



**UNIVERSIDADE FEDERAL DA PARAÍBA
CENTRO DE CIÊNCIAS DA SAÚDE
COORDENAÇÃO DO CURSO DE GRADUAÇÃO EM FARMÁCIA**

ALEXYA MIKELLE TEIXEIRA CAVALCANTI

**ALÉRGENOS E SUAS RESPOSTAS FISIOPATOLÓGICAS EM
MODELOS MURINOS DE INDUÇÃO DA ASMA: UMA REVISÃO
INTEGRATIVA**

**JOÃO PESSOA – PB
NOVEMBRO – 2024**

ALEXYA MIKELLE TEIXEIRA CAVALCANTI

**ALÉRGENOS E SUAS RESPOSTAS FISIOPATOLÓGICAS EM
MODELOS MURINOS DE INDUÇÃO DA ASMA: UMA REVISÃO
INTEGRATIVA**

Trabalho de Conclusão de Curso apresentado à Coordenação do Curso de Graduação em Farmácia, do Centro de Ciências da Saúde, da Universidade Federal da Paraíba, como parte dos requisitos para obtenção do grau de Bacharel em Farmácia.

Orientadora: Profa. Dra. Fabiana de Andrade Cavalcante Oliveira

Coorientadora: Me. Indyra Alencar Duarte Figueiredo

**JOÃO PESSOA – PB
NOVEMBRO – 2024**

ALEXYA MIKELLE TEIXEIRA CAVALCANTI

**ALÉRGENOS E SUAS RESPOSTAS FISIOPATOLÓGICAS EM
MODELOS MURINOS DE INDUÇÃO DA ASMA: UMA REVISÃO
INTEGRATIVA**

Trabalho de Conclusão de Curso apresentado à Coordenação do Curso de Graduação em Farmácia, do Centro de Ciências da Saúde, da Universidade Federal da Paraíba, como parte dos requisitos para obtenção do grau de Bacharel em Farmácia.

Aprovado em 06 de novembro de 2024.

Documento assinado digitalmente
 FABIANA DE ANDRADE CAVALCANTE OLIVEIRA
Data: 18/11/2024 13:54:26-0300
Verifique em <https://validar.itd.gov.br>

**Profa. Dra. Fabiana de Andrade Cavalcante Oliveira
Departamento de Ciências Biomédicas/UFPB
(Orientadora)**

Documento assinado digitalmente
 ADRIANO FRANCISCO ALVES
Data: 18/11/2024 16:41:19-0300
Verifique em <https://validar.itd.gov.br>

**Prof. Dr. Adriano Francisco Alves
Departamento de Ciências Biomédicas/UFPB
(Examinador interno)**

Documento assinado digitalmente
 SARAH REBECA DANTAS FERREIRA
Data: 19/11/2024 10:28:34-0300
Verifique em <https://validar.itd.gov.br>

**Profa. Dra. Sarah Rebecca Dantas Ferreira
Escola de Ensino Superior Agreste Paraibano e Faculdade Três Marias
(Examinadora externa)**

**Catalogação na publicação
Seção de Catalogação e Classificação**

C376a Cavalcanti, Alexya Mikelle Teixeira.

Alérgenos e suas respostas fisiopatológicas em
modelos murinos de indução da asma: uma revisão
integrativa / Alexya Mikelle Teixeira Cavalcanti. -
João Pessoa, 2024.

104 f. : il.

Orientação: Fabiana de Andrade Cavalcante Oliveira.
Coorientação: Indyra Alencar Duarte Figueiredo.
TCC (Graduação) - UFPB/CCS.

1. Asma alérgica. 2. Modelos murinos. 3.
Hiper-responsividade. 4. Vias-aéreas. 5. Inflamação. I.
Oliveira, Fabiana de Andrade Cavalcante. II.
Figueiredo, Indyra Alencar Duarte. III. Título.

UFPB/CCS

CDU 616.248 (043.2)

Dedicatória

Aos meus pais, Cláudio Luiz Cavalcanti e Marlene Teixeira da Silva, pois sem eles nada disso seria possível. Agradeço por todo apoio e incentivo durante toda a jornada.

Aos meus avós, Jusifina Souza Teixeira e Juarez Cavalcanti Barbosa, e ao meu primo Igor Karveny Teixeira do Nascimento (*in memoriam*), que partiram antes de presenciar essa enorme vitória, e que desde sempre apoiaram meus sonhos sendo os maiores incentivadores para que estes se tornassem reais.

Ao meu sobrinho, Daniel Luiz Cavalcanti da Silva que, sem saber, me apoiou e acalentou quando mais precisava. Sua admiração é o meu bem mais precioso.

Agradecimentos

Primeiramente, gostaria de expressar minha profunda gratidão a Deus, por me proporcionar força, sabedoria e inspiração necessárias para enfrentar os desafios durante essa jornada. A cada conquista reconheço que foi uma oportunidade dada até conseguir chegar aqui.

A minha orientadora, Profa. Dra. Fabiana de Andrade Cavalcante, sou imensamente grata pela oportunidade de ingressar no Laboratório de Farmacologia Funcional Prof. George Thomas (LFF). Sua paciência e incentivo foram fundamentais no desenvolvimento deste trabalho e durante todo o tempo de orientação. Sou grata por sua dedicação e comprometimento em nos guiar e instigar nosso pensamento crítico. Admiro sua capacidade em transpassar a barreira aluno-professor, inspirar e encorajar seus orientandos com ensinamentos gentis e palavras de apoio. A considero um modelo de professora, pesquisadora e farmacêutica, e agradeço por me ensinar a pensar como uma pesquisadora. Jamais esquecerei todas as lições passadas. Obrigada por ser uma excelente “mãe científica”.

A minha coorientadora, a doutoranda Indyra Alencar Duarte Figueiredo. Agradeço por me receber de braços abertos no início da minha jornada, por ser naturalmente bondosa e estar sempre de prontidão para qualquer ajuda que é solicitada. Obrigada por contribuir com a minha formação, pelos treinamentos realizados, pela confiança e por todo auxílio nessa etapa final.

À Profa. Dra. Bagnólia Araújo Costa por todos os ensinamentos passados durante a graduação, por inspirar diversos alunos e ser exemplo de docente. Agradeço por todos os conselhos passados durante a graduação, que contribuíram significativamente para minha formação acadêmica.

Ao Prof. Dr. Luiz Henrique Cesar Vasconcelos por toda colaboração e apontamentos compartilhados e por incentivar nosso pensamento crítico.

Aos membros da banca, Prof. Dr. Adriano Francisco Alves e Profa. Dra. Sarah Rebeca Dantas Ferreira por aceitarem o convite em participar desse momento e por toda contribuição que auxiliarão na minha formação e na melhoria deste trabalho.

À doutoranda Isabela Motta Felício, agradeço por toda confiança que me foi concedida na realização de experimentos, por todas as risadas e ensinamentos, pela sua amizade e bondade durante dias difíceis.

Ao doutorando Lucas Nóbrega de Oliveria, por todo companheirismo nos dias de experimento, pela confiança, por todo apoio e ensinamentos compartilhados.

As minhas colegas de iniciação científica, Alissa M. O. Oliveira, Jayne M. Fernandes e Ludmilla E. S. Gomes, por todo companheirismo e auxílio nesses anos, pelas risadas durante os experimentos, pela amizade e por todo apoio dados durante essa jornada.

Aos companheiros do Laboratório de Farmacologia Funcional Professor George Thomas, que fazem ou já fizeram parte da equipe, Anderson F. A. Diniz, Bárbara C. Barros, Breno F. O. Claudino, Bruno F. L. Alves, Daiany M. C. Francelino, Gabriel N. M. Oliveira, José Edvaldo C. S. Filho, João M. A. Silva, Karen. M. Cordeiro, Maria Luisa. B. Souza, Mateus M. Vieira, Matheus K. N. Melchiades, Maxsyara F. S. Soares, Michel B. Melo, Ray R. A. Arruda, Samyra O. Silva e Thaís R. Sousa, obrigada pela convivência, por todo ensinamento e contribuição dadas e pelas muitas risadas compartilhadas.

Aos meus amigos, presentes dados pela graduação: Annie C. Souza, Antônio M. S. Santos, Maria L. Silva, Mateus M. Santos, Vinicius G. M. Oliveira e Washington Douglas T. Rodrigues. Não poderia deixar de expressar minha gratidão a vocês, que fizeram dessa jornada tão especial e inesquecível, pelas incontáveis horas de estudo em grupo, por todos os conselhos, apoio em momentos difíceis e pelas risadas que marcaram nossos dias. Sou extremamente grata por cada momento compartilhado.

Ao meu namorado, Thiago Pires N. Santos, seu apoio foi essencial durante toda essa jornada. Agradeço por seu suporte e por sempre acreditar em mim, até quando eu duvidava da minha capacidade. Obrigada por celebrar toda conquista obtida nesses anos e me incentivar. Sua paciência e compreensão fez com que os desafios aparentassem ser mais fáceis de enfrentar.

À Universidade Federal da Paraíba, pelos recursos físicos e acadêmicos prestados, por toda oportunidade e incentivos que me foram dados desde o início da graduação.

Ao Programa Institucional de Bolsistas em Iniciação Científica (PIBIC/UFPB), ao qual fui vinculada por três anos, por todas as oportunidades e aprendizados que levo para toda a vida.

Ao Conselho Nacional de Desenvolvimento Científico e Tecnológico (CNPQ) pelo apoio financeiro no último ano de graduação.

Aos meus professores da graduação, técnicos e supervisores, cada um de vocês desempenharam um papel na minha formação acadêmica, pessoal e profissional. Agradeço por cada conhecimento compartilhado, sabedoria e paixão pela

educação. Por cada aula inspiradora onde aprendi lições que transpassavam o conteúdo das disciplinas, pelos conselhos dados, por toda compreensão como também valores expressos que levarei para a vida. Obrigada por me prepararem para todos os desafios que virão.

À coordenação do curso de Farmácia, representada pelo coordenador Prof. Dr. Ionaldo José Lima Diniz Basilio, e pela vice coordenadora Profa. Dra. Silvana Teresa Lacerda Jales, por todo apoio prestado.

Obrigada!

Alexya Mikelle Teixeira Cavalcanti

Resumo

A asma é uma doença inflamatória crônica que afeta cerca de 29% da população mundial e se configura como um problema de saúde pública de grande relevância. Sua complexa patogênese, marcada por hiper-responsividade brônquica, inflamação e remodelamento das vias aéreas, torna os modelos animais ferramentas essenciais para o estudo dessa desordem. Através desses modelos é possível investigar os mecanismos subjacentes à asma, desde a sensibilização a alérgenos até o desenvolvimento de novas terapias. Diferentes modelos murinos reproduzem aspectos variados da asma humana, cada um com suas vantagens e limitações. Para induzir a asma em murinos, são empregados diversos alérgenos, entre os quais se destacam a ovalbumina, o lipopolissacarídio, ácaro da poeira doméstica, material particulado e alérgeno da barata. A escolha do modelo adequado depende dos objetivos específicos da pesquisa, como o fenótipo e fisiopatologia da asma a ser estudada e consequente resposta imune desejada. Esse trabalho tem como objetivo realizar uma revisão integrativa da literatura sobre os tipos de alérgenos empregados em diferentes modelos murinos de indução da asma, e analisar os mecanismos fisiopatológicos subjacentes à asma alérgica. Diante disso, foi realizada uma revisão de literatura integrativa nas bases de dados *PubMed*, *Science Direct* e *Scopus* dos últimos 10 anos, utilizando como descritores: “músculo liso”, “rato”, “camundongo”, “cobaia”, “asma”, “modelo animal”, “alérgenos” e “modelo de asma”, em inglês. Observou-se que, entre os anos de 2014 e 2024 foram publicados 1.728 artigos, e conforme os critérios de inclusão e exclusão, 157 desses estudos abordaram o modelo de asma em murinos, considerando aspectos da fisiopatologia, aplicabilidade e resultados nesses modelos experimentais. Assim como na asma humana, os modelos murinos de indução da asma apresentam aumento do infiltrado de eosinófilos, neutrófilos, leucócitos, macrófagos e monócitos, e de mediadores inflamatórios como diversas interleucinas, IgE, TNF- α e IFN- γ , além de hiperplasia de células epiteliais e caliciformes da musculatura lisa das vias aéreas, fatores responsáveis pela hiper-responsividade e alterações na função pulmonar. A partir disso, conclui-se que o uso de alérgenos em murinos é uma ferramenta essencial para o entendimento dos mecanismos imunológicos envolvidos na asma, permitindo a simulação de aspectos da asma alérgica. Essa avaliação permite que sejam testadas a eficácia de novas substâncias com potencial terapêutico no tratamento dessa desordem, considerando a heterogeneidade da doença e seus múltiplos fatores de exacerbação.

Palavras-chave: asma alérgica; modelos murinos; hiper-responsividade; vias aéreas; inflamação.

Abstract

Asthma is a chronic inflammatory disease that affects approximately 29% of the global population and is a significant public health issue. Its complex pathogenesis, characterized by bronchial hyper-responsiveness, inflammation, and airway remodeling, makes animal models essential tools for studying this disorder. Through these models, it is possible to investigate the underlying mechanisms of asthma, from sensitization to allergens to the development of new therapies. Various murine models replicate different aspects of human asthma, each with its own advantages and limitations. To induce asthma in mice, various allergens are used, including ovalbumin, lipopolysaccharides, house dust mites, particulate matter, and cockroach allergens. The choice of the appropriate model depends on the specific research objectives, such as the phenotype and pathophysiology of asthma to be studied and the desired immune response. This work aims to conduct an integrative literature review on the types of allergens used in different murine models for asthma induction and analyze the pathophysiological mechanisms underlying allergic asthma. An integrative literature review was performed in the databases PubMed, Science Direct, and Scopus over the last 10 years using descriptors such as "smooth muscle," "rat," "mouse," "guinea pig," "asthma," "animal model," "allergens," and "asthma model" in English. It was observed that between 2014 and 2024, 1,728 articles were published; according to inclusion and exclusion criteria, 157 of these studies addressed the murine asthma model, considering aspects of pathophysiology, applicability, and results in these experimental models. Like human asthma, murine models of asthma induction show increased infiltration of eosinophils, neutrophils, leukocytes, macrophages, and monocytes, as well as inflammatory mediators such as various interleukins, IgE, TNF- α , and IFN- γ . Additionally, there is hypertrophy and hyperplasia of epithelial cells and goblet cells in the smooth muscle of the airways—factors responsible for hyper-responsiveness and changes in pulmonary function. Therefore, it is concluded that using allergens in mice is an essential tool for understanding the immunological mechanisms involved in asthma, allowing for the simulation of aspects of allergic asthma. This evaluation enables testing the efficacy of new substances with therapeutic potential for treating this disorder while considering the heterogeneity of the disease and its multiple exacerbating factors.

Keywords: allergic asthma; murine models; hyper-responsiveness; airways; inflammation.

