

A interação entre imunidade, estresse oxidativo e gravidade de asma infantil

The interaction between immunity, oxidative stress and severity of childhood asthma

La interacción entre la inmunidad, el estrés oxidativo e la gravedad del asma infantil

Recebido: 28/04/2025 | Revisado: 07/05/2025 | Aceitado: 07/05/2025 | Publicado: 10/05/2025

Bárbara de Ávila Costa Januário

ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-2557-1980>

Universidade Anhembi Morumbi São José dos Campos, Brasil

E-mail: barbara9avila@hotmail.com

Nivia Simone Fernandes Fagundes

ORCID: <https://orcid.org/0009-0006-7238-0489>

Universidade Anhembi Morumbi São José dos Campos, Brasil

E-mail: niviasimooone21@gmail.com

Paulo Cezar de Oliveira Junior

ORCID: <https://orcid.org/0009-0003-2103-7769>

Universidade Anhembi Morumbi São José dos Campos, Brasil

E-mail: pcoliveira0208@gmail.com

Elclidis Gonçalves de Cirqueira

ORCID: <https://orcid.org/0009-0000-6076-4916>

Universidade Anhembi Morumbi São José dos Campos, Brasil

E-mail: elclidiscirqueira22@gmail.com

Renato Gonçalves Obara

ORCID: <https://orcid.org/0009-0004-4178-3635>

Universidade Anhembi Morumbi São José dos Campos, Brasil

E-mail: obaraa.renato@gmail.com

Nielson Fagundes Fernandes

ORCID: <https://orcid.org/0009-0009-7771-5948>

Centro Universitário UNIFTC Salvador, Brasil

E-mail: dmielsonfagundes@gmail.com

Maysa Alves Rodrigues Brandão Rangel

ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-9284-8695>

Universidade Anhembi Morumbi São José dos Campos, Brasil

E-mail: maysa.rangel@ulife.com.br

Resumo

Introdução: A asma infantil é uma doença respiratória crônica que afeta milhões de crianças no mundo e representa um importante desafio de saúde pública. Caracteriza-se pela inflamação das vias aéreas, mediada principalmente por citocinas, com exacerbada ativação da imunidade inata. Fatores como predisposição genética, exposição ambiental e tabagismo materno contribuem para o desequilíbrio entre células Th1 e Th2, resultando em aumento da permeabilidade vascular, hipersecreção de muco, hiperresponsividade brônquica e broncoconstrição. A compreensão desses mecanismos é essencial para o tratamento eficaz da doença. **Objetivo:** Este estudo teve como objetivo analisar a interação entre a resposta imune e o estresse oxidativo na asma infantil, além de identificar biomarcadores relevantes e novas estratégias terapêuticas. **Metodologia:** Foi realizada uma revisão narrativa descritiva baseada em pesquisas nas bases PubMed e Google Scholar, incluindo 21 estudos publicados entre 2011 e 2025. **Resultados:** A interação entre estressores ambientais e a barreira epitelial das vias aéreas desempenha um papel crítico na resposta imunológica da asma. Biomarcadores como CRTH2 e a contagem de eosinófilos no escarro se mostraram úteis na avaliação da gravidade da doença. As citocinas Th1 e Th2 foram implicadas nas exacerbações asmáticas, evidenciando a complexidade imunológica da asma. **Conclusão:** Embora avanços como o uso de FeNO e terapias biológicas tenham melhorado o manejo da asma, ainda há dificuldades, especialmente no tratamento de fenótipos não-Th2, reforçando a necessidade de abordagens mais individualizadas.

Palavras-chave: Saúde Infantil; Asma; Estresse Oxidativo; Inflamação.

