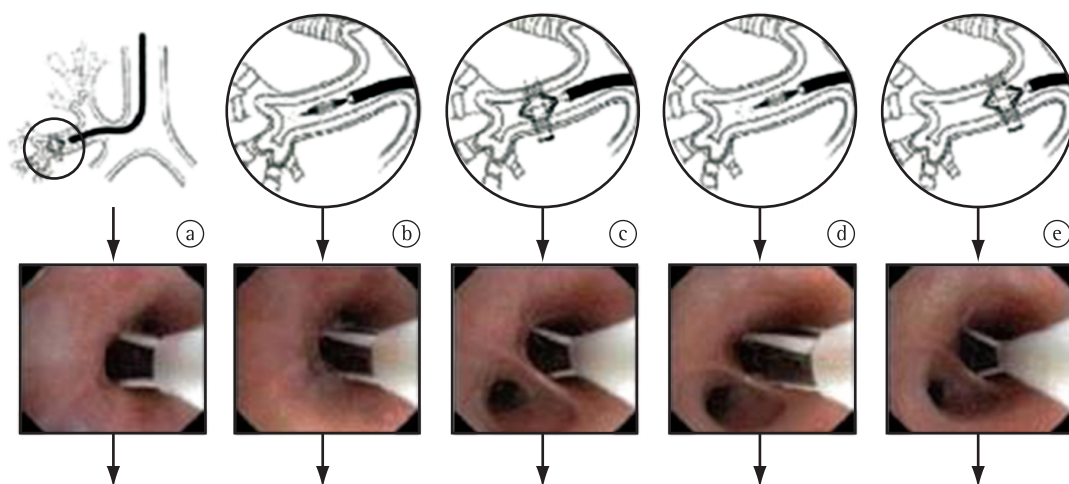


Figura 4 – Ativação contínua com o cateter em via aérea. Em a), o cateter é introduzido distalmente em via aérea com os eletrodos (cesta) expandidos e o gerador ativado; em b), eletrodos parcialmente colapsados e retraídos 5 mm distalmente da ativação prévia; em c), eletrodos novamente expandidos, com ativação adjacente, mas não sobreposta à anterior; em d), eletrodos parcialmente colapsados e retraídos 5 mm distalmente da ativação prévia; e em e), eletrodos novamente expandidos com ativação adjacente, mas não sobreposta, à anterior.

Asthma Quality of Life Questionnaire (AQLQ). A conclusão no estudo foi que, embora tenha havido um incremento da morbidade logo após o tratamento, os benefícios da termoplastia em asmáticos persistentes graves se mantiveram ao final de um ano e foram significativos, o que já havia sido demonstrado na análise post hoc no *AIR Trial*.

Embora o *AIR Trial* e o *RISA Trial* tenham sido bem elaborados, nenhum deles era considerado cego, pois um grupo era tratado e outro não. Foi então elaborado um terceiro estudo, denominado *Asthma Intervention Research 2 (AIR2) Trial*,⁽¹²⁾ com a inclusão de um grupo placebo, no qual asmáticos foram submetidos ao procedimento de maneira semelhante, porém sem a ativação e liberação de energia nas vias aéreas. Tanto o tratamento quanto a broncoscopia placebo foram realizadas por um grupo de pesquisadores que não acompanharam a avaliação clínica dos pacientes, sendo essa análise feita por outro grupo que não teve acesso ao tratamento randomizado. Esse estudo duplo-cego, controlado com placebo e randomizado, incluiu pacientes entre 18 e 65 anos com diagnóstico de asma grave que, a despeito do uso de altas doses de corticoide inalatório e β_2 -agonistas de longa duração, persistiam sintomáticos. Nesse estudo multicêntrico, 196 pacientes foram submetidos à termoplastia, enquanto 101 realizaram o tratamento placebo. O desfecho primário foi a diferença entre os dois grupos na alteração dos escores do AQLQ em relação à medida basal ao final do primeiro ano de acompanhamento. Ambos os grupos apresentaram melhora significativa nos escores do AQLQ, embora, no grupo termoplastia, 81% dos pacientes alcançaram uma pontuação $\geq 0,5$ (considerada melhora clínica) contra apenas 63% no grupo placebo. Nos desfechos secundários, como uso de medicação de resgate, escore de sintomas, dias livres de sintomas e pico de fluxo matinal, também foram verificadas melhoras no grupo tratado, embora sem diferença significativa. Durante o período após o tratamento, o número de exacerbações graves foi significativamente inferior no grupo termoplastia em relação ao grupo placebo. Foram realizadas 558 ativações no grupo tratado, não se observando pneumotórax, hemoptise volumosa, intubação, ventilação mecânica ou óbito. Embora o grupo submetido à termoplastia tenha tido maior