Lista de Figuras

Figura 1 – Esquema anatômico do sistema respiratório.....	27
Figura 2 – Resposta imunológica da asma alérgica	29
Figura 3 – Mecanismo eletromecânico de contração do músculo liso das vias aéreas	33
Figura 4 – Mecanismo farmacomecânico da contração do músculo liso das vias aéreas pela ativação do sistema efetor G_{q/11}- PLC β₁.....	34
Figura 5 – Mecanismo farmacomecânico de relaxamento do músculo liso das vias aéreas induzido pelas vias efetoras do cAMP e cGMP.....	35
Figura 6 – Esquema do tratamento farmacológico da asma	37
Figura 8 – Estrutura química do Lipopolissacarídio (LPS).....	61
Figura 9 – Espécies dos ácaros <i>Dermatophagoides pteronyssinus</i> (A) e <i>Dermatophagoides farinae</i> (B)	63
Figura 10 – Espécies de baratas que contém o alérgeno CKA	66

Lista de Fluxograma

Fluxograma 1 – Fluxograma da seleção de artigos com base nos critérios de inclusão e exclusão definidos.....51

Lista de Gráficos

Gráfico 1 – Quantidade de artigos publicados nas bases científicas <i>Pubmed</i>, <i>Science Direct</i> e <i>Scopus</i>, com base nos descritores no título, resumo ou palavras-chave entre os anos de 2014-2024.....	52
Gráfico 2 – Percentual dos diferentes roedores em modelos de indução da asma empregados em artigos publicados entre o período de 2014-2024 nas bases de dados <i>PubMed</i>, <i>Science Direct</i> e <i>Scopus</i>.....	53
Gráfico 3 – Quantidade de artigos publicados utilizando diferentes linhagens de camundongos na indução da asma.....	54
Gráfico 4 – Quantidade de artigos publicados utilizando diferentes linhagens de ratos na indução da asma.....	55
Gráfico 5 – Quantificação das metodologias empregadas na indução da asma em modelos murinos entre os anos de 2014-2024 publicados nas bases científicas <i>Pubmed</i>, <i>Science Direct</i> e <i>Scopus</i>, com base nos descritores no título, resumo ou palavras-chave.....	56

Lista de Quadros

- Quadro 1 – Modelos murinos de asma induzida por alérgenos e suas principais características fisiopatológicas** 67

LISTA DE ABREVIATURAS

Al(OH)₃	Hidróxido de alumínio
ACh	Acetilcolina
Anvisa	Agência Nacional de Vigilância Sanitária
APC	Células apresentadoras de antígeno
ATP	Trifosfato de adenosina
BALF	Fluido do lavado broncoalveolar
CaM	Calmodulina
Cav	Canais de cálcio dependentes de voltagem
CCh	Carbacol
CDs	Células dendríticas
CEUAs	Comissões de Ética no Uso de Animais
CI	Corticosteroide inalatório
CKA	Alérgeno da barata
Concea	Conselho Nacional de Controle da Experimentação Animal
CysLT	Cisteinil leucotrieno
DAG	Diacilglicerol
DAMPs	Padrões moleculares associados ao dano
ELISA	Ensaio de imunoabsorção enzimática
FcϵRI	Receptor de IgE de alta afinidade
FDA	<i>Food and Drug Administration</i> (Administração de alimentos e medicamentos)
FR	Frequência respiratória
Gina	<i>Global Initiative for Asthma</i> (Iniciativa Global para Asma)
GDP	Difosfato de guanosina
GTP	Trifosfato de guanosina
HDM	Ácaro da poeira doméstica
IFN-γ	Interferon gama
IgE	Imunoglobulina E
ILC2s	Células linfoides inatas do tipo 2
IL	Interleucina

IP₃	1,4,5-trifosfato de inositol
IP₃R	Receptor de 1,4,5-trifosfato de inositol
IUIS	União Internacional das Sociedades Imunológicas
LABA	Agonista adrenérgico-β de longa duração
LAMA	Antagonista muscarínico de ação prolongada
LPS	Lipopolissacarídio
MAPK	Proteína cinase ativada por mitógeno
MCh	Metacolina
MHC	Complexo de histocompatibilidade
MLCK	Cadeia leve da miosina
NANC	Não-adrenérgico não-colinérgico
NCX	Trocador Na ⁺ -Ca ²⁺
NLRs	Receptores semelhantes ao domínio de oligomerização ligante de nucleotídeos
NO	Óxido nítrico
OMS	Organização Mundial da Saúde
OVA	Ovalbumina
PAMPs	Padrões moleculares associados ao patógeno
PDEs	Fosfodiesterases
PHF11	Gene PHF11
PGD₂	Prostaglandina D ₂
PIP₂	4,5-bisfosfato de fosfatidilinositol
PKA	Proteína cinase A
PKC	Proteína cinase C
PKG	Proteína cinase G
PLC_{β1}	Fosfolipase C β ₁
PM	Material particulado
PMCA	Ca ²⁺ -ATPase da membrana plasmática
PRRs	Receptores de reconhecimento de padrões
RyR	Receptor de rianodina
SABA	Agonista adrenérgico-β de curta duração

SERCA	Ca ²⁺ -ATPase do retículo sarcoplasmático
STAT	Transdutores de sinal e ativadores de transcrição
SUS	Sistema Único de Saúde
Th	Células T auxiliares
TGF-β	Fator de crescimento transformador β
TLR	Receptor <i>toll-like</i>
TNF-α	Fator de necrose tumoral α
TSLP	Linfopoetina estromal tímica
VC	Volume corrente
VEGF	Fator de crescimento endotelial vascular
VM	Volume minuto

OBS: as abreviaturas e os símbolos utilizados neste trabalho e que não constam nesta relação, encontram-se descritas no texto ou são convenções adotadas universalmente.

SUMÁRIO

1 Introdução	23
2 Fundamentação teórica.....	24
2.1 Asma	25
2.1.1 Conceitos gerais, epidemiologia e classificações.....	25
2.1.2 Fisiopatologia	26
2.1.3 Inervação e mecânica respiratória	31
2.1.4 Tratamentos	36
2.2 Uso animal em modelos experimentais.....	38
2.2.1 Modelos murinos na indução da asma	40
2.2.2 Métodos de avaliação da asma em murinos	41
2.3 Alérgenos.....	43
3 Objetivos	45
4 Metodologia.....	47
5 Resultados e Discussão	50
5.1 Determinação dos artigos revisados que abordavam modelos de asma alérgica induzida em murinos	51
5.2 Modelos murinos utilizados em protocolos de indução da asma na pesquisa científica	53
5.3 Determinação dos alérgenos em modelos de indução da asma	55
5.3.1 Ovalbumina (OVA).....	57
5.3.2 Ácaro da poeira doméstica.....	62
5.3.3 Material particulado	64
5.3.4 Alérgenos de baratas.....	65
6 Conclusões.....	76
Referências	78

1 Introdução

A asma é uma doença heterogênea, caracterizada clinicamente pela hiper-responsividade, remodelamento e inflamação crônica das vias aéreas. A doença é definida pelo histórico dos sintomas respiratórios, que variam ao longo do tempo e em intensidade. Dentre estes, os mais comuns são tosse, falta de ar, sibilo, sensação de aperto no peito e limitação variável do fluxo de ar expiratório (Gina 2024).

Essa desordem é uma das doenças crônicas não transmissíveis mais comuns, que acomete aproximadamente 300 milhões de indivíduos mundialmente (Gina, 2024), onde em média 460 mil pessoas morrem prematuramente em decorrência da asma por ano (Wang et al., 2023). Nesse processo há infiltração e ativação de células imunes, como eosinófilos, linfócitos, neutrófilos e mastócitos que desencadeiam a hiperplasia e hiper-responsividade do músculo liso das vias aéreas, que influenciam na patogênese da asma (Hammad; Lambrecht, 2021).

Diversos fatores são responsáveis pelo desencadeamento de exacerbações da asma, tais como exposição à alérgenos, poluentes atmosféricos, infecções respiratórias virais e prática de exercícios físicos. Essa condição é influenciada por uma combinação de fatores genéticos, ambientais e predominantemente imunológicos (Gans; Gavrilova., 2020).

A *Global Initiative for Asthma* (Gina) classifica a asma em 6 fenótipos distintos agrupados por características observáveis como a asma alérgica; não alérgica; com tosse predominante e variante; de início tardio; persistente e com limitação do fluxo aéreo; e asma com obesidade, sendo os dois primeiros grupos os principais observados e estudados (Gans; Gavrilova, 2020; Gina, 2024). A asma também pode ser classificada em dois grandes endótipos, considerando os mecanismos fisiopatológicos da inflamação e ação dos linfócitos T auxiliares do tipo 2 (Th2) para melhor caracterização do quadro clínico do paciente, em Th2-high, de caráter eosinofílico, e Th2-low, com predomínio neutrofílico (Hammad; Lambrecht, 2021; Habib et al., 2022).

Nesse contexto, os modelos experimentais tem como objetivo reproduzir a fisiopatologia da asma e seus mecanismos moleculares, permitindo a avaliação de novos candidatos para o tratamento dessa desordem. Dentre esses modelos, as linhagens celulares podem ser utilizadas *in vitro* para estabelecer mecanismos de lesão celular a partir da quantificação de citocinas pró-inflamatórias (Liu et al., 2021). No entanto, neste tipo de modelo não é possível replicar com precisão as interações observadas *in vivo*, uma vez que a asma é uma doença crônica multifatorial,

caracterizada por interações complexas entre diversas vias imunológicas e fatores ambientais (Bates; Rincon; Irvin, 2009).

Diante disso, destacam-se os modelos murinos, que são valorizados por suas múltiplas linhagens consanguíneas, fácil manipulação gênica e semelhança genética com os seres humanos. Esses modelos são capazes de simular diversas desordens que afetam os seres humanos, incluindo a asma (Reddy *et al.*, 2012).

Considerando a relevância de modelos que mimetizam a asma observada em humanos, este trabalho tem como objetivo realizar uma revisão integrativa da literatura sobre os modelos murinos utilizados na indução da asma alérgica, com foco em artigos publicados entre os anos de 2014 e 2024. Essa revisão busca reunir um material de consulta e apoio para a comunidade acadêmica na área de estudo da asma ao esclarecer a fisiopatologia, aplicabilidades e resultados obtidos em cada modelo avaliado.

2 Fundamentação teórica

2.1 Asma

2.1.1 Conceitos gerais, epidemiologia e classificações

A asma é uma doença clínica heterogênea, de caráter crônico e complexo responsável por acometer as vias aéreas causando tosse, sibilância, falta de ar e aperto no peito. Os sintomas costumam variar significantemente entre os pacientes (Akar-Ghibril *et al.*, 2020; Gina, 2024). A sintomatologia pode aparecer desde o começo da infância (asma de início na infância) até em indivíduos adultos (asma de início tardio). Na infância, é mais comum em indivíduos do sexo masculino, enquanto na vida adulta acomete comumente mulheres (Stern *et al.*, 2020).

Essa desordem atinge em média 300 milhões de indivíduos mundialmente, se tratando de um problema de saúde pública (Soriano *et al.*, 2017; Gina, 2024). A prevalência dos sintomas da asma vem aumentando em diversos países, especialmente nos de média e baixa renda, acompanhado ao aumento da gravidade desses sintomas (Ellwood *et al.*, 2017)

Estima-se que no Brasil aproximadamente 20 milhões de pessoas sejam acometidas com asma, correspondendo a aproximadamente 23% da população (Vasconcelos *et al.*, 2023). Acredita-se que 10% dos indivíduos asmáticos possuam a forma grave da doença, que está associada ao aumento de mortalidade e redução da qualidade de vida do paciente (Fernandes *et al.*, 2014; Reis *et al.*, 2024). A asma grave gera altos custos para o sistema de saúde, sendo este responsável por cerca de 200 milhões de reais das despesas relacionadas a essa desordem com indivíduos asmáticos no Brasil entre os anos de 2019 a 2024 (Pizzichini *et al.*, 2020; Teixeira *et al.*, 2024).

Dentre os custos obtidos, incluem-se os diretos, como as internações hospitalares e medicamentos, e os indiretos, com redução da qualidade de vida, observado pelo impacto na saúde mental, associado ao aumento de estresse e ansiedade, junto a perda da qualidade do sono (Stanescu, 2024), em detrimento dos sintomas observados em exacerbações da doença, e morte prematura, quando não há tratamento a tempo (Cançado *et al.*, 2019).

De acordo com o DATASUS, o banco de dados do Sistema Único de Saúde (SUS) pública no Brasil, foi estimado que ocorrem, em média, 354 mil internações por ano e, dentre esses casos, no ano de 2023 houveram mais de 84.500 hospitalizações, onde aproximadamente 97% dos casos eram de caráter urgente (Ribeiro *et al.*, 2024).

Entre os anos de 2016 e 2020, foram contabilizados 2.248 óbitos em decorrência da asma, correspondendo mais de 6 óbitos/dia no Brasil (Marques *et al.*, 2022).

De acordo com a Gina (2024), a asma pode ser classificada em seis fenótipos distintos:

- Alérgica: fenótipo mais comum, tende a iniciar na infância e está associado ao histórico familiar de doenças alérgicas com infiltrado eosinofílico;
- Não-alérgica: não está associada a processos alérgicos, possuindo um perfil inflamatório neutrofílico ou eosinofílico;
- Com tosse predominante e variante: em alguns indivíduos o único sintoma de asma presente é a tosse que apresenta piora durante a noite ou na prática de exercícios físicos;
- Tardia: surgimento em adultos, especialmente em mulheres. O perfil inflamatório se apresenta como não-alérgico;
- Persistente e com limitação do fluxo de ar: desenvolvimento da limitação do fluxo de ar de modo persistente ou reversível parcialmente em decorrência da remodelação brônquica;
- Com obesidade: alguns pacientes obesos e asmáticos tendem a piorar do quadro clínico de ambas as doenças. O perfil inflamatório é neutrofílico e pouco eosinofílico.

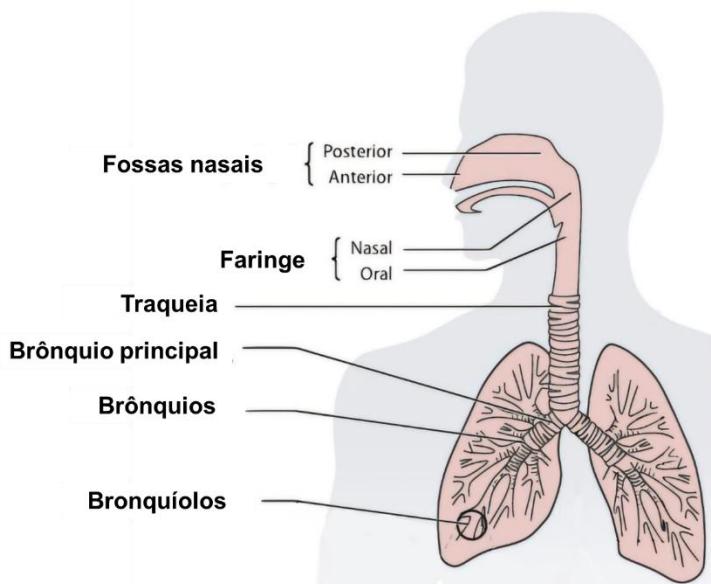
2.1.2 Fisiopatologia

O sistema respiratório é constituído pelas vias aéreas, que são um conjunto de tubos ramificados que conecta os pulmões ao meio externo. Pode ser dividido morfologicamente em porção condutora, responsável por conduzir o ar inspirado aos pulmões, e porção respiratória, onde ocorrem as trocas gasosas (Silverthorn, 2017).

O ar quando inspirado passa pelas fossas nasais, faringe, laringe e traqueia (Figura 1). A traqueia é um órgão tubular semirrígido sustentado por cartilagem, que se estende para dentro do tórax e se ramifica em brônquios primários, com um brônquio em cada pulmão. Em seguida, nos pulmões, os brônquios se ramificam em bronquíolos, que se tornam progressivamente menores ao modo que adentram no parênquima pulmonar, se ramificando até criar uma transição entre as vias aéreas e o epitélio de troca do pulmão (West, 2013). As paredes dos alvéolos possuem uma

fina camada de células epiteliais e são vascularizadas com uma rede de capilares sanguíneos, responsáveis pelas trocas gasosas (Lemes, 2018).

Figura 1 – Esquema anatômico do sistema respiratório.