Abstract

Introduction: Childhood asthma is a chronic respiratory disease that affects millions of children worldwide and represents a major public health challenge. It is characterized by airway inflammation, mainly mediated by cytokines, with exaggerated activation of innate immunity. Factors such as genetic predisposition, environmental exposure, and maternal smoking contribute to the imbalance between Th1 and Th2 helper T cells, leading to increased vascular permeability, mucus hypersecretion, bronchial hyperresponsiveness, and bronchoconstriction. Understanding these

mechanisms is essential for effective disease management. Objective: This study aimed to analyze the interaction between immune response and oxidative stress in childhood asthma, as well as to identify relevant biomarkers and new therapeutic strategies. Methodology: A descriptive narrative review was conducted based on research from PubMed and Google Scholar, including 21 studies published between 2011 and 2025. Results: The interaction between environmental stressors and the airway epithelial barrier plays a critical role in the immunological response of asthma. Biomarkers such as CRTH2 and eosinophil count in sputum have proven useful in assessing disease severity. Th1 and Th2 cytokines have been implicated in asthma exacerbations, highlighting the immunological complexity of the disease. Conclusion: Although advances such as FeNO measurement and biological therapies have improved asthma management, challenges remain, particularly in treating non-Th2 phenotypes, emphasizing the need for more individualized approaches.

Keywords: Child Health; Asthma; Oxidative Stress; Inflammation.

Resumen

Introducción: El asma infantil es una enfermedad respiratoria crónica que afecta a millones de niños en todo el mundo y representa un importante desafío de salud pública. Se caracteriza por la inflamación de las vías respiratorias, mediada principalmente por citocinas, con una activación exagerada de la inmunidad innata. Factores como la predisposición genética, la exposición ambiental y el tabaquismo materno contribuyen al desequilibrio entre las células T auxiliares Th1 y Th2, resultando en un aumento de la permeabilidad vascular, hipersecreción de moco, hiperreactividad bronquial y broncoconstricción. Comprender estos mecanismos es esencial para el manejo eficaz de la enfermedad. **Objetivo:** Este estudio tuvo como objetivo analizar la interacción entre la respuesta inmunológica y el estrés oxidativo en el asma infantil, además de identificar biomarcadores relevantes y nuevas estrategias terapéuticas. **Metodología:** Se realizó una revisión narrativa descriptiva basada en investigaciones de las bases de datos PubMed y Google Scholar, incluyendo 21 estudios publicados entre 2011 y 2025. **Resultados:** La interacción entre los factores estresantes ambientales y la barrera epitelial de las vías respiratorias desempeña un papel crucial en la respuesta inmunológica del asma. Biomarcadores como CRTH2 y el recuento de eosinófilos en el esputo demostraron ser útiles para evaluar la gravedad de la enfermedad. Las citocinas Th1 y Th2 han sido implicadas en las exacerbaciones asmáticas, lo que resalta la complejidad inmunológica del asma. **Conclusión:** Aunque avances como la medición de FeNO y las terapias biológicas han mejorado el manejo del asma, persisten desafíos, especialmente en el tratamiento de los fenotipos no Th2, reforzando la necesidad de enfoques más individualizados.

Palabras clave: Salud Infantil; Asma; Estrés Oxidativo; Inflamación.