número de internações durante o período de tratamento, houve uma redução no número de internações e visitas a emergência nesse grupo após o tratamento até o final do primeiro ano de análise. Os efeitos adversos observados em ambos os grupos após o tratamento foram principalmente um aumento transitório dos sintomas da asma, com resolução em torno de uma semana. Os autores concluíram que, em comparação ao grupo placebo, em asmáticos graves e sintomáticos, a termoplastia resultou em uma significativa melhora na qualidade de vida e em redução da ocorrência de exacerbações severas.

Em conjunto com a melhora na qualidade de vida, pacientes tratados com a termoplastia apresentaram uma incidência significativamente menor de exacerbações graves e menor necessidade de utilização de serviços de emergência. Sabemos que asmáticos graves não controlados são responsáveis por uma grande parte dos gastos e da utilização de serviços de saúde pública.^(13,14) É sabido que a realização de broncoscopia em asmáticos pode piorar os sintomas e causar complicações associadas a esse procedimento. Mesmo assim, a melhora na qualidade de vida em pacientes submetidos à termoplastia, bem como a redução de atendimentos emergenciais, demonstra que os benefícios do tratamento suplementam seus potenciais efeitos adversos. Como previamente demonstrado,^(15,16) a melhora na qualidade de vida está diretamente associada à redução de gastos em saúde na asma.

Algumas dúvidas persistem quanto à segurança a longo prazo desse tratamento, como a possibilidade de algum dano tecidual, atelectasia ou mesmo surgimento de bronquiectasias. Dados recentes sobre segurança envolvendo os três grandes ensaios clínicos – *AIR Trial*, *RISA Trial* e *AIR2 Trial* – foram recentemente divulgados.⁽¹⁷⁾ Em três anos de acompanhamento, não foram verificadas complicações clínicas ou deterioração da função pulmonar em pacientes submetidos à termoplastia nesses estudos, indicando um perfil de segurança tardia positivo para o procedimento. Em uma análise dos resultados de TC de tórax cinco anos após o tratamento em 15 pacientes, também não foram observadas alterações anatômicas significativas, comprovando a ausência de deformidades anatômicas tardias.

Quadro 1 – Critérios de seleção para termoplastia brônquica.

- Adulto com diagnóstico documentado de asma: reversibilidade no VEF₁ ou hiper-reatividade brônquica ou tuberculose pulmonar
- Não fumante ≥ 1 ano e com história tabágica < 10 anos-maço
- Sintomático, a despeito de tratamento adequado (fluticasona, ou equivalente, em dose > 500 μg + β_2 -agonistas de longa duração)
- VEF₁ pré-broncodilatador $\geq 60\%$
- Apto a realizar broncoscopia de acordo com as diretrizes do serviço
- Sem história de sensibilidade a medicamentos utilizados na broncoscopia, tais como lidocaína, atropina, midazolan, fentanil, benzodiazepínicos, etc.
- Sem marca-passo interno ou neuroestimulador
- Sem comorbidades instáveis capazes de causar risco a broncoscopia (doença cardiovascular, epilepsia, diabetes insulino dependente, apneia do sono, neoplasias, etc.)