Fonte: Adaptado de Kleinstreuer; Zhang (2010).

A passagem do ar pelas fossas nasais faz com que ele seja aquecido, umedecido e filtrado pelo trato respiratório superior. A traqueia e os brônquios são revestidos por um epitélio respiratório, composto por um epitélio pseudoestratificado cilíndrico ciliado com células caliciformes, responsáveis pela produção e secreção de mucina por essas células (Fujisawa *et al.*, 2023). Esse epitélio desempenha funções de proteção contra patógenos e filtração do ar inalado (Davis; Wypych, 2021).

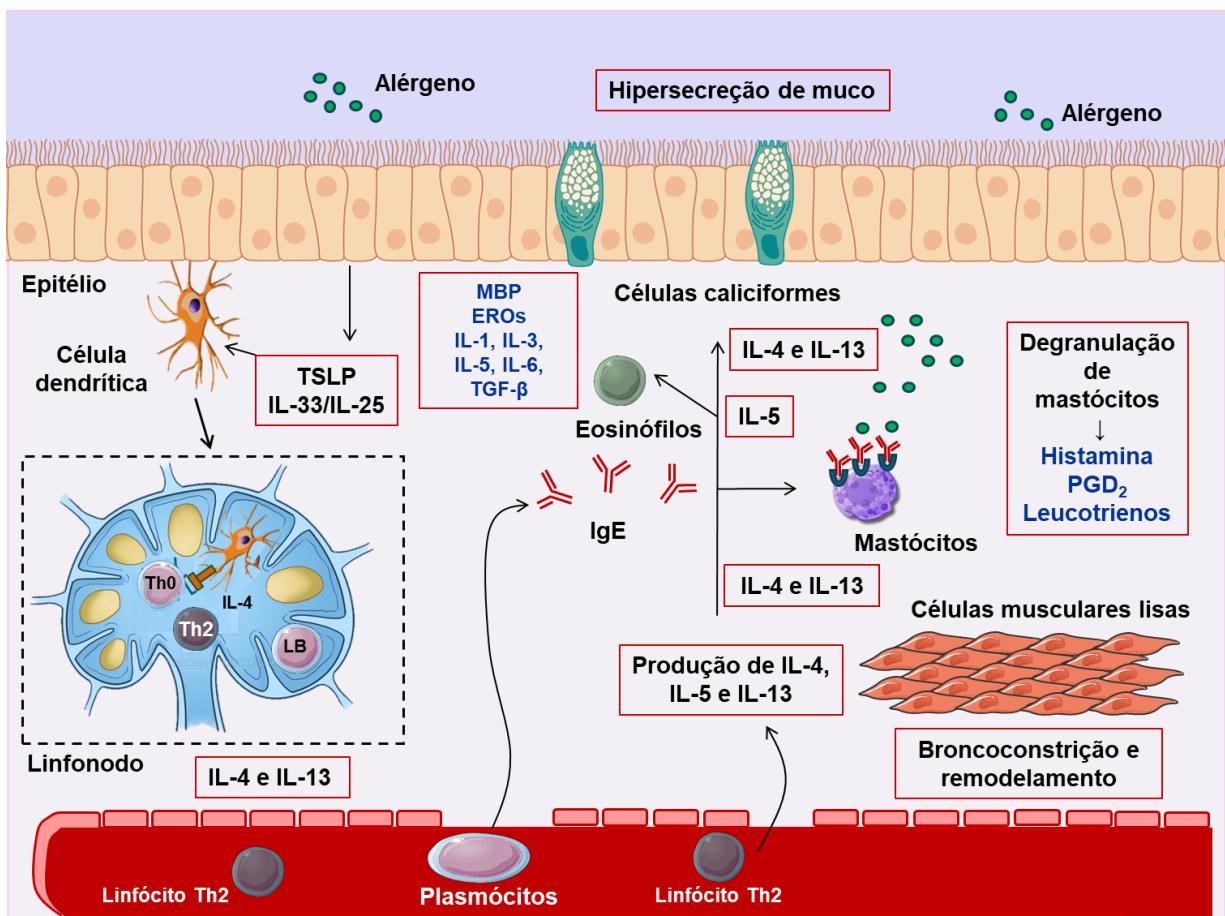
Na asma alérgica, a principal característica observada é a obstrução variável das vias aéreas, causada pela redução do diâmetro do lúmen em decorrência da inflamação crônica. A hipertrofia das células musculares lisas é caracterizada pela infiltração e ativação de células imunes, como eosinófilos, neutrófilos, células dendríticas, linfócitos, células linfoïdes inatas e mastócitos. A interação dessas células imunes com as células estruturais adjacentes, como células epiteliais, desempenha um papel crucial na manutenção da inflamação crônica em indivíduos asmáticos (Hammad; Lambrecht, 2021).

O epitélio respiratório fornece uma barreira funcional, física e de defesa imunológica, desempenhando um papel fundamental na depuração mucociliar de partículas inaladas. Essas partículas são removidas e neutralizadas a partir da

produção de quimiocinas e citocinas produzidas por células epiteliais (Carlier *et al.*, 2021).

As células dendríticas (CDs) possuem um papel crucial na modulação das respostas imunes, devido à sua alta expressão de receptores de reconhecimento de padrões (PRRs), incluindo os receptores *toll like* (TLR), ativados por proteases e os receptores semelhantes ao domínio de oligomerização ligante de nucleotídeos (NLRs) (Steelant *et al.*, 2016). Esses PRRs permitem que as células dendríticas detectem padrões moleculares associados à patógenos (PAMPs) ou à danos teciduais (DAMPs) nas vias aéreas (Gill, 2012). Em resposta a essa detecção, as CDs liberam alarminas, como a linfopoetina estromal tímica (TLSP), IL-25 e IL-33. Essas citocinas têm a função de ativar as células linfoides inatas 2 (ILC2) que, uma vez ativadas, produzem e secretam uma variedade de citocinas, como IL-4, IL-5, IL-9 e IL-13 (Calderon *et al.*, 2023) (Figura 2).

As alarminas ativam as CDs, as principais células apresentadoras de antígeno (APCs). Após fagocitar o alérgeno, as CDs se deslocam para os linfonodos, onde apresentam os peptídios抗原icos às células T auxiliares virgens (Th0), por meio do complexo de histocompatibilidade do tipo II (MHCII). Uma vez ativadas, essas células se diferenciam em células T auxiliares tipo 2 (Th2), que migram para as zonas de células B nos linfonodos, estimulando a diferenciação das células B em plasmócitos, células responsáveis pela produção de anticorpos, como a IgE (Lambrecht *et al.*, 2017) (Figura 2).

Figura 2 – Resposta imunológica da asma alérgica.

Na presença do alérgeno, ocorre a liberação de citocinas do epitélio (TSLP, IL 25 e IL-33) que atuam em células linfoïdes inatas estimulando as células dendríticas (CDs), que são as principais células apresentadoras de antígeno. As CDs são mobilizadas para os linfonodos locais, onde ativam as células T auxiliares virgens (Th0), convertendo-as em células T auxiliares tipo 2 (Th2), competente de produção de IL-4, IL-5 e IL-13. Essas células T migram para as zonas de células B, e se movem para a circulação para atuarem como células efetoras. As citocinas de perfil Th2 interagem localmente com células B, induzindo a sua diferenciação em plasmócitos produtores de IgE, que se ligam em receptores específicos em mastócitos, tornando-os sensibilizados. A partir dos próximos contatos com o alérgeno, este se liga ao complexo IgE-receptor induzindo uma reação cruzada que pode ocorrer a degranulação dos mastócitos, liberando mediadores contráteis e inflamatórios. As células Th2 migram para o epitélio das vias aéreas e para a camada submucosa, onde secretam IL-5 e IL-13 para mediar a resposta inflamatória, com acúmulo de mastócitos e eosinófilos, causando aumento da produção de muco, remodelamento das vias aéreas e hiper-reactividade brônquica.

Fonte: Adaptado de Figueiredo *et al.*, 2023.

As células T auxiliares efetoras se direcionam para a corrente sanguínea e migram para o epitélio das vias aéreas guiadas pela expressão de quimiocinas e moléculas de adesão (Medoff *et al.*, 2005). No epitélio respiratório, essas células efetoras liberam algumas citocinas, como a IL-4, que atua na diferenciação de outras células Th0 em Th2. Já a IL-5 é fundamental no recrutamento de eosinófilos para as vias aéreas, além de estimular a maturação dessas células em nível de medula óssea, além disso, há ainda o estímulo de eosinófilos por eotaxinas que auxiliam na migração

dessas células para o epitélio das vias respiratórias (Asosingh *et al.*, 2016; Hassani; Koenderman, 2018).

A IL-4 e IL-13 desempenham papel fundamental na diferenciação de plasmócitos, que são células especializadas na produção de IgE, crucial na fase inicial da reação alérgica; além disso, a IL-13 também estimula o remodelamento tecidual e a hipersecreção de muco (Yang *et al.*, 2004; Boonpiyathad *et al.*, 2019). A IgE produzida se liga aos seus receptores de alta afinidade (FcεRI), presentes na superfície de membrana de basófilos e mastócitos (Zavadniak; Rosário, 2005).

Em indivíduos previamente sensibilizados, a partir de um próximo contato com o alérgeno, este se liga ao complexo IgE-FcεRI, gerando uma reação cruzada que leva à degranulação dos basófilos e mastócitos com liberação de mediadores inflamatórios e citocinas (Sarinho; Cruz, 2006), como histamina, prostaglandina D₂ (PGD₂) e CysLT, responsáveis pelo broncoespasmo e inflamação das vias aéreas (Van Ree *et al.*, 1996; Gans; Gavrilova, 2020). Esses mecanismos inflamatórios são perpetuados pelas citocinas, de modo que a produção de IgE está associada a resposta inflamatória crônica observada na asma alérgica (Segato *et al.*, 2024).

O estreitamento das vias aéreas é geralmente reversível com o uso de agentes broncodilatadores. No entanto, em alguns casos de asma grave, a obstrução ao fluxo aéreo pode ser irreversível, a partir da formação de tampão de muco e edema na submucosa (Mauad *et al.*, 2000; Campos, 2007). Na asma ocorrem alterações estruturais como remodelamento brônquico, que se refere às mudanças de composição, quantidade, organização dos componentes celulares e moleculares, como genes, fatores de transcrição e quimiocinas que podem alterar a parede das vias aéreas, bem como a hiper deposição de colágeno tipo I (Mauad, 2008; Martire, 2012).

Dentre as alterações estruturais, destaca-se a fibrose a partir da deposição de matriz colágena e metaplasia para células de *goblet*, também chamadas de células caliciformes, que resulta no aumento da produção e hipersecreção de muco. Além disso, ocorre o surgimento de edema pelo aumento da vascularização das vias aéreas, a partir do desequilíbrio hemodinâmico entre o meio intravascular e interstício, com aumento da permeabilidade vascular à macromoléculas, relacionada ao aumento da expressão do fator de crescimento endotelial vascular (VEGF) (Sumi; Hamid, 2007). Observa-se também o espessamento da camada muscular das vias aéreas a

partir da hiperplasia e hipertrofia das células musculares lisas que resultam no espessamento das vias aéreas (Fixman *et al.*, 2007).

A inflamação e o remodelamento das vias aéreas são ainda influenciados pelo fator de crescimento transformador β (TGF- β), um mediador produzido pelo epitélio e liberado em resposta a citocinas, como a IL-13 (Hammad; Lambrecht, 2015). O TGF- β promove fibrose e hipertrofia do músculo liso das vias áreias (Kraik *et al.*, 2024), além de estimular a diferenciação de fibroblastos e deposição de colágeno, sendo este um fator primordial no remodelamento das vias aéreas (Kocwin *et al.*, 2023).

2.1.3 Inervação e mecânica respiratória

A respiração é um processo ativo que requer contração e relaxamento das vias aéreas, crucial no processo de ventilação e perfusão, garantindo estabilidade mecânica às vias aéreas não cartilaginosas (Pelaia *et al.*, 2008). Essa força mecânica imposta pela respiração, é um importante modulador da responsividade brônquica, onde em adultos saudáveis, a inspiração profunda reduz a responsividade (David, 2016).

Essa condição é impulsionada por uma amplificação da inervação parassimpática, e pela ativação dos mastócitos em resposta a alérgenos. O tônus das células musculares lisas das vias aéreas é aumentado na asma, e regulado pelo nervo vago, que libera a acetilcolina (ACh) para estimular receptores muscarínicos, a fim de induzir contração, bem como o aumento da produção e secreção de muco (Rodrigues *et al.*, 2016)

As vias aéreas possuem inervação adrenérgica limitada, com liberação de noradrenalina e adrenalina pelos neurônios pós-ganglionares simpáticos, reduzindo o tônus muscular através da broncodilatação e redução da resistência ao fluxo de ar (Gorain *et al.*, 2020). Esse efeito ocorre principalmente pela ativação dos receptores adrenérgicos- β_2 , amplamente expressos nas células musculares lisas das vias aéreas (Manti *et al.*, 2024).

Adicionalmente, há o sistema não-adrenérgico não-colinérgico (NANC), um sistema mais complexo dividido em componentes inibitórios (iNANC), mediados pelo óxido nítrico e o peptídio intestinal vasoativo, responsáveis pelo relaxamento; e excitatórios (eNANC), que liberam a neurocinina A, substância P e trifosfato de adenosina (ATP), causando a contração da musculatura lisa das vias aéreas (Kistemaker; Prakash 2019).

A contração muscular é caracterizada pela geração de tensão pelo músculo, onde essa tensão depende de diversos fatores, tais como o comprimento das fibras musculares, força, frequência de potenciais de ação sobre uma fibra e velocidade de contração (Silverthorn, 2017). O entendimento do mecanismo de contração e relaxamento da musculatura lisa das vias aéreas é imprescindível para melhor entendimento da mecânica respiratória em indivíduos asmáticos.

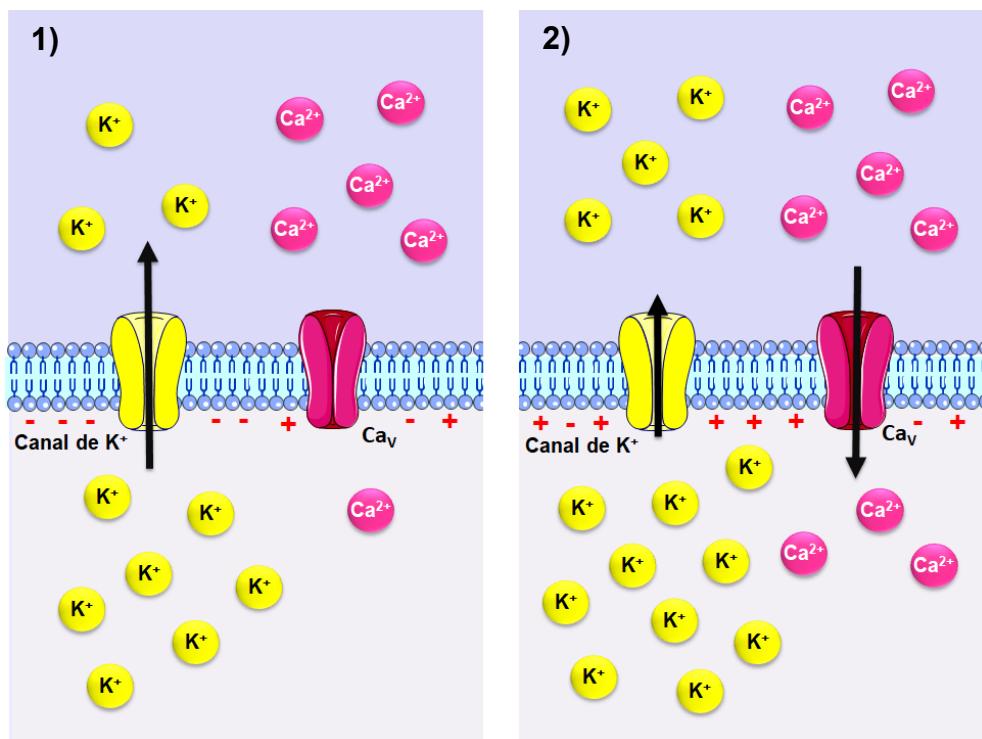
No músculo liso, o aumento da concentração citosólica de íons cálcio ($[Ca^{2+}]_c$) é o marco inicial para desencadear a contração. O aumento da $[Ca^{2+}]_c$ ocorre por dois principais mecanismos distintos, podendo acontecer pela despolarização da membrana, caracterizando-o como mecanismo de contração eletromecânico, ou pode se dar pela ligação de um agonista ao seu receptor acoplado à proteína G (GPCR), caracterizando o mecanismo de contração farmacomecânico (Berridge, 2008).