1. Introdução

A asma infantil é uma doença respiratória crônica de origem multifatorial que afeta milhões de crianças globalmente, sendo reconhecida como uma das principais causas de morbidade pediátrica e hospitalizações relacionadas a doenças respiratórias (Jesenak et al., 2017). Estima-se que sua prevalência esteja em ascensão devido a fatores ambientais, genéticos e imunológicos, tornando-se um desafio significativo para a saúde pública mundial. A asma é caracterizada por inflamação das vias aéreas mediada por citocinas e hiperresponsividade brônquica, a doença envolve uma rede complexa de interação entre imunidade inata e adaptativa, estresse oxidativo e remodelação das vias aéreas (Cho & Moon, 2010). No contexto imunológico, o desequilíbrio entre linfócitos T auxiliares tipo 1 (Th1) e tipo 2 (Th2) desempenha um papel central na patogênese da asma infantil (Hosseini et al., 2021). Esse desbalanço resulta em uma resposta inflamatória exacerbada no trato respiratório, levando a aumento da permeabilidade vascular, produção excessiva de muco e broncoconstrição (Han et al., 2025). Estudos recentes destacam o papel dos linfócitos inatos do tipo 2 (ILC2) como mediadores críticos na inflamação alérgica e na hiperreatividade das vias aéreas. Esses ILC2s são ativados por citocinas epiteliais como IL-25 e IL-33, contribuindo para a produção de citocinas Th2 (IL-5, IL-13) que promovem remodelação tecidual e exacerbações agudas (Ioniuc et al., 2024). Além disso, o estresse oxidativo tem emergido como um componente chave na fisiopatologia da asma. Ele resulta do desequilíbrio entre espécies reativas de oxigênio (ROS) e mecanismos antioxidantes endógenos, levando ao dano oxidativo de biomoléculas como proteínas e lipídeos (Dut et al., 2008). Evidências indicam que marcadores de estresse oxidativo estão associados à gravidade da asma, controle clínico inadequado e redução da função pulmonar. Por exemplo, concentrações elevadas de produtos de peroxidação lipídica (TBARS) e redução de grupos tiol livres foram observadas em crianças asmáticas, especialmente durante exacerbações agudas. Além disso, polimorfismos genéticos em enzimas

antioxidantes como catalase (CAT) e glutathione transferase (GST-T1) têm sido associados ao aumento do risco de desenvolvimento de asma (Jesenak et al., 2017).

A interação entre imunidade e estresse oxidativo é bidirecional: enquanto o estresse oxidativo pode amplificar respostas inflamatórias Th2, a inflamação crônica pode exacerbar o estresse oxidativo através da produção contínua de ROS por células imunes ativadas. Essa relação complexa sugere que intervenções terapêuticas direcionadas ao controle do estresse oxidativo podem complementar estratégias tradicionais para manejo da asma (Noutsios & Floros, 2014). Portanto, compreender os mecanismos imunológicos e bioquímicos subjacentes à asma infantil é essencial para o desenvolvimento de abordagens terapêuticas mais eficazes. A integração entre imunologia avançada e biomarcadores de estresse oxidativo pode fornecer insights valiosos sobre os fatores que modulam a gravidade da doença e suas exacerbações. Este trabalho busca explorar essas interações com foco na gravidade da asma infantil, contribuindo para avanços na medicina personalizada para pacientes pediátricos com asma.

O presente estudo visa como objetivo analisar a interação entre a resposta imune e o estresse oxidativo na asma infantil, além de identificar os mecanismos-chaves envolvidos, os biomarcadores relevantes e explorar as novas estratégias terapêuticas.

2. Metodologia

Foi realizado um estudo de revisão bibliográfica (Snyder, 2019), especificamente uma revisão narrativa (Casarin et al., 2020; Mattos, 2015; Rother, 2007), de caráter não sistemático e de natureza qualitativa (Gil, 2017; Pereira et al., 2018). A seleção dos artigos contemplou as publicações entre os anos de 2011 e 2025, obtidas por meio das bases de dados PubMed e Google Acadêmico, utilizando os seguintes descritores de busca: *Asma*, *Estresse Oxidativo* e *Inflamação*. Ao final, foram analisados 21 estudos que abordavam a relação entre a imunidade, a gravidade da asma infantil, biomarcadores e novas opções terapêuticas.