Indicações

A termoplastia brônquica ainda é um procedimento experimental, e estudos recentes estão em avaliação para uma provável autorização de seu uso clínico. Esses estudos indicam que a principal utilização da termoplastia será em pacientes com asma persistente grave e asma de difícil controle, para os quais, a despeito do tratamento otimizado e baseado em diretrizes internacionais (GINA), ainda não é possível alcançar o controle da doença.⁽¹⁸⁾ Os critérios atuais de seleção (Quadro 1) envolvem pacientes asmáticos graves com um perfil de segurança para serem submetidos a uma broncoscopia, sendo essas informações baseadas nos critérios de inclusão e exclusão de pesquisas clínicas. Os estudos atuais ainda não permitem concluir com exatidão quais os subgrupos de asmáticos graves serão mais beneficiados pelo tratamento. As análises individuais dos casos incluídos nos estudos demonstraram alguns casos com grande melhora de sintomas e controle da asma, inclusive com redução expressiva do uso de medicamentos e suspensão da corticoterapia oral.^(19,20) É fundamental que o broncoscopista encarregado do procedimento tenha uma boa técnica e conhecimento sobre o manejo de pacientes asmáticos submetidos ao exame, especialmente sobre potenciais complicações em

decorrência da asma. Esse broncoscopista deverá receber treinamento adequado, sob supervisão de um profissional experiente.

Considerações finais

A termoplastia brônquica é o primeiro procedimento não medicamentoso especificamente desenvolvido para o tratamento de asmáticos. Embora seus resultados preliminares sejam promissores e seja esperada para breve sua liberação para a prática clínica, algumas questões ainda devem ser esclarecidas.⁽²¹⁾

É importante determinar qual subgrupo de asmáticos graves obterá maior benefício com o tratamento e em quais pacientes o tratamento deverá ser contraindicado, em decorrência de pouca eficácia ou potenciais efeitos adversos. Existe uma grande heterogeneidade em relação à expressão do processo inflamatório e à disfunção fisiológica em asmáticos, em especial nos casos graves e refratários aos tratamentos convencionais. Inicialmente, parece não haver razão para suspeitar que a termoplastia possa alterar o processo inflamatório. Dessa forma, sua utilidade em pacientes com uma doença predominantemente inflamatória, com hipersecreção e com pouca importância do componente muscular seria pequena.⁽²²⁾ Embora alguns autores defendam a ideia de que a redução ou eliminação da MLVA reduziria a liberação de mediadores inflamatórios existentes dentro das fibras musculares,⁽²³⁾ essa hipótese ainda não está comprovada. Em contraste, pacientes com uma doença predominantemente “não eosinofílica”, na qual a disfunção da MLVA é mais proeminente, teriam um maior benefício com esse tratamento. Da mesma forma, pacientes resistentes a corticoides podem ser um grupo alvo para essa nova técnica.

Concluindo, a termoplastia brônquica abre uma nova etapa na busca do controle adequado da asma em asmáticos graves. A utilização desse procedimento na prática diária irá, ao longo do tempo, definir qual o papel da termoplastia brônquica nas atuais diretrizes de tratamento de asmáticos de difícil controle.

Referências

1. Global Initiative for Asthma. Global Strategy for Asthma Management and Prevention. Bethesda: National Institutes of Health, National Heart, Lung, and Blood Institute; 2007.