É possível avaliar o mecanismo eletromecânico da contração através do aumento da concentração de potássio extracelular ($[K^+]_e$) (Figura 3). Fisiologicamente, o K^+ se encontra mais concentrado no meio intracelular, estando em constante efluxo pelos seus canais de vazamento. Ao aumentar a concentração deste íon no meio extracelular, esse efluxo irá reduzir, levando ao acúmulo de cargas positivas no interior da célula, e consequente despolarização. Essa despolarização irá ativar canais de cálcio dependentes de voltagem (Ca_v), levando a abertura destes e ao influxo de Ca^{2+} . O cálcio irá se ligar à proteína citoplasmática calmodulina, formando o complexo $4Ca^{2+}\text{-CaM}$, que ativará a cinase da cadeia leve da miosina (MLCK), e esta, irá fosforilar a cadeia leve da miosina, permitindo a interação entre os miofilamentos de actina e miosina culminando na contração da musculatura lisa das vias aéreas (Somlyo; Somlyo 2003; Camoretti-Mercado; Lockey, 2021)

Já o mecanismo farmacomecânico da contração ocorre pela ligação de um agonista, como a acetilcolina (ACh), que é um ligante endógeno, ou o carbacol (CCh), mimético da ACh, ao receptor M_3 , que acopla às proteínas $G_{q/11}$, e estas, ativam o sistema efetor da fosfolipase C β_1 (PLC β_1), que cliva o fosfolipídio de membrana PIP₂ (4,5-bisfosfato de fosfatidilinositol) em IP₃ (1,4,5-trifosfato de inositol) e DAG (diacilglicerol). O IP₃, pela ligação aos seus receptores (IP₃R) no retículo sarcoplasmático, leva à liberação de Ca^{2+} (Fukata *et al.*, 2001) que, por sua vez, ativa os receptores de rianodina (RyR) (Sanders, 2001; McFadzean; Gibson, 2002), levando à liberação de mais Ca^{2+} , que transloca a proteína cinase C (PKC) para membrana para que seja ativada pelo DAG. A PKC fosforila os Ca_v , levando a abertura

destes e influxo de Ca^{2+} , resultando na contração da musculatura lisa das vias aéreas (Figura 4).

Figura 3 – Mecanismo eletromecânico de contração do músculo liso das vias aéreas.



(1) Durante o repouso, o gradiente eletroquímico favorece o efluxo de íons K^+ através de canais de vazamento, deixando a região perimembranar interna das células musculares lisas polarizadas negativamente; (2) um aumento na $[\text{K}^+]_{\text{e}}$ diminui o efluxo desses íons, havendo acúmulo de cargas positivas na região perimembranar interna; a célula despolariza, ocasionando a ativação dos Ca_V que leva ao influxo de Ca^{2+} com consequente contração.

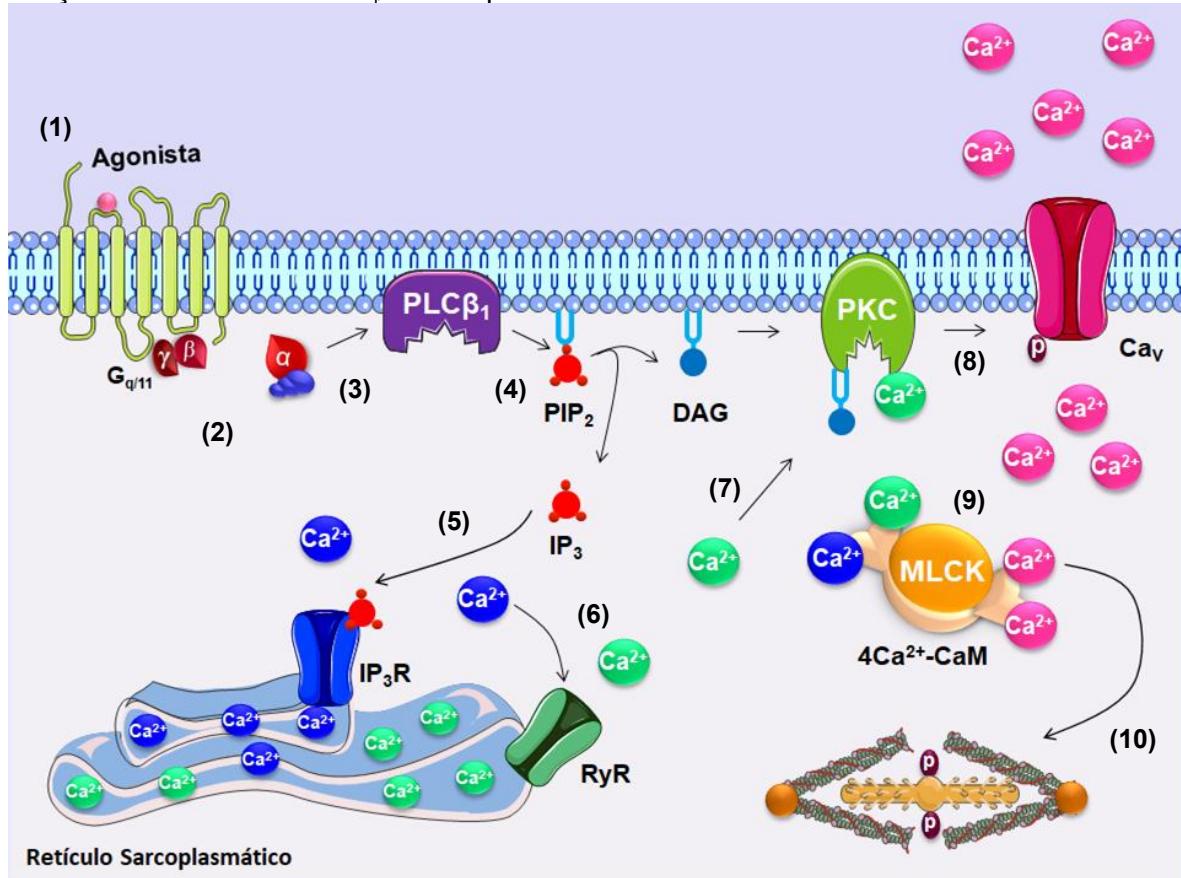
Fonte: Adaptado de Figueiredo, 2020.

Assim, como a condição primordial para a contração é o aumento da $[\text{Ca}^{2+}]_c$, para que o relaxamento ocorra, é necessário a diminuição da concentração citosólica deste íon, tanto para o mecanismo eletro quanto para o farmacomecânico. Para que o mecanismo eletromecânico de relaxamento ocorra, poderá haver a ativação de canais de K^+ ou bloqueio dos Ca_V (Knot; Brayden; Nelson, 1996).

Já o mecanismo farmacomecânico de relaxamento pode ocorrer pela ativação de um ligante à receptores acoplados à proteína G_s (Figura 5). Um exemplo de ligante endógeno é a adrenalina, que se liga ao receptor adrenérgico- β_2 no músculo liso das vias aéreas, e ativa o sistema efetor da ciclase de adenilil, que irá converter o trifosfato de adenosina (ATP) em monofosfato cíclico de adenosina (cAMP), e este, ativa a proteína cinase A (PKA), dependente de cAMP, que irá fosforilar diversos alvos que

culminarão no relaxamento por diminuição de níveis citoplasmáticos de cálcio (Somlyo, 1999; Price; Bernal, 2001).

Figura 4 – Mecanismo farmacocromecânico da contração do músculo liso das vias aéreas pela ativação do sistema efetor G_{q/11}- PLC β₁.



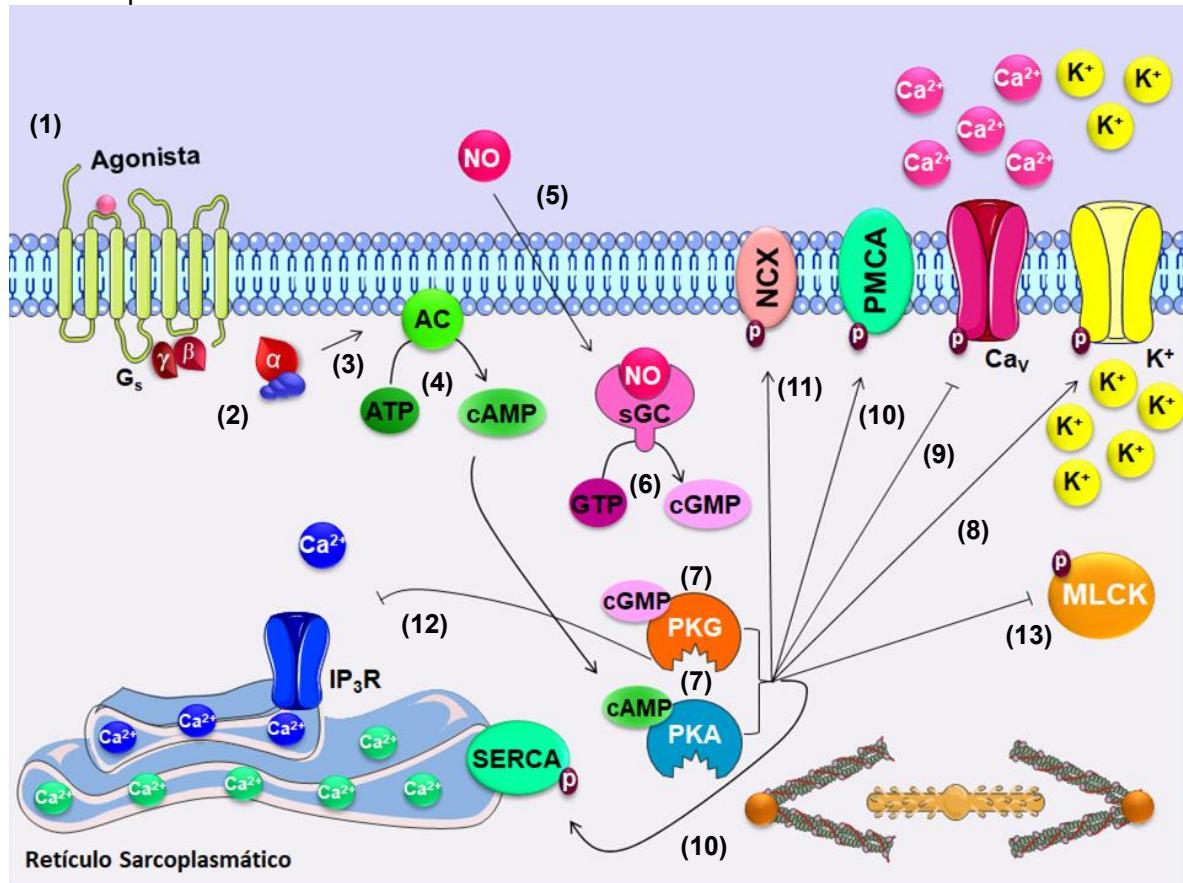
(1) O agonista se liga ao seu receptor do tipo GPCR na membrana plasmática; (2) As proteínas G_{q/11} trocam GDP por GTP na sua subunidade α (não mostrado na figura), tornando-se ativa; (3) A subunidade α_{q/11}-GTP ativa a PLCβ₁; (4) A PLCβ₁ cliva o fosfolipídio de membrana PIP₂ em IP₃ e DAG; (5) O IP₃ migra pelo citoplasma e ativa o IP₃R presente na membrana do RS, liberando o Ca²⁺ dos estoques; (6) O Ca²⁺ liberado ativa o RyR, fazendo com que mais Ca²⁺ seja liberado para o citoplasma; (7) O Ca²⁺ que foi liberado, juntamente com o DAG, ativam a PKC; (8) A PKC ativada fosforila os Cav1 promovendo o influxo de Ca²⁺ através dos mesmos; (9) O aumento da [Ca²⁺]c aumenta a afinidade pela CaM formando o complexo 4Ca²⁺-CaM e ativando a MLCK; (10) A MLCK ativada fosforila a MLC e esta se torna ativa e interage com os filamentos de actina, desencadeando a contração do músculo liso.

Fonte: Adaptado de Figueiredo, 2020.

A PKA irá ativar os canais de K⁺, ocasionando efluxo deste íon e hiperpolarização da célula, com inativação indireta dos Cav; a PKA também irá inibir diretamente os Cav e a MLCK, diminuindo a fosforilação da MLC e, consequentemente, a interação entre a miosina e os filamentos de actina; a bomba de cálcio da membrana plasmática (PMCA) e o trocador 3Na⁺/2Ca²⁺ (NCX), permitindo a extrusão de Ca²⁺; a bomba de cálcio do retículo (SERCA), garantindo o reestoque

de Ca^{2+} . (Somlyo, 1999), levando ao relaxamento da musculatura lisa das vias aéreas (Figura 5).

Figura 5 – Mecanismo farmacocêmico de relaxamento do músculo liso das vias aéreas induzido pelas vias efetoras do cAMP e cGMP.



(1) O agonista se liga ao seu receptor do tipo GPCR na membrana plasmática; (2) a proteína G_s troca GDP por GTP na sua subunidade α (processo não mostrado na figura), tornando-se ativa; (3) a subunidade $G_{s\alpha}$ -GTP ativa a AC; (4) a AC converte o ATP em cAMP; (5) o NO gerado tanto dos nervos como das células epiteliais estimula a atividade da sGC; (6) a sGC converte o GTP em cGMP; (7) os nucleotídos cíclicos, cAMP e cGMP, ativam suas respectivas proteínas cinases, PKA e PKG, respectivamente. Ambas as proteínas cinases fosforilam vários substratos: (8) ativam os canais de K^+ ; (9) inibem os Ca_v ; (10) aumentam a atividade da SERCA e da PMCA; (11) ativam o NCX; (12) A PKG inibe os IP_3R . Todos esses mecanismos diminuem a $[\text{Ca}^{2+}]_c$; (13) inibem a MLCK, reduzindo sua afinidade pelo complexo $4\text{Ca}^{2+}\text{-CaM}$. Todos esses mecanismos impedem a fosforilação da MLC e, consequentemente, a interação dos filamentos de miosina com os de actina, promovendo o relaxamento do músculo liso; (14) Uma inibição das PDEs leva ao aumento dos nucleotídos cíclicos, também ocasionando relaxamento.

Fonte: Adaptado de Figueiredo, 2020.