3. Resultados e Discussão

A interação ambiente-barreira epitelial pulmonar é crucial na resposta imunológica da asma. A exposição precoce a estressores ambientais, seja materna ou infantil, pode alterar o DNA, favorecendo uma resposta Th2 (Noutsios & Floros, 2014). Esta resposta é caracterizada pela produção de citocinas que aumentam a IgE, recrutam eosinófilos e desencadeiam sintomas asmáticos. O marcador CRTH2, encontrado em células T CD4⁺ e CD8⁺, tem se mostrado particularmente relevante em pacientes com asma grave (Paul et al., 2019). Células Th2 CRTH2⁺ são mais eficientes na captura de alérgenos e na produção de citocinas inflamatórias. Estas células têm níveis elevados de IL-33 e linfopoietina estromal tímica (TSLP), moléculas secretadas por células epiteliais das vias aéreas em resposta a estímulos ambientais. IL-33 e TSLP estão associadas à função pulmonar reduzida intensificando a atividade das células Th2 e agravando os sintomas asmáticos. Sendo assim, um elemento importante nesse processo são as células linfóides inatas (ILCs), abundantes nos pulmões de camundongos neonatais e fetais (Hosseini et al., 2021). Elas produzem IL-13, que facilita a migração de células dendríticas, fortes apresentadoras de antígeno, para linfonodos próximos, favorecendo uma resposta Th2. Essas células podem explicar a maior suscetibilidade infantil a respostas alérgicas e a "janela de vulnerabilidade" nos primeiros anos de vida.

A lógica fisiopatológica que anteriormente atribuía a exacerbação da asma apenas à resposta Th2 está sendo refutada por novas pesquisas. Estudos recentes revelaram que citocinas associadas tanto à resposta Th1 quanto à Th2 foram detectadas nas vias aéreas de crianças com asma grave (Han et al., 2025). Raundhal, et al. revelou que a exposição a alérgenos e compostos bacterianos aumentam significativamente a resposta Th1, evidenciada pela produção de IFN- γ . Este aumento foi acompanhado por um incremento nos neutrófilos, desencadeando hiperresponsividade no trato respiratório. Esses achados

destacam a importância da resposta Th1, ao lado da Th2, na exacerbação da doença asmática (Raundhal et al., 2015). Nesse sentido, um outro agente importante na patologia asmática são os macrófagos alveolares (AMs) (Kleniewska & Pawliczak, 2017). Eles combatem infecções pulmonares gerando espécies reativas de oxigênio e interagem com proteínas surfactantes A e D, que modulam sua fagocitose e liberação de citocinas. Os desequilíbrios nessas proteínas, causados por infecções precoces na primeira infância ou poluição, podem desregular os AMs, aumentando a suscetibilidade a patógenos e a inflamação crônica. Isso intensifica a asma e destaca a importância dessas interações na homeostase pulmonar.

O estresse oxidativo é um fator chave na asma infantil. O excesso de espécies reativas de oxigênio (EROS) danifica estruturas celulares nos ductos respiratórios, causando aumento da permeabilidade vascular, superprodução de muco e hiperreatividade. Além disso, ativa células inflamatórias e estimula a liberação de mediadores pró-inflamatórios, criando um ciclo vicioso de inflamação crônica. Este processo amplifica a resposta imunológica e agrava os sintomas da asma, contribuindo significativamente para a severidade e persistência da doença em crianças (Xepapadaki et al., 2022). Deste modo, a avaliação dos componentes fisiopatológicos da asma pode ser realizada por meio de biomarcadores que auxiliam no diagnóstico, no monitoramento da doença e na obtenção de melhores resultados no tratamento, com consequente redução da morbimortalidade. Entre os biomarcadores celulares, destaca-se a quantificação de eosinófilos no escarro, cuja alta contagem está associada a um menor tempo para a exacerbação dos sintomas. Na asma mediada pela resposta imune de células Th2, a estimativa de basófilos no escarro funciona como um indicador adicional. Entretanto, na asma não mediada por células Th2 (não-Th2), ainda não há biomarcadores confiáveis para caracterizar o endótipo (Ajaz et al., 2025). Por isso, há uma necessidade urgente de pesquisas para identificar novos marcadores específicos para este endótipo, visando melhorar o diagnóstico e personalizar o tratamento da asma não-Th2.