2. Sociedade Brasileira de Pneumologia e Tisiologia. Capítulo 1 - Definição, epidemiologia, patologia e patogenia. J Pneumol. 2002;28(Suppl 1):S6-S9.
3. Wenzel S. Severe asthma in adults. Am J Respir Crit Care Med. 2005;172(2):149-60.
4. Proceedings of the ATS workshop on refractory asthma: current understanding, recommendations, and unanswered questions. American Thoracic Society. Am J Respir Crit Care Med. 2000;162(6):2341-51.
5. Borger P, Tamm M, Black JL, Roth M. Asthma: is it due to an abnormal airway smooth muscle cell? Am J Respir Crit Care Med. 2006;174(4):367-72.
6. Cox PG, Miller J, Mitzner W, Leff AR. Radiofrequency ablation of airway smooth muscle for sustained treatment of asthma: preliminary investigations. Eur Respir J. 2004;24(4):659-63.
7. Mayse ML, Laviolette M, Rubin AS, Lampron N, Simoff M, Duhamel D, et al. Clinical Pearls for Bronchial Thermoplasty. J Bronchol. 2007;14(2):115-23.
8. Danek CJ, Lombard CM, Dungworth DL, Cox PG, Miller JD, Biggs MJ, et al. Reduction in airway hyperresponsiveness to methacholine by the application of RF energy in dogs. J Appl Physiol. 2004;97(5):1946-53.
9. Miller JD, Cox G, Vincic L, Lombard CM, Loomas BE, Danek CJ. A prospective feasibility study of bronchial thermoplasty in the human airway. Chest. 2005;127(6):1999-2006.
10. Cox G, Thomson NC, Rubin AS, Niven RM, Corris PA, Siersted HC, et al. Asthma control during the year after bronchial thermoplasty. N Engl J Med. 2007;356(13):1327-37.
11. Pavord ID, Cox G, Thomson NC, Rubin AS, Corris PA, Niven RM, et al. Safety and efficacy of bronchial thermoplasty in symptomatic, severe asthma. Am J Respir Crit Care Med. 2007;176(12):1185-91.
12. Castro M, Rubin AS, Laviolette M, Fiterman J, De Andrade Lima M, Shah PL, et al. Effectiveness and safety of bronchial thermoplasty in the treatment of severe asthma: a multicenter, randomized, double-blind, sham-controlled clinical trial. Am J Respir Crit Care Med. 2010;181(2):116-24.
13. Holgate ST, Polosa R. The mechanisms, diagnosis, and management of severe asthma in adults. Lancet. 2006;368(9537):780-93.
14. Schatz M, Zeiger RS, Mosen D, Vollmer WM. Asthma-specific quality of life and subsequent asthma emergency hospital care. Am J Manag Care. 2008;14(4):206-11.
15. Eisner MD, Ackerson LM, Chi F, Kalkbrenner A, Buchner D, Mendoza G, et al. Health-related quality of life and future health care utilization for asthma. Ann Allergy Asthma Immunol. 2002;89(1):46-55.
16. Magid DJ, Houry D, Ellis J, Lyons E, Rumsfeld JS. Health-related quality of life predicts emergency department utilization for patients with asthma. Ann Emerg Med. 2004;43(5):551-7.
17. Cox G, Laviolette M, Rubin A, Thomson N. Long Term Safety of Bronchial Thermoplasty (BT): 3 Year Data from Multiple Studies. Am J Respir Crit Care Med. 2009;179:A2780.
18. Cox G, Miller JD, McWilliams A, McWilliams A, FitzGerald JM, Lam S. Bronchial thermoplasty for asthma. Am J Respir Crit Care Med. 2006;173(9):965-69.
19. Martin N, Pavord ID. Bronchial thermoplasty for the treatment of asthma. Curr Allergy Asthma Rep. 2009;9(1):88-95.
20. Rubin AS, Cardoso PF. Bronchial thermoplasty: report on the first endoscopic treatment for asthma in Latin America. J Bras Pneumol. 2008;34(1):59-62.
21. Bel EH. "Hot stuff": bronchial thermoplasty for asthma. Am J Respir Crit Care Med. 2006;173(9):941-2.
22. Bel EH. Bronchial thermoplasty: has the promise been met? Am J Respir Crit Care Med. 2010;181(2):101-2.
23. Zuyderduyn S, Sukkar MB, Fust A, Dhaliwal S, Burgess JK. Treating asthma means treating airway smooth muscle cells. Eur Respir J. 2008;32(2):265-74.

Sobre os autores

Adalberto Sperb Rubin

Pneumologista. Laboratório de Função Pulmonar, Pavilhão Pereira Filho, Complexo Hospitalar Santa Casa de Porto Alegre (RS) Brasil.

Paulo Francisco Guerreiro Cardoso

Professor Associado. Departamento de Cirurgia, Disciplina de Cirurgia Torácica, Universidade Federal de Ciências da Saúde de Porto Alegre – UFCSPA – Porto Alegre (RS) Brasil; e Professor Visitante. Disciplina de Cirurgia Torácica, Faculdade de Medicina, Universidade de São Paulo – FMUDP – São Paulo (SP) Brasil.