Outro mecanismo relaxante ocorre através da geração de óxido nítrico (NO). O NO é produzido pelas enzimas sintases do óxido nítrico (NOS), a partir da L-arginina e O_2 , formando L-citrulina e NO. No trato respiratório, o NO é produzido, majoritariamente, pelo epitélio, sendo um fator relaxante derivado de epitélio (Ricciardolo *et al.*, 2004). O NO é um gás lipossolúvel que atravessa a membrana e

se liga ao seu receptor intracelular ciclase de guanilil solúvel (sGC), que converte trifosfato de guanosina (GTP) em monofosfato cíclico de guanosina (cGMP). O cGMP ativa a proteína cinase G (PKG) dependente de cGMP, que fosforila os mesmos alvos descritos para a PKA para induzir o relaxamento, com adição da inibição do IP₃R (Carvajal *et al.*, 2000; Zhao *et al.*, 2015) (Figura 5).

Assim, percebe-se que substâncias que aumentem a concentração de cAMP e cGMP são efetivas para o tratamento da asma, uma vez que diminuem o broncoespasmo, como é o caso dos inibidores de fosfodiesterases (PDEs), já que essas enzimas têm como função a clivagem desses monofosfatos cíclicos (Page; Spina, 2012).

Além de fatores inflamatórios, imunológicos e contráteis, a regulação da asma também é influenciada por aspectos genéticos. Mais de 120 variações genéticas no DNA foram associadas às características da asma (El-Husseini *et al.*, 2023), refletindo a extensa heterogeneidade dos fenótipos da asma, com variações genéticas entre os indivíduos (Hoffjan, Ober, 2002).

Cada um desses genes representa uma classe funcional distinta, indicando novos caminhos na patogênese da asma. Por exemplo, polimorfismos no gene ADAM33, que é expresso no músculo liso brônquico e nas células epiteliais, desempenham um papel significativo no remodelamento das vias aéreas (Holgate *et al.*, 2006; Blakey *et al.*, 2009). Outro exemplo é o gene PHF11 que está relacionado à imunorregulação de linfócitos B (Laitinen, 2007; Mélen; Pershagen, 2012). Esses achados ressaltam a complexidade da asma, onde a interação entre fatores genéticos e ambientais pode levar a diferentes manifestações clínicas da doença (Vercelli, 2010).

2.1.4 Tratamentos

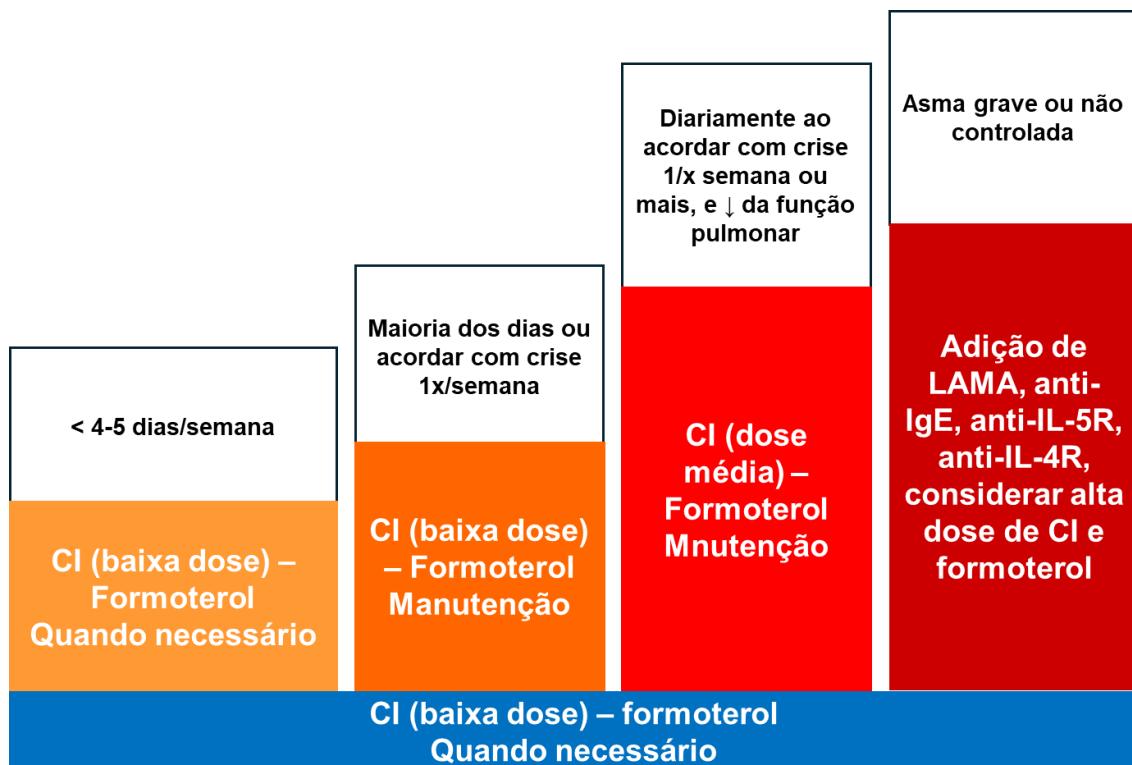
A asma é uma doença crônica sem cura definida, cujo tratamento se concentra em tratamentos não farmacológicos como a interrupção de contato com antígenos e alérgenos, e farmacológicos com o uso de medicamentos como broncodilatadores, glicocorticoides e imunomoduladores, visando o controle dos sintomas (Ji; Li, 2023). As diretrizes atuais enfatizam a avaliação e manejo da asma, oferecendo recomendações baseadas em evidências científicas para diagnóstico, tratamento e monitoramento eficaz (Yorgancioglu *et al.*, 2023). A Gina (2024) categoriza o

tratamento em duas linhas, cada uma composta por quatro etapas que aumentam em complexidade conforme a gravidade dos sintomas.

Na primeira linha de tratamento, recomenda-se o uso de corticosteroides inalatórios (CI) em combinação com agonistas adrenérgicos-β de longa duração (LABA), como o formoterol (Figura 6). Essa abordagem é preferida pela Gina devido à sua simplicidade e eficácia no alívio e manutenção dos sintomas. O uso combinado de CI e formoterol tem demonstrado reduzir o risco de exacerbações graves em comparação ao uso isolado de agonistas adrenérgicos-β de curta duração (SABA), que não são mais recomendados isoladamente como tratamento inicial devido ao seu potencial de causar exacerbações graves e hiper-responsividade brônquica (Gina, 2024).

Para a segunda linha de tratamento, uma abordagem alternativa é adotada quando a primeira linha não é adequada. Em casos de asma leve, recomenda-se o uso de CI em baixa dose com um SABA, podendo ser administrados juntos ou separadamente. Com a progressão dos sintomas, é possível aumentar a dose do CI ou adicionar um LABA para melhorar a função pulmonar (Gina, 2024).

Figura 6 – Esquema do tratamento farmacológico da asma.



Fonte: Adaptado de Gina (2024).

Além disso, existem opções terapêuticas adicionais que consideram não apenas os sintomas da asma, mas também os mecanismos alérgicos subjacentes. Exemplos incluem imunoterapia específica para alérgenos e antagonistas do receptor de leucotrienos, que são eficazes em pacientes com asma leve a moderada. O uso de antagonistas muscarínicos de ação prolongada (LAMA) também pode ser considerado como terapia complementar para melhorar a função pulmonar e reduzir exacerbações em pacientes com asma não controlada (Gina, 2024).

2.2 Uso animal em modelos experimentais

O uso de animais em pesquisas é realizado desde as civilizações antigas, com contribuições notáveis dos gregos, onde essas práticas iniciais estabeleceram um elo para a investigação científica moderna, a partir dos métodos criados por Galeno, que utilizava primatas para o entendimento da fisiologia humana. Essa prática influenciou a medicina por séculos (Miller, 2023), ao conduzir experimentos para estudar a origem da vida (Andersen; Winter, 2017).

Desde então, animais contribuíram para o desenvolvimento das vacinas contra diversas doenças, como a poliomielite (Levenbook *et al.*, 2000) e a varíola (Anbazhagan *et al.*, 2024), além da compreensão da patogênese e as respostas imunes de doenças como a AIDS, malária (Musher; Arasaratnam, 2022), COVID-19 (Brockhurst; Villano, 2021), asma (Zosky; Sly, 2007), dentre outras doenças.

Há inúmeras razões pelas quais a pesquisa com animais é essencial para a evolução médica e científica, mas a principal delas se refere ao fato de que todos os mamíferos são descendentes de um ancestral em comum, sendo assim, possuem um conjunto de órgãos semelhantes com funcionamento equivalentes de modo que animais e humanos podem desenvolver desordens similares (Taormina *et al.*, 2019; Diaz *et al.*, 2021).

Diversos animais são utilizados na pesquisa, no entanto, os murinos, ou roedores, são os mais empregados na investigação de diversas doenças, compreendendo quase 90% dos animais utilizados para este fim (Kiani *et al.*, 2022). Essa prevalência se deve às semelhanças genéticas e biológicas com os humanos, tornando-os modelos ideais para esses estudos (Jana *et al.*, 2023). Ademais, os roedores são inestimáveis em muitos contextos da pesquisa por seu pequeno tamanho, que compreende fácil manuseio em laboratório, boa adaptabilidade às

diversas condições experimentais que são conduzidos e baixo custo (Costa *et al.*, 2003).

A experimentação animal em laboratório de pesquisa é uma prática comum e fortemente institucionalizada. No entanto, o uso de animais em pesquisa apresenta uma complexidade ética e metodológica significativa (Filipecki *et al.*, 2010), onde apesar do seu essencialismo para a pesquisa, ainda é fortemente criticado (Petetta; Ciccocioppo, 2021; Vicente; Costa, 2024).

Em 1959, os cientistas William Russell e Rex Burch desenvolveram o conceito dos 3R's, descrevendo princípios éticos de Substituição (*Replacement*), que se refere ao uso de outras técnicas viáveis que substitua o uso animal, como metodologias *in silico*, cultura de células e uso de animais invertebrados; Redução (*Reduction*), que busca a redução do número de animais usados na obtenção de informações de determinado experimento de forma precisa e eficaz; e Refinamento (*Refinement*), que visa reduzir o número ou gravidade de procedimentos desumanos aplicado aos animais que ainda estão em experimentação, tornando a prática mais humanizada (Smith, 2024).

O filósofo Tom Regan levantou questões quanto aos princípios éticos da utilização animal em laboratórios, impactando países como os Estados Unidos (Stevens, 1990), Reino Unido (Greif; Tréz, 2000) e a comunidade europeia (Levai, 2001), onde passou a haver inspeções quanto ao alojamento, alimentação e licenciamento dos pesquisadores envolvidos (Vicente; Costa, 2024).

A implementação das Comissões de Ética no Uso de Animais (CEUAs) no Brasil, regulamentada pela Lei de n° 11.794, de 8 de outubro de 2008 (Brasil, 2008), também conhecida como Lei Arouca, foi um marco significativo ao exigir que todas as instituições que utilizam animais no ensino ou pesquisa constituam uma CEUA, que tem a responsabilidade de avaliar e aprovar projetos, assegurando princípios éticos e o bem-estar animal. Essa lei opera dentro da diretriz e regulação do Conselho Nacional de Controle da Experimentação Animal (CONCEA), que busca garantir o cumprimento dos padrões de tratamento humanitário desde 2008, garantindo que os benefícios da pesquisa sejam ponderados em relação ao sofrimento potencial dos animais. Além disso, incentivam o uso de métodos alternativos que possam reduzir ou substituir o uso de animais na pesquisa (Concea, 2013).

Órgãos regulamentares como a *Food and Drug Administration* (FDA) e a Agência Nacional de Vigilância Sanitária (Anvisa) retiraram a obrigatoriedade do uso

de animais no processo de desenvolvimento de novos medicamentos e dermocosméticos seguindo o princípio dos 3R's (Brasil, 2023; Zushin; Mukherjee; Wu, 2023). Porém, para determinados modelos de pesquisa, especialmente para a de determinadas doenças, não é possível realizar tal substituição para modelos alternativos, uma vez que a experimentação com animais promove maior conhecimento quanto ao mecanismo de ação de determinadas substâncias em nível sistêmico (Hashway; Wilding, 2020).

2.2.1 Modelos murinos na indução da asma

Os fenótipos de asma descritos pela Gina (2024) diferem em parâmetros clínicos, critérios fisiológicos, e gatilhos ambientais. Dessa forma, sua caracterização depende de biomarcadores que identifiquem endótipos distintos (Aun *et al.* 2017). Apesar de modelos animais serem limitados por não mimetizarem completamente as características e fenótipos da asma humana, garantem a ampliação de conhecimento acerca de inúmeras características estruturais, inflamatórias e fisiológicas da asma (Chapman *et al.*, 2014).

Muitos modelos animais vêm sendo utilizados para estudo dos mecanismos envolvidos na asma, dentre eles, ratos, cobaias, gatos, cachorros, suínos, bovinos, cavalos e primatas (Kirschvink; Reinhold, 2008; Plopper; Hyde, 2008). Ainda assim, o modelo mais comum é a inflamação alérgica das vias aéreas em murinos, devido aos curtos períodos de reprodução, disponibilidade de cepas endogâmicas, marcadores genéticos com genoma descritos, sistema imunológico caracterizado e a capacidade de induzir alterações genéticas (Taube *et al.*, 2004).

Genes de camundongos e ratos se assemelham em 85% com o de humanos. Estudos genéticos apontaram a homologia de 78 genes cromossômicos de cobaias com genes humanos (Romanenko *et al.*, 2015), e essa semelhança genômica entre as espécies é capaz de direcionar esses animais como modelos no estudo de doenças que afigem o ser humano, como a asma (Jagadesan *et al.*, 2023).

O uso de murinos na asma vem sendo empregado há mais de cem anos. Em 1937 foram realizados os primeiros experimentos com cobaias para avaliação da patogênese da asma, sendo este um dos primeiros modelos animais para a investigação da asma alérgica (Kallós; Kallós, 1984). Em 1994 foram descritos os primeiros modelos experimentais com camundongos que se assemelhassem à asma alérgica em humanos, e desde então essa descoberta resultou em avanços

significativos quanto à compreensão dos mecanismos envolvidos na asma (Gavett *et al.*, 1994; Kung *et al.*, 1994; Lukacs *et al.*, 1994).

Atualmente, o uso de modelos murinos continua a ser fundamental na pesquisa científica, especialmente em estudos relacionados à asma e outras doenças respiratórias (Paolucci *et al.*, 2024; Sarkl; Radhouani, 2024). Esses modelos permitem a investigação detalhada dos mecanismos imunológicos e inflamatórios que caracterizam a asma, possibilitando o desenvolvimento e a avaliação de novas abordagens que vem sendo desenvolvidas para melhorar a relevância clínica desses modelos (Nishimoto *et al.*, 2023).

2.2.2 Métodos de avaliação da asma em murinos

Diversas metodologias são empregadas para a avaliação do processo inflamatório causado pela asma, fundamentais na compreensão da resposta imune e das alterações patológicas. Um desses parâmetros observados se refere à quantificação de citocinas pró-inflamatórias, como interleucinas do perfil Th2 como a IL-4, IL-5 e IL-13, que desempenham papéis cruciais na ativação e recrutamento de eosinófilos, além de estarem envolvidas na produção de IgE específica (Habib *et al.*, 2022; Pasha *et al.*, 2024).

A IgE, por sua vez, é um marcador importante na sensibilização alérgica, está diretamente ligada a sensibilidade das vias aéreas e sua quantificação permite avaliar a intensidade da inflamação (Patelis *et al.*, 2018). Outros marcadores pró-inflamatórios como a contagem de eosinófilos e quantificação de citocinas no fluido do lavado broncoalveolar (BALF) permitem ainda uma compreensão mais aprofundada das respostas imunes envolvidas na asma (Kavuru *et al.*, 1999; McBrien; Menzies-Gow, 2017; Tkhayat *et al.*, 2021).