Entre os biomarcadores não invasivos para avaliar a asma infantil, a espirometria continua sendo um método tradicional para diagnóstico e identificação de sintomas. No entanto, novas técnicas estão ganhando destaque (Jayawardena et al., 2020). A oscilometria de impulso (IOS) é uma abordagem inovadora que mede a resistência mecânica durante a respiração espontânea, oferecendo vantagens como portabilidade e facilidade de uso, especialmente em crianças menores. A IOS complementa a espirometria, fornecendo informações adicionais valiosas. Outro biomarcador promissor é a concentração fracionada de óxido nítrico no ar exalado (FeNO), que auxilia no diagnóstico e controle da asma infantil. O FeNO se correlaciona com a inflamação eosinofílica das vias aéreas, ajuda a diferenciar fenótipos de sibilância em pré-escolares e indica o risco de persistência da sibilância e desenvolvimento futuro de asma. Sendo um método não invasivo e aplicável em crianças a partir de 5-6 anos, o FeNO apresenta alto valor diagnóstico, especialmente em crianças em idade escolar. Estes biomarcadores oferecem abordagens complementares e eficazes para a avaliação e monitoramento da asma em diferentes faixas etárias e contextos clínicos pediátricos (Telcian et al., 2017). Em adição, na emergência, são utilizados biomarcadores derivados de células infiltradas nos tecidos do trato respiratório e do ar exalado, permitindo a avaliação de diferentes aspectos da inflamação. Entre esses biomarcadores, destacam-se a contagem de células no escarro, como a peroxidase eosinofílica, que reflete a degranulação de eosinófilos, e os ensaios de mediadores solúveis. Um exemplo relevante é o fator de crescimento endotelial vascular (VEGF), frequentemente detectado durante exacerbações agudas de asma pediátrica. Adicionalmente, na asma pediátrica não Th2, observa-se uma elevada expressão de IL-10, IFN- γ , TNF- α , IL-26 e TSLP no escarro, o que retrata o monitoramento da doença e apresenta potencial como biomarcador de gravidade (Busse et al., 2011).

As abordagens ômicas (genômica, epigenômica, proteômica e metabolômica) têm se destacado como ferramentas promissoras para a endotipagem da asma, auxiliando na compreensão da fisiopatologia e na identificação de mecanismos biológicos relevantes para o tratamento. Além deste, o 8-hidroxi-2'-desoxiguanosina (8-OHdG) emerge como um biomarcador confiável de estresse oxidativo, útil na estratificação da gravidade da asma e no acompanhamento do tratamento. Adicionalmente, a proteína clusterina no escarro tem sido associada à asma eosinofílica infantil, funcionando como um

biossensor de estresse oxidativo e oferecendo potencial para estudos e monitoramento da condição (Gill et al., 2018). Nesse sentido, o manejo eficaz da asma requer não apenas um diagnóstico preciso, mas também uma terapia adequada para prevenir exacerbações. A asma refratária apresenta desafios particulares, resistindo frequentemente à terapia padrão (corticosteróides inalatórios com β_2 -agonistas) e resultando em altas taxas de hospitalização. Um dos fatores contribuintes para essa resistência nas vias aéreas em desenvolvimento, é o IFN- γ , os receptores de corticosteróides podem se ligar a moléculas ativadas pela sinalização do IFN- γ , que ativa genes inflamatórios como CXCL10, que atrai células Th1 e perpetua a inflamação. O tecido linfóide associado ao brônquio induzível (iBALT), mais comum em crianças, também complica o tratamento. Rico em células ILC2, Th2 e IL-33, o iBALT promove hipersensibilização, remodelamento pulmonar, inflamação contínua e resistência medicamentosa, contribuindo para a complexidade da asma infantil grave (Gupta et al., 2019).