Além disso, a hiperplasia das vias respiratórias é uma característica marcante em modelos murinos na asma. Essa condição se refere ao aumento do número de células, como as células epiteliais e as células musculares lisas, que ocorre em resposta à inflamação crônica. Mediadores inflamatórios como IL-13 e PGD2 contribuem para o remodelamento das vias aéreas, levando ao aumento da produção de muco e hiperplasia das células caliciformes (Grainge; Park 2018; Rahmawati, 2023).

Esse remodelamento é caracterizado pela deposição de colágeno, hipertrofia do músculo liso e espessamento das paredes brônquicas, que afetam o fluxo de ar

(Jia; Yao, 2019; Livshits; Kalinkovich, 2021). A deposição de colágeno e a proliferação de células musculares lisas das vias aéreas são características críticas desse processo, resultando perda da função pulmonar (Deng *et al.*, 2022). Além disso, a inflamação crônica e os mecanismos de reparo subsequentes exacerbam essas alterações, levando a um ciclo contínuo de reparação de obstrução das vias aéreas (Grainge; Park, 2018; Livshits; Kalinkovich, 2021).

A avaliação histológica e histomorfométrica são outras abordagens adotadas para avaliação da asma em modelos murinos, permitindo uma análise qualitativa e quantitativa a partir de uma análise detalhada das alterações estruturais nos tecidos pulmonares quanto ao infiltrado inflamatório, predominantemente eosinofílico ou neutrofílico, remodelamento das vias aéreas e produção de IgE (Caputo *et al.*, 2020; Wilson *et al.*, 2020).

Outra metodologia empregada na avaliação da responsividade se refere à técnica de pletismografia, que tem como função medir os volumes pulmonares e a resistência ao fluxo aéreo (Kelada, 2016). Diversas técnicas foram desenvolvidas para auxiliar na caracterização dos fenótipos da asma, e cada abordagem representa uma correlação entre a precisão e invasividade, onde quanto menos invasiva uma medição, menor a probabilidade de os dados serem consistentes e reproduzíveis (Glaab *et al.*, 2007).

Dentre as técnicas não invasivas, destaca-se a pletismografia de corpo inteiro, em que não há necessidade de intubação, sendo útil para monitoramento em condições mais naturais, capaz de registrar mudanças de pressão da respiração espontânea do animal a partir de mudanças da pressão sentidas pelo pletismógrafo (Milton *et al.*, 2012).

Essa metodologia permite a avaliação de parâmetros como, o volume corrente (VC), que é a quantidade de ar inalado em cada ciclo respiratório (Null; Suresh, 2016); a frequência respiratória (FR), referente à quantidade de ciclos respiratórios realizados por minuto (Zhu *et al.*, 2020); o volume minuto (VM), que representa a quantidade de ar movimentado pelos pulmões em cada minuto, esse parâmetro é calculado a partir do produto da FR pelo VC, expresso como $VM = FR \times VC$. Essas medições são fundamentais no entendimento da fisiopatologia de doenças respiratórias, e são consideradas na avaliação de intervenções terapêuticas (Prada-Dacasa *et al.*, 2020).

As técnicas invasivas oferecem menos estresse aos animais, pois estes são anestesiados, fazendo com que as medições se tornem mais precisas, no entanto,

são mais complexas e de custo elevado (Berndt *et al.*, 2011). Em contraste, a anestesia é necessária para esse procedimento que exige ventilação mecânica, para manter os parâmetros de fluxo constantes, porém, pode alterar o estado fisiológico do animal (Narayan; Chauhan, 2022), sendo necessário conectá-lo à um ventilador mecânico, que tem a finalidade de manter os parâmetros de fluxo e volumes constantes (Glaab *et al.*, 2007).

Outro método ainda utilizado para avaliação da reatividade contrátil na asma envolve a avaliação do comportamento mecânico do músculo liso das vias aéreas a partir da tensão isométrica de anéis traqueais, realizados com técnicas *in vitro* e que permitem a medição precisa da resposta contrátil da traqueia de murinos frente a vários estímulos (Lam *et al.*, 2019). Um dos procedimentos envolve o isolamento e seccionamento dos anéis cartilaginosos da traqueia, que serão montados em cubas de banhos para órgãos isolados, conectadas a um sistema de registro mecânico, responsável por medir as tensões geradas pela hiper-responsividade causada pela asma (Wright *et al.*, 2013). Além disso, também é realizada a avaliação contrátil por estimulação elétrica em impulsos aplicados nas terminações nervosas colinérgicas, que resulta na liberação de ACh e subsequente contração do músculo liso (Semenov *et al.*, 2012).

Nessas análises, podem ser adicionados agonistas contráteis ou relaxantes na cuba contendo o órgão, a fim de estimular diretamente o músculo liso, fornecendo uma curva concentração-resposta, utilizada para comparar diferenças de responsividade (Xiong *et al.*, 2022). Esses procedimentos permitem uma avaliação robusta da reatividade contrátil sob diferentes condições experimentais, além de permitir a investigação de mecanismos que regulam esses processos no músculo liso das vias aéreas a partir do acoplamento elétrico ou farmacológico (Ijpma *et al.*, 2015).

2.3 Alérgenos

Alérgenos são substâncias responsáveis por desencadear respostas imunológicas anormais a partir da produção de imunoglobulina E (IgE) (Seidler *et al.*, 2024). Podem ser proteínas, glicoproteínas, ou até compostos de baixo peso molecular, originadas de fontes distintas, como pólen, ácaros, pelos de animais e determinados alimentos (Puc, 2003). Esses alérgenos podem ser subdivididos com base em informações estruturais, sequências e estrutura da proteína, que estão

relacionados ao seu potencial de alergenicidade e imunogenicidade (Traidl-Hoffmann; Jakob; Behrendt, 2009).

A Organização Mundial de Saúde (OMS) junto à União Internacional das Sociedades Imunológicas (IUIS) fornecem um banco de dados com todos alérgenos reconhecidos, onde de acordo com bancos de dados, todos alérgenos proteicos podem ser classificados em 151 famílias com base em suas características estruturais (Pomés et al., 2019).

Para alergias, há a produção de IgE e sua ligação a anticorpos de IgE, resultando em uma reação exagerada do sistema imunológico, com aumento de citocinas Th2, e secreção de anticorpos IgE (Uter et al., 2020). A sensibilização a um alérgeno pode variar quanto às vias de exposição, através do contato com a pele, ingestão pelo trato gastrointestinal ou através da inalação pelo trato respiratório. A depender da via de exposição e quantidade de exposições, diferentes subconjuntos de células dendríticas são responsáveis por desencadear a resposta imunológica (Seidler et al., 2024).

As alergias alimentares são classificadas pela OMS uma reação anormal do sistema imunológico após a exposição a alimentos específicos, dentre eles, inclui-se leite, ovos, crustáceos, oleaginosas como nozes e castanhas, denominados como alérgenos prioritários (Liu; Lin; Sun, 2022). A alergia se desencadeia diretamente na área de contato do alérgeno, como a boca, ou pode ainda disseminar a outros órgãos e sistemas, como a pele e trato respiratório (Anvari et al., 2019).

Já a alergia por contato é uma alteração imunológica causada pelo contato da pele ou mucosa com substâncias, geralmente de baixo peso molecular que após a fase de sensibilização desenvolve uma doença clínica denominada como dermatite alérgica de contato (Uter et al., 2020).

Enquanto que em alergias desenvolvidas a partir da inalação de alérgenos ou produtos químicos de baixo peso molecular pelo trato respiratório, há reações mediadas por IgE, e subsequente desenvolvimento da inflamação por células do tipo Th2 (Bousquet et al., 2020). Dentre doenças causadas por essa exposição, destaca-se a asma alérgica, com a sensibilização do epitélio respiratório e desenvolvimento de mecanismos imunológicos (Pemberton; Kimber, 2021).

3 Objetivos

Realizar uma revisão integrativa da literatura sobre os tipos de alérgenos empregados em diferentes modelos murinos de indução da asma, e analisar os mecanismos fisiopatológicos subjacentes à asma alérgica que mimetizam aspectos da asma humana, descritos em artigos científicos publicados nos últimos 10 anos.

4 Metodología

O presente estudo refere-se a uma revisão integrativa da literatura, considerando artigos publicados ao longo de um período de 10 anos (2014 a 2024). A busca foi realizada entre os meses de maio e julho de 2024, utilizando as bases científicas *PubMed*, *Science Direct* e *Scopus*.

Para seleção dos artigos, foram utilizadas diferentes combinações dos descritores em inglês: “rato”, “camundongo”, “cobaia”, “asma”, “modelo animal”, “alérgenos” e “modelo de asma” (*rat, mice, guinea pig, asthma, animal model, allergens, asthma model*, respectivamente), com o auxílio do operador booleano “e” (*and*).

Para orientar a seleção dos artigos que fundamentaram esta pesquisa, foram elencados os seguintes critérios de inclusão:

- Trabalhos publicados como artigos científicos originais;
- Trabalhos com os descritores no resumo;
- Trabalhos publicados em inglês;
- Data de publicação entre 2014 e 2024;
- Possuir ao menos um grupo experimental de modelo murino com asma induzida por alérgeno
- Texto correlacionado ao tema abordado.

Já para os critérios de exclusão, foram levados em consideração:

- Trabalhos de conclusão de curso (TCC);
- Teses e dissertações;
- Resumos publicados em congresso;
- Capítulos de livro;
- Trabalhos publicados fora do corte temporal;
- Duplicatas;
- Trabalhos que não abordassem na metodologia a indução de asma em murinos;
- Acesso fechado;
- Artigos de revisão;
- Que não obtivessem grupos experimentais únicos com alérgenos
- Que não estivesse publicado em inglês;
- Com duplicidade de resultados.

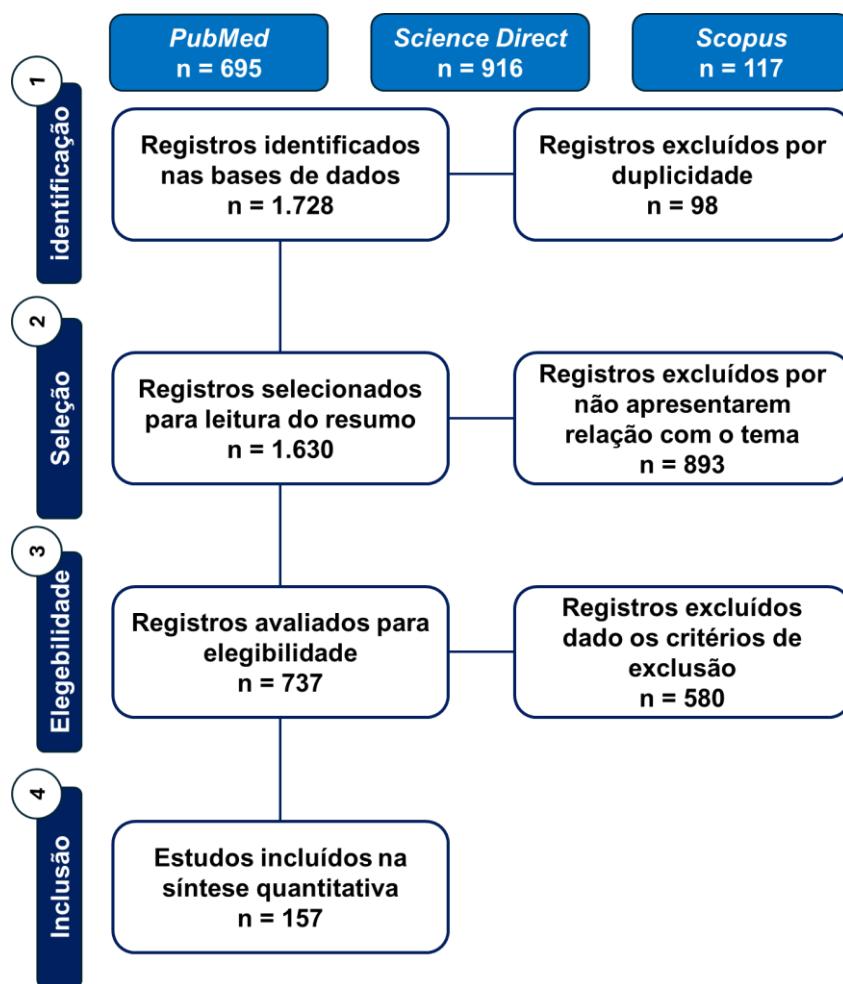
Após a seleção dos artigos, os resultados da busca foram importados ao software Rayyan®, uma plataforma especializada na realização de revisões integrativas, utilizada na triagem de estudos. Onde ao considerar os critérios de inclusão e exclusão, todos os artigos eram analisados na íntegra.

5 Resultados e Discussão

5.1 Determinação dos artigos revisados que abordavam modelos de asma alérgica induzida em murinos

A princípio os descritores foram inseridos nas bases de dados *PubMed*, *Science Direct* e *Scopus*, com o objetivo de selecionar os artigos que se enquadrasssem nos critérios de inclusão e exclusão, considerando que estes apresentassem correlação com a temática do trabalho. Dessa forma identificados 1.728 artigos ao todo, onde 695 foram obtidos no *PubMed*, 916 no *Science Direct* e 117 no *Scopus* (Fluxograma 1).

Fluxograma 1 – Fluxograma da seleção de artigos com base nos critérios de inclusão e exclusão definidos.



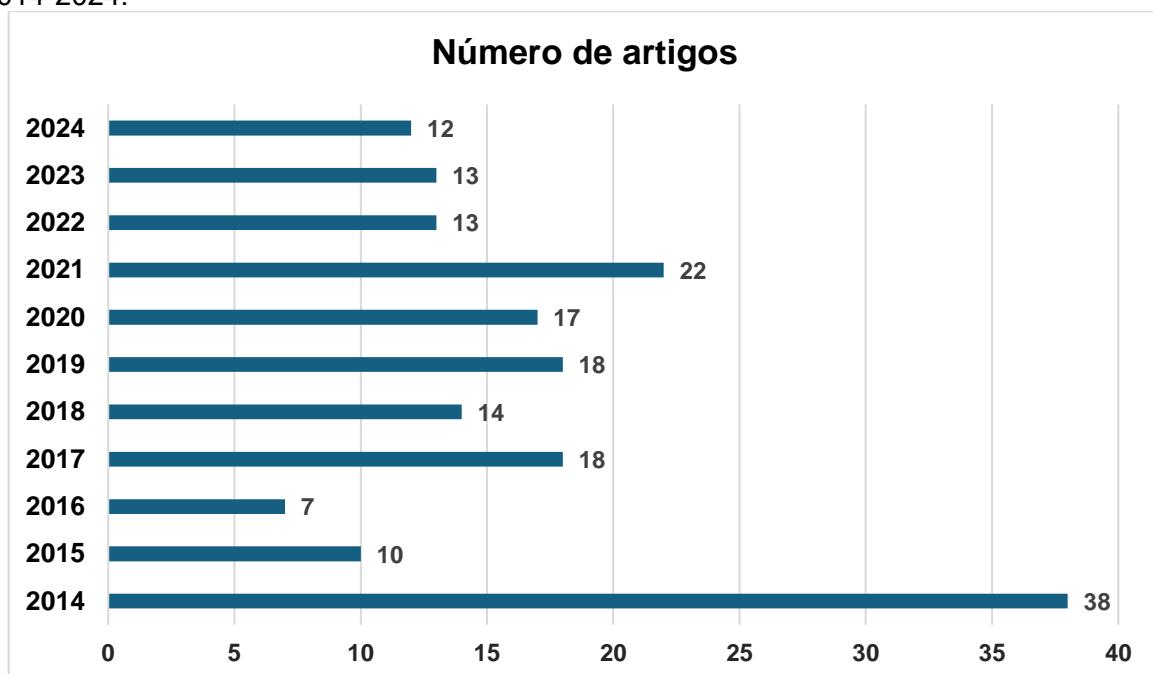
Fonte: Autor, 2024.

Após uma avaliação, 98 artigos foram excluídos por duplicidade, onde o mesmo trabalho foi apresentado nas diferentes bases de dados. Restando 1.630 artigos, onde a partir da leitura do título e resumo do artigo foi avaliado se possuían correlação com o tema abordado, e dentre eles 893 artigos foram excluídos, restando

737 artigos que ao averiguar os critérios de inclusão e exclusão descritos, 580 foram desconsiderados para o presente trabalho, restando 157 artigos elegíveis para a revisão.

Dentre os artigos selecionados, 12 foram publicados em 2024; 13 em 2023; 13 em 2022; 22 em 2021; 17 em 2020; 18 em 2019; 14 em 2018; 18 em 2017; 7 em 2016; 10 em 2015; e 38 artigos em 2014 (Gráfico 1).

Gráfico 1 – Quantidade de artigos publicados nas bases científicas *Pubmed*, *Science Direct* e *Scopus*, com base nos descritores no título, resumo ou palavras-chave entre os anos de 2014-2024.



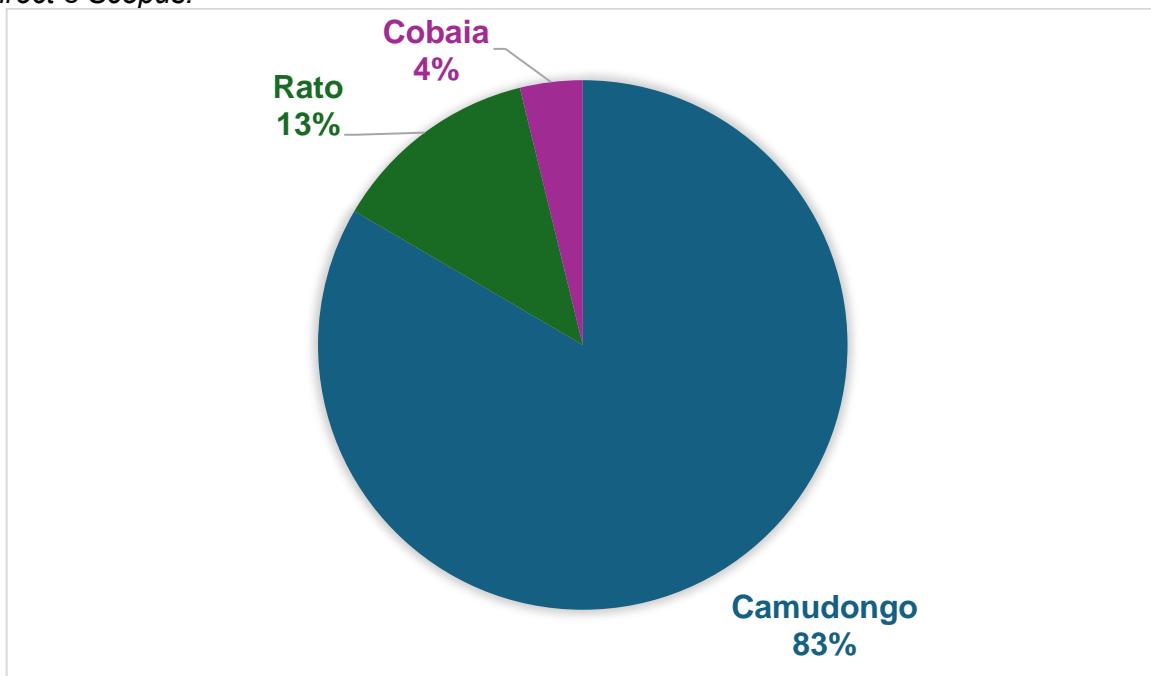
Fonte: Autor, 2024.

A quantidade de artigos publicados nos últimos anos reflete uma crescente tendência na busca do entendimento da fisiopatologia da asma e interesse quanto ao desenvolvimento de métodos alternativos para o tratamento dessa doença. O aumento de publicações no período do *lockdown* pode ter sido um resultado da escrita de trabalhos científicos realizados anteriormente, visto que, nesse período, grande parte dos cientistas não realizavam experimentos. Esse impacto foi sentido anos após a pandemia da COVID-19, tendo em vista que a partir do ano de 2021, houve declínio da quantidade de publicações.

5.2 Modelos murinos utilizados em protocolos de indução da asma na pesquisa científica

Dentre os artigos selecionados, foi realizada uma classificação de acordo com os diferentes tipos de roedores utilizados em modelos de indução da asma. A maior parcela dos artigos abordou o uso de camundongos na pesquisa, indicando 83% (131 artigos) dos 157 artigos avaliados, seguido de 13% (20 artigos) com a utilização de ratos e, por fim, um percentual de 4% (6 artigos) para os cobaias (Gráfico 2).

Gráfico 2 - Percentual dos diferentes roedores em modelos de indução da asma empregados em artigos publicados entre o período de 2014-2024 nas bases de dados *PubMed*, *Science Direct* e *Scopus*.

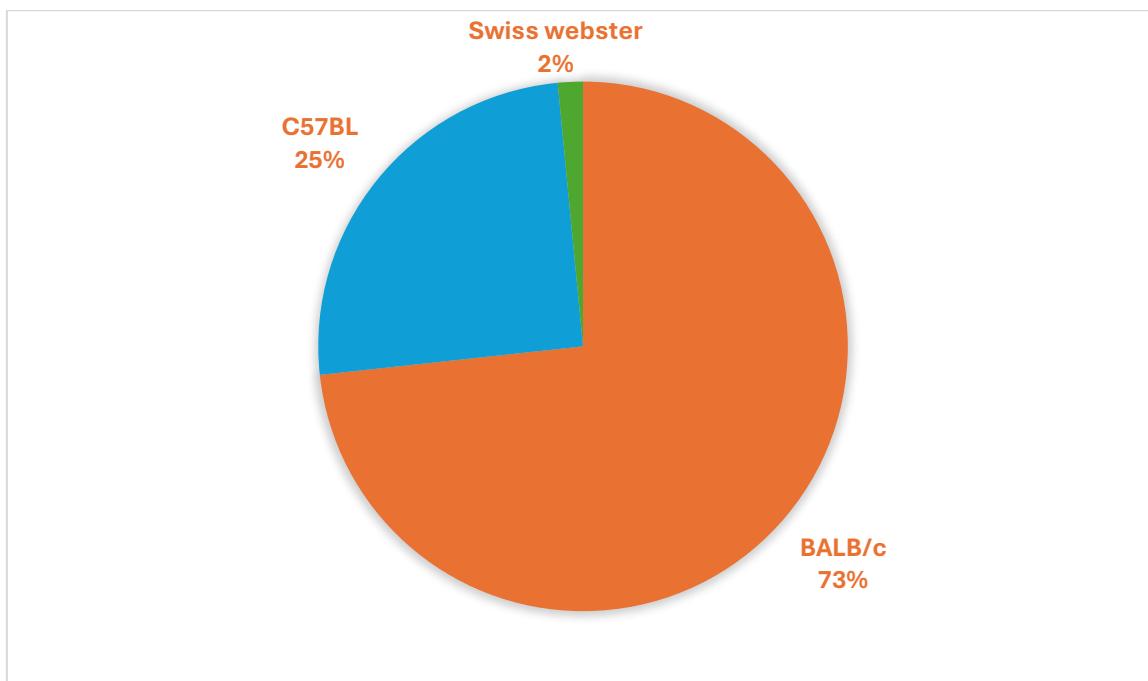


Fonte: Autor, 2024.

O uso de murinos é útil na pesquisa de mecanismos subjacentes da asma, devido à alta similaridade fisiopatológica dessa espécie com os humanos (Rydell-Tormanen; Johnson. 2019). O uso expressivo de camundongos como modelo de asma alérgica se dá pelo fato destes possuírem ampla diversidade genética (Lourenco *et al.*, 2022). Dentre os 131 artigos selecionados com utilização de camundongos, houve 73% (96 artigos) das publicações utilizando a linhagem BALB/c, 25% (33 artigos) com o uso da linhagem C57BL6, e 2% (2 artigos) utilizando a linhagem Swiss webster (Gráfico 3). Além disso, diferentes linhagens, como a BALB/c e A/J, possuem maior propensão de desenvolvimento de respostas imunológicas Th2, tendo em vista que essa linhagem é conhecida por apresentar produção elevada de IgE, bem como

resposta exacerbada à alérgenos, com maior susceptibilidade a respostas alérgicas (Casaro *et al.*, 2021).

Gráfico 3 – Quantidade de artigos publicados utilizando diferentes linhagens de camundongos na indução da asma.



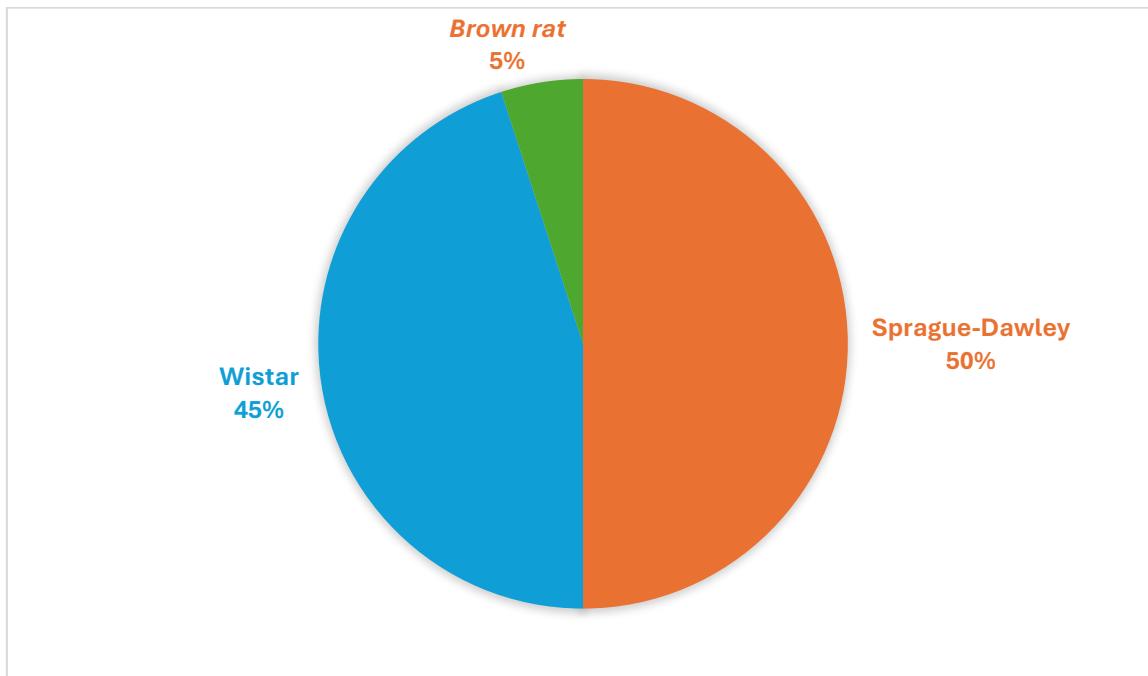
Fonte: Autor, 2024.

Outras linhagens de camundongos, como o C57BL/6 são capazes de gerar uma resposta imune equilibrada entre células do perfil Th1 e Th2 (Chudzik-Kozlowska *et al.*, 2020; Carroll *et al.*, 2023). A diversidade genética permite a identificação de genes específicos para a patogênese da asma (Woodrow *et al.*, 2023). Essas características dos camundongos justificam sua crescente utilização em estudos para elucidar os mecanismos imunológicos e não imunológicos relacionados à fisiopatologia da asma (Aun *et al.*, 2017), além de possibilitar a investigação de alvos potenciais para o controle da inflamação alérgica (Namakanova *et al.*, 2022).

A utilização de ratos em pesquisa é preferida por suas características específicas, como a possibilidade de coletar maiores quantidades de amostras, uma vez que são animais maiores do que os camundongos. No entanto, linhagens de ratos como o Fisher e Lewis nem sempre conseguem desenvolver uma resposta alérgica com produção de IgE (Camps-Bossacoma *et al.*, 2015; Périz *et al.*, 2020). Em contrapartida, linhagens como Wistar e Sprague-Dawley demonstram a capacidade de gerar uma resposta imunológica de perfil Th2, semelhante à asma alérgica observada em humanos (Périz *et al.*, 2020).

Dentre os 20 artigos selecionados que utilizaram modelos de ratos na indução da asma, 50% (10 artigos) utilizaram a linhagem Sprague-dawley, seguido de 45% (9 artigos) que abordaram o uso da linhagem albina de ratos Wistar, e 5% (1 artigo) utilizou a linhagem *Brown rat* nos protocolos de indução da asma com alérgenos.

Gráfico 4 – Quantidade de artigos publicados utilizando diferentes linhagens de ratos na indução da asma.



Fonte: Autor, 2024.

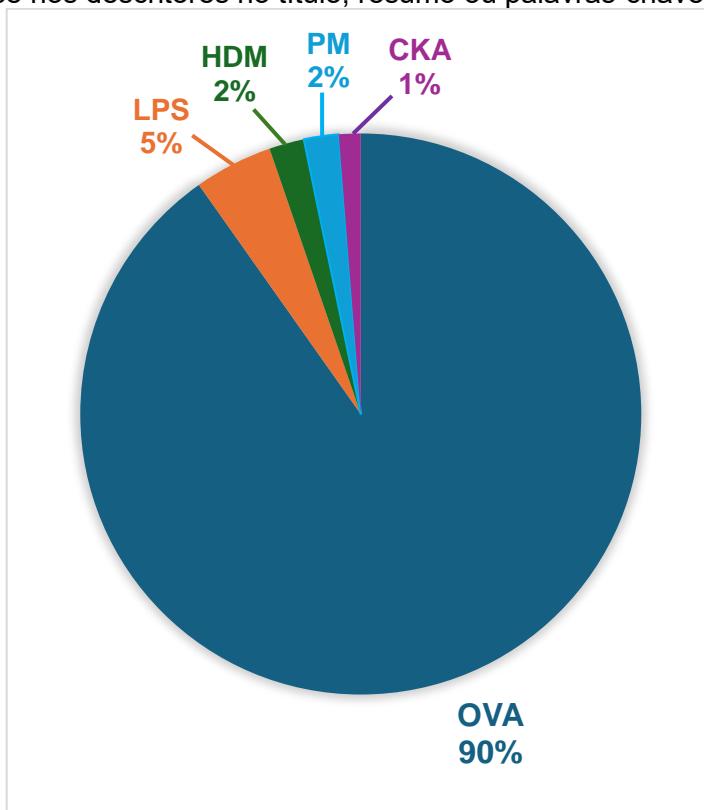
Apesar de os cobaias terem sido o primeiro modelo animal de asma experimental, seu uso tende a regredir com o decorrer dos anos em virtude da escassez de modelos transgênicos, com poucas linhagens de cobaias para estudos comparativos (Adner *et al.*, 2020), além de possuir maior tempo de gestação quando comparados a camundongos, variando entre 60 a 75 dias, e menor número de prole (Aun *et al.*, 2017).

5.3 Determinação dos alérgenos em modelos de indução da asma

A partir dos artigos selecionados, foi realizada uma triagem para identificar os diferentes tipos de metodologias empregadas para indução da asma alérgica em modelos murinos. Dentre os artigos revisados, 90,2% (359 artigos) utilizaram a ovalbumina (OVA) como agente indutor da asma, enquanto o lipopolissacarídio (LPS) foi empregado em 4,5% (17 artigos). Já o ácaro da poeira doméstica (HDM) e o material particulado (PM) foram utilizados em 2,0% dos estudos, cada (8 artigos).