Em relação aos produtos biológicos direcionados à inflamação do tipo 2, como omalizumabe e mepolizumabe, eles têm demonstrado eficácia na redução de exacerbações da asma associadas a infecções virais respiratórias, particularmente pelo rinovírus. O omalizumabe, um anticorpo monoclonal anti-IgE, mostrou-se eficaz em crianças acima de 6 anos com asma grave, diminuindo a duração das infecções, a eliminação viral e as taxas de exacerbação induzidas por vírus (Busse et al., 2011). Seu mecanismo de ação parece estar relacionado ao aumento das respostas de IFN- γ e à modulação da expressão do receptor Fc γ RI em células dendríticas plasmocitoides (pDC). Estudos recentes sugerem que o omalizumabe pode proteger as pDC através dessa modulação do Fc γ RI, contribuindo para uma resposta antiviral mais eficaz (Just et al., 2019). Essas descobertas destacam o potencial desses produtos biológicos no manejo da asma, especialmente em casos graves e suscetíveis a infecções virais (Teach et al., 2015). Além disso, o mepolizumab, um anticorpo anti-IL-5, demonstrou eficácia na redução de exacerbações da asma em adultos e foi aprovado para uso em crianças acima de 6 anos com asma eosinofílica na Europa e nos EUA (Jackson et al., 2022) (Gupta et al., 2019). Paralelamente, uma nova geração de terapias biológicas está em desenvolvimento, incluindo lebrikizumabe (anti-IL-13), dupilumabe (anti-IL-4R), reslizumabe (anti-IL-5), benralizumabe (anti-IL-5R), tezepelumabe (anti-TSLP) e anticorpos monoclonais anti-IL-33 (Menzies-Gow et al., 2021). Esses medicamentos têm como alvo específico citocinas e alarminas envolvidas na cascata inflamatória do tipo 2, visando modular as respostas imunes e reduzir as exacerbações causadas por infecções respiratórias. Atualmente, essas terapias estão em diferentes estágios de estudos pré-clínicos e clínicos, representando uma promissora fronteira no tratamento da asma, especialmente para pacientes com formas graves ou resistentes da doença.

4. Conclusão

A compreensão da asma evoluiu significativamente, incorporando uma visão mais abrangente que vai além do modelo Th2, reconhecendo a complexa interação entre fatores genéticos, imunológicos e ambientais. Os avanços em biomarcadores não invasivos, como eosinófilos no escarro e FeNO, têm sido notáveis, embora os desafios persistam na identificação de marcadores para asma não-Th2. O tratamento progrediu com o uso de produtos biológicos e as novas abordagens terapêuticas, baseadas em antioxidantes naturais e suplementação de vitamina D, representando um avanço significativo na personalização do tratamento. Apesar desses avanços, a asma continua sendo um desafio significativo, exigindo uma abordagem multidisciplinar que integre novos conhecimentos, biomarcadores e terapias direcionadas. O objetivo final é melhorar o manejo da doença, reduzir a morbimortalidade e aumentar a qualidade de vida dos pacientes através de uma abordagem individualizada.

Referências

Ajaz, M., Singh, I., Vugic, L., Jani, R., Rathnayake, H., Diyapaththugama, S., Mulaw, G. F., & Colson, N. J. (2025). The interplay of plant-based antioxidants, inflammation, and clinical outcomes in asthma: A systematic review. *Respiratory Medicine*, 236, 107918. doi.org

- Busse, W. W., Morgan, W. J., Gergen, P. J., Mitchell, H. E., Gem, J. E., Liu, A. H., Gruchalla, R. S., Kattan, M., Teach, S. J., Pongracic, J. A., Chmiel, J. F., Steinbach, S. F., Calatroni, A., Togias, A., Thompson, K. M., Szeffler, S. J., & Sorkness, C. A. (2011). Randomized trial of omalizumab (anti-IgE) for asthma in inner-city children. *The New England Journal of Medicine*, 364(11), 1005–1015. doi.org
- Casarin, S. T., Fernandes, L. M., & Santos, J. S. (2020). Tipos de revisão de literatura: considerações das editoras do Journal of Nursing and Health. *Journal of Nursing and Health*, 10(5). <https://periodicos.ufpel.edu.br/index.php/enfermagem/article/view/19924>
- Cho, Y. S., & Moon, H. B. (2010). The role of oxidative stress in the pathogenesis of asthma. *Allergy, Asthma & Immunology Research*, 2(3), 183–187. doi.org
- Dut, R., Dizdar, E. A., Birben, E., Sackesen, C., Soyer, O. U., Besler, T., & Kalayci, O. (2008). Oxidative stress and its determinants in the airways of children with asthma. *Allergy*, 63(12), 1605–1609. doi.org
- Gil, A. C. (2017). *Como elaborar projetos de pesquisa* (6ª ed.). Editora Atlas.
- Gill, M. A., Liu, A. H., Calatroni, A., Krouse, R. Z., Shao, B., Schiltz, A., Gern, J. E., Togias, A., & Busse, W. W. (2018). Enhanced plasmacytoid dendritic cell antiviral responses after omalizumab. *Journal of Allergy and Clinical Immunology*, 141(5), 1735–1743.e9. doi.org
- Gupta, A., Ikeda, M., Geng, B., Azmi, J., Price, R. G., Bradford, E. S., ... & Mepolizumab Study Group. (2019). Long-term safety and pharmacodynamics of mepolizumab in children with severe asthma with an eosinophilic phenotype. *Journal of Allergy and Clinical Immunology*, 144(5), 1336–1342.e7. doi.org
- Han, Y., Zhang, M., Yu, S., & Jia, L. (2025). Oxidative stress in pediatric asthma: Sources, mechanisms, and therapeutic potential of antioxidants. *Frontiers in Bioscience (Landmark Edition)*, 30(2), 22688. doi.org
- Hosseini, B., Berthon, B. S., Starkey, M. R., Collison, A., McLoughlin, R. F., Williams, E. J., Nichol, K., Wark, P. A., Jensen, M. E., Da Silva Sena, C. R., Baines, K. J., Mattes, J., & Wood, L. G. (2021). Children with asthma have impaired innate immunity and increased numbers of type 2 innate lymphoid cells compared with healthy controls. *Frontiers in Immunology*, 12, 664668. doi.org
- Ioniuc, I. K., Lupu, A., Dragan, F., Tarnita, I., Alexoe, M. M., Streanga, V., Mitrofan, C., Thet, A. A., Nedelcu, A. H., Salaru, D. L., Burlea, S. L., Mitrofan, E. C., Lupu, V. V., & Azoicai, A. N. (2024). Oxidative stress and antioxidants in pediatric asthma's evolution and management. *Antioxidants (Basel, Switzerland)*, 13(11), 1331. doi.org
- Jackson, D. J., Bacharier, L. B., Gergen, P. J., Gagalys, L., Calatroni, A., Wellford, S., Gill, M. A., Stokes, J., Liu, A. H., Gruchalla, R. S., Cohen, R. T., Makhija, M., Khurana Hershey, G. K., O'Connor, G. T., Pongracic, J. A., Sherenian, M. G., Rivera-Spoljaric, K., Zoratti, E. M., Teach, S. J., & Kattan, M.; US National Institute of Allergy and Infectious Disease's Inner City Asthma Consortium. (2022). Mepolizumab for urban children with exacerbation-prone eosinophilic asthma in the USA (MUPPITS-2): A randomised, double-blind, placebo-controlled, parallel-group trial. *Lancet*, 400(10351), 502–511. doi.org
- Jayawardena, T. U., Sanjeeva, K. K. A., Lee, H. G., Nagahawatta, D. P., Yang, H. W., Kang, M. C., & Jeon, Y. J. (2020). Particulate matter-induced inflammation/oxidative stress in macrophages: Fucosterol from *Padina boryana* as a potent protector, activated via NF- κ B/MAPK pathways and Nrf2/HO-1 involvement. *Marine Drugs*, 18(12), 628. doi.org
- Jesenak, M., Zelieskova, M., & Babusikova, E. (2017). Oxidative stress and bronchial asthma in children—Causes or consequences? *Frontiers in Pediatrics*, 5, 162. doi.org
- Just, J., Deschildre, A., Lejeune, S., & Amat, F. (2019). New perspectives of childhood asthma treatment with biologics. *Pediatric Allergy and Immunology*, 30(2), 159–171. doi.org
- Kleniewska, P., & Pawliczak, R. (2017). The participation of oxidative stress in the pathogenesis of bronchial asthma. *Biomedicine & Pharmacotherapy*, 94, 100–108. doi.org
- Mattos, P. C. (2015). Tipos de revisão de literatura. UNESP. <https://www.fca.unesp.br/Home/Biblioteca/tipos-de-revisao-de-literatura.pdf>
- Menzies-Gow, A., Corren, J., Bourdin, A., Chupp, G., Israel, E., Wechsler, M. E., Brightling, C. E., Griffiths, J. M., Hellqvist, Å., Bowen, K., Kaur, P., Almqvist, G., Ponnambal, S., & Colice, G. (2021). Tezepelumab in adults and adolescents with severe, uncontrolled asthma. *The New England Journal of Medicine*, 384(19), 1800–1809. doi.org
- Noutsios, G. T., & Floros, J. (2014). Childhood asthma: Causes, risks, and protective factors; a role of innate immunity. *Swiss Medical Weekly*, 144, w14036. doi.org
- Paul, A. G. A., Muehling, L. M., Eccles, J. D., & Woodfolk, J. A. (2019). T cells in severe childhood asthma. *Clinical & Experimental Allergy*, 49(5), 564–581. doi.org
- Pereira, A. S., Shitsuka, D. M., Parreira, F. J., & Shitsuka, R. (2018). *Metodologia da pesquisa científica [e-book gratuito]*. Editora da UFSM.
- Raundhal, M., Morse, C., Khare, A., Oriss, T. B., Milosevic, J., Trudeau, J., Huff, R., Pilewski, J., Holguin, F., Kolls, J., Wenzel, S., Ray, P., & Ray, A. (2015). High IFN- γ and low SLPI mark severe asthma in mice and humans. *The Journal of Clinical Investigation*, 125(8), 3037–3050. doi.org
- Rother, E. T. (2007). Revisão sistemática x revisão narrativa. *Acta Paulista de Enfermagem*, 20(2), 5–6. <https://doi.org/10.1590/S0103-21002007000200001>
- Snyder, H. (2019). Literature review as a research methodology: An overview and guidelines. *Journal of Business Research*, 104, 333–339. <https://doi.org/10.1016/j.jbusres.2019.07.039>
- Teach, S. J., Gill, M. A., Togias, A., Sorkness, C. A., Arbes, S. J., Jr, Calatroni, A., Wildfire, J. J., Gergen, P. J., Cohen, R. T., Pongracic, J. A., Kerckmar, C. M., Khurana Hershey, G. K., Gruchalla, R. S., Liu, A. H., Zoratti, E. M., Kattan, M., Grindle, K. A., Gem, J. E., Busse, W. W., & Szeffler, S. J. (2015). Preseasonal treatment with either omalizumab or an inhaled corticosteroid boost to prevent fall asthma exacerbations. *The Journal of Allergy and Clinical Immunology*, 136(6), 1476–1485. doi.org

Telcian, A. G., Zdrengea, M. T., Edwards, M. R., Laza-Stanca, V., Mallia, P., Johnston, S. L., & Stanciu, L. A. (2017). Vitamin D increases the antiviral activity of bronchial epithelial cells in vitro. *Antiviral Research*, 137, 93–101. doi.org

Xepapadaki, P., Adachi, Y., Pozo Beltrán, C. F., El-Sayed, Z. A., Gómez, R. M., Hossny, E., Filipovic, I., Le Souef, P., Morais-Almeida, M., Miligkos, M., Nieto, A., Phipatanakul, W., Pitrez, P. M., Wang, J. Y., Wong, G. W. K., & Papadopoulos, N. G. (2022). Utility of biomarkers in the diagnosis and monitoring of asthmatic children. *World Allergy Organization Journal*, 16(1), 100727. doi.org