Além disso, 1% (5 artigos) empregaram o alérgeno de baratas (CKA) para a indução da asma em murinos (Gráfico 3).

Gráfico 5 – Quantificação das metodologias empregadas na indução da asma em modelos murinos entre os anos de 2014-2024 publicados nas bases científicas *Pubmed*, *Science Direct* e *Scopus*, com base nos descritores no título, resumo ou palavras-chave.



CKA = alérgeno da barata; HDM = ácaro da poeira doméstica; LPS = lipopolissacarídio; OVA = ovalbumina; PM = material particulado.

Fonte: Autor, 2024.

A maioria dos modelos de asma requer uma sensibilização não natural, frequentemente envolvendo a administração de alérgenos por injeções intraperitoneais (i.p.), ou por vias inalatórias com aerossóis, além de instilação nasal ou intratraqueal (Aun *et al.*, 2015; Starkl; Radhouani, 2024). Esses métodos de sensibilização são necessários para induzir características associadas ao processo inflamatório da asma, permitindo a investigação dos mecanismos subjacentes à doença e o desenvolvimento de novas alternativas terapêuticas para seu manejo (Alladina *et al.*, 2023; Woodrow *et al.*, 2023).

Foi identificada uma ampla gama de artigos que utilizaram a OVA para o desenvolvimento de modelos de asma alérgica, refletindo a alta frequência com que este alérgeno é empregado em pesquisas científicas. Isso se deve às suas

propriedades imunogênicas bem caracterizadas (Wei *et al.*, 2016) e à sua capacidade de mimetizar respostas imunológicas semelhantes às observadas em humanos nos modelos murinos (Liang *et al.*, 2016; Wang *et al.*, 2020). A versatilidade da OVA contribui significativamente para o desenho experimental, consolidando esse alérgeno como um padrão na pesquisa sobre a asma, já que pode ser administrada por diversas vias (Yu *et al.*, 2024). Em contrapartida, a utilização de outros alérgenos na pesquisa científica para a asma é limitada, o que está relacionado à escassa compreensão de seus papéis na patogênese da asma e ao baixo reconhecimento na comunidade científica.

5.3.1 Ovalbumina (OVA)

A ovalbumina é uma fosfoglicoproteína globular reconhecida como um importante alérgeno (Savadkoohi *et al.*, 2016), é a proteína mais abundante encontrada na clara do ovo de galinha, sua estrutura primária é composta por 385 resíduos de aminoácidos (Jin; Zhu; Hou, 2023). Possui alta heterogeneidade, pois é capaz de sofrer alterações conformacionais, podendo influenciar no potencial alérgico (Lin *et al.*, 2016), e vem sendo amplamente utilizada em modelos murinos experimentais devido à sua capacidade de induzir respostas alérgicas semelhantes às observadas em humanos, apesar de não estar associada a asma humana (Woodrow *et al.*, 2023).

Diversas metodologias são utilizadas nos protocolos de sensibilização inicial, com variações nas vias de administração, no uso de adjuvantes, no número de sensibilizações e de desafios realizados (Périz *et al.*, 2020). Geralmente, esses protocolos incluem uma fase de sensibilização realizada a partir de injeções intraperitoneais, seguida de desafios inalatórios ou intransrais (Han; Im, 2024).

A sensibilização é um ponto crucial na indução da asma, e se refere à exposição inicial ao alérgeno, levando a uma resposta imune que culmina na produção de anticorpos IgE específicos, e prepara o sistema imunológico para desafios futuros. Esse processo ocorre a partir da ativação de células do perfil Th2, com liberação de citocinas pró-inflamatórias, como a IL-4, IL-5 e IL-13 que aumentam o recrutamento de macrófagos, basófilos e eosinófilos, e ligação da IgE a membrana das células, com esse processo, tem-se a fase de sensibilização da asma (Adakudugu *et al.*, 2020). Em seguida, na fase de desafio, os animais previamente sensibilizados são reexpostos à OVA, desencadeando um processo inflamatório crônico com lesão epitelial das vias

aéreas acarretando aumento da hiper-responsividade, remodelamento e metaplasia das células mucosas (Lewis *et al.*, 2022) (Quadro 1).

A OVA é utilizada juntamente com o hidróxido de alumínio (Al(OH)_3), um adjuvante comumente utilizado em vacinas, sendo capaz de induzir uma resposta imunológica mais rápida, potente e duradoura (Zubeldia *et al.*, 2019). A OVA pode ainda ser administrada em combinação com o lipopolissacarídio (LPS), levando à inflamação das vias aéreas e hiperresponsividade, ao estabelecer um modelo de asma neutrofílica grave (Jia *et al.*, 2017).

O mecanismo de ação desse adjuvante não é bem descrito, no entanto, sabe-se que o Al(OH)_3 aumenta a imunogenicidade e a concentração de IgE e IgG (Yanase *et al.*, 2014). Estudos indicam que o Al(OH)_3 possui baixa solubilidade no pH fisiológico, onde foi evidenciando uma baixa degradação desse adjuvante, exposto pelo seu acúmulo no tecido de aplicação, indicando que essa persistência pode auxiliar na manutenção da resposta imune em murinos (McDougall *et al.*, 2016).

Algumas hipóteses são levantadas quanto ao mecanismo envolvido no aumento da resposta imunológica com o Al(OH)_3 , podendo ser pela formação de depósitos de antígeno com aumento da produção de anticorpos (Kooijman *et al.*, 2018), pela indução da inflamação com recrutamento e ativação de células apresentadoras de antígeno que capturam o antígeno (Jensen-Jarolim, 2015), ou ainda pela conversão do antígeno solúvel em forma particulada, podendo ser fagocitada por células apresentadoras de antígeno como macrófagos, células dendríticas (CDs) e células B (He *et al.* 2015).

Após a sensibilização dos animais, há a liberação de quimiocinas e citocinas com recrutamento de células do sistema imunológico inato, como monócitos, neutrófilos e eosinófilos que migram ao local de administração do alérgeno, comumente na região intraperitoneal (Zeng; Zhou, 2023). Os monócitos absorvem o antígeno e migram para linfonodos de drenagem, onde se tornam células dendríticas derivadas de monócitos que expressam altos níveis do complexo principal de histocompatibilidade de classe II (MHCII) e do gene CD86, e induz a proliferação de células T específicas, que se diferenciam em Th2 (Kambayashi *et al.*, 2014) (Quadro 1).

Além disso, os métodos de avaliação como a histomorfometria, imuno-histoquímica e as medições respiratórias ou moleculares são amplamente utilizadas

para investigar os mecanismos envolvidos na asma experimental (Mazarakis *et al.*, 2020).

Foi observado nos artigos selecionados que em amostras do BALF de camundongos sensibilizados com OVA, houve um predomínio de eosinófilos nos pulmões desses animais (Hu *et al.*, 2020; Kong *et al.*, 2024; Tang *et al.*, 2024). O mesmo foi observado em ratos (Cellat *et al.*, 2021; Cheng *et al.*, 2018) e em cobaias (Muraki *et al.*, 2014; Wang *et al.*, 2020) (Quadro 1).

A inflamação das vias aéreas é profundamente influenciada pela secreção de citocinas inflamatórias, especialmente IL-4, IL-5, IL-9 e IL-13. Essas citocinas são fundamentais para a propagação da resposta inflamatória, resultando em eosinofilia e hiperprodução de muco (Yu *et al.*, 2024). A avaliação dessas citocinas pode ser realizada por meio do ensaio de imunoabsorção enzimática (ELISA), que permite a detecção e quantificação de抗ígenos ou anticorpos específicos (Borges *et al.*, 2022).

Resultados indicaram que modelos experimentais com camundongos sensibilizados com OVA, foi observado aumento dos níveis dessas citocinas após a exposição do alérgeno (Hu *et al.*, 2020; Yu *et al.*, 2024). Além disso, a elevação de outros mediadores inflamatórios como o fator de necrose tumoral α (TNF-α) e IL-17 (Gong *et al.*, 2021).

Além disso, em ratos submetidos à sensibilização com OVA, foi observado um aumento acentuado das citocinas inflamatórias IL-4, IL-5, IL-13 e IFN-γ (Cao *et al.*, 2023; Cheng *et al.* 2018; Ma *et al.*, 2014; Shin *et al.*, 2014). Houve ainda aumento de IL-17, que são secretadas por células do perfil Th17, e que podem reduzir a liberação de fatores anti-inflamatórios como a IL-35 e a IL-10, uma interleucina imunomoduladora (Huo *et al.*, 2021). Fatos semelhantes foram descritos em modelos com cobaias, evidenciando a implementação do processo inflamatório mediado pela asma (Shi *et al.*, 2019; Wang *et al.*, 2020).

Outro critério a se avaliar no entendimento da fisiopatologia da asma se refere a investigação de mecanismos subjacentes à hiper-responsividade das vias aéreas, podendo se manifestar de formas distintas a depender do tempo de exposição do alérgeno (Jung *et al.*, 2021). A sensibilização de murinos com OVA, frente à uma estimulação com metacolina (MCh), um agonista muscarínico utilizado na indução da hiper-responsividade no músculo liso brônquico, através da ativação de receptores muscarínicos M₃ pode causar broncoconstricção (Mendez-Enriquez *et al.*, 2021).

Este agonista é amplamente utilizado na clínica para o diagnóstico da asma, devido à alta sensibilidade em pacientes com função pulmonar preservada (Nair *et al.*, 2017; Bougard *et al.*, 2020), e para avaliar a eficácia de tratamento (Seo *et al.*, 2018). No entanto, apesar da MCh provocar hiper-responsividade, o grau da resposta não é semelhante ao da OVA, isso se dá em razão a MCh induzir um estímulo inespecífico para avaliar a presença da hiper-responsividade, sendo evidenciado a indução de alterações imediatas nas vias aéreas com a limitação do fluxo de ar em camundongos sensibilizados com OVA quando comparado ao desafio com MCh (Jung *et al.*, 2021) (Quadro 1).

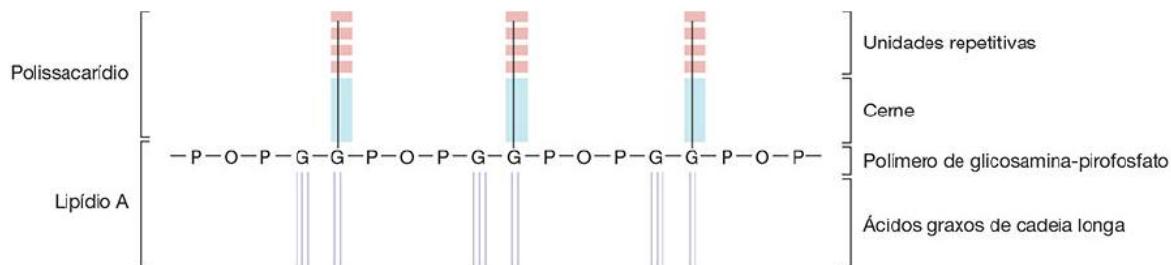
Resultados expostos indicaram que a avaliação da hiper-responsividade das vias aéreas em camundongos sensibilizados com OVA e expostos à MCh apresentaram hiper-responsividade das vias aéreas após a inalação com OVA (Chua *et al.*, 2016; Wang *et al.*, 2020; Fang *et al.*, 2021), assim como em modelos com ratos (Gao *et al.*, 2021; Zhou *et al.*, 2021) e cobaias asmáticos (Wang *et al.*, 2020).

Camundongos sensibilizados com OVA e submetidos à pletismografia invasiva apresentaram maior resistência das vias aéreas (Chua *et al.*, 2016; Cui *et al.*, 2019; Pang *et al.*, 2019), assim como em ratos (Wang *et al.*, 2022; Gao *et al.*, 2023). Cobaias sensibilizados com OVA submetidos à técnica de pletismografia de corpo inteiro apresentaram alta responsividade (Àlvarez-Santos *et al.*, 2015), por possuírem resposta imunológica mais rápida, semelhante ao observado por Muraki *et al.* (2014) em um modelo sensibilizado com OVA e exposto à acetilcolina (ACh) (Quadro 1).

Estudos com traqueia de ratos previamente sensibilizados com OVA apresentou aumento da reatividade contrátil em modelo *in vitro* pós exposição à OVA na reação de Schultz-Dale, e aumento da eficácia contrátil após concentrações cumulativa de CCh (Ferreira *et al.*, 2022). O mesmo foi evidenciado em traqueias de cobaias sensibilizadas com OVA, de modo que houve aumento da reatividade e eficácia contrátil, mas sem alterar a potência (Vasconcelos *et al.*, 2019; 2020).

O lipopolissacarídio (LPS) é uma endotoxina derivada da membrana externa de bactérias gram-negativas, também encontrado na atmosfera, onde há a presença dessas bactérias no ambiente (Rasuli *et al.*, 2022). O LPS é constituído de uma fração lipídica, chamada de lipídio A, responsável pela ancoragem à membrana. A fração lipídica A é ligada a um oligossacarídeo central que o conecta à terceira fração, o antígeno O (Figura 7).

Figura 7 – Estrutura química do lipopolissacarídio (LPS).



Fonte: Black; Black, 2021.

Desempenha um papel significativo em modelos murinos devido a sua capacidade de induzir respostas inflamatórias e de modular a resposta imune (Lowe et al., 2015), provocando inflamação aguda das vias aéreas com infiltração neutrofílica e eosinofílica (Wang et al., 2017), bem como de induzir a hiper-responsividade das vias aéreas em indivíduos asmáticos (Hadjigol et al., 2020).

Nos artigos selecionados, foi observado que a combinação de LPS com outros alérgenos pode induzir a polarização de outros linfócitos T auxiliares (Jonckheere et al., 2022), devido à sua ação como agonista do receptor *toll-like* (TLR4), ativando neutrófilos por meio de uma resposta mediada pelos perfis Th1 e Th17 (Ding et al., 2018). As células Th17, um subconjunto de células T auxiliares efetoras, e a IL-17A, estão associadas à inflamação neutrofílica em casos graves de asma (Zhao et al., 2017) (Quadro 1).

O uso de camundongos, especialmente a linhagem BALB/c, é comumente utilizada na indução da inflamação neutrofílica, por exibirem uniformidade genética similar à asma humana, com respostas imunes caracterizadas, sendo ideais na elucidação de mecanismos da asma neutrofílica (Dong et al., 2024).

Análises histológicas de animais expostos ao LPS e OVA concomitantemente apresentaram aumento significativo da inflamação pulmonar com infiltração de eosinófilos e neutrófilos, onde quanto maior a dose de LPS, maior o infiltrado neutrofílico próximo aos espaços peribronquiolares e alveolares dos bronquíolos (Kumari et al., 2015; Zhao et al., 2017), bem como áreas de edema na mucosa brônquica, hiperplasia das células caliciformes e necrose de células epiteliais (Jia et al., 2017). Enquanto a quantificação de células inflamatórias no BALF mostrou aumento significante de neutrófilos, eosinófilos e macrófagos (He et al., 2019; Lee et al., 2020) (Quadro 1).

Azman *et al.* (2021) relataram redução significativa da ventilação pulmonar em camundongos sensibilizados com a combinação de OVA e LPS. Já em camundongos sensibilizados com LPS e desafiados com MCh, também houve diminuição do volume corrente e aumento da frequência respiratória (Lee *et al.*, 2020), indicando aumento da responsividade causada pela inflamação com consequente perda da função pulmonar (Thakur *et al.*, 2019; Wu *et al.*, 2022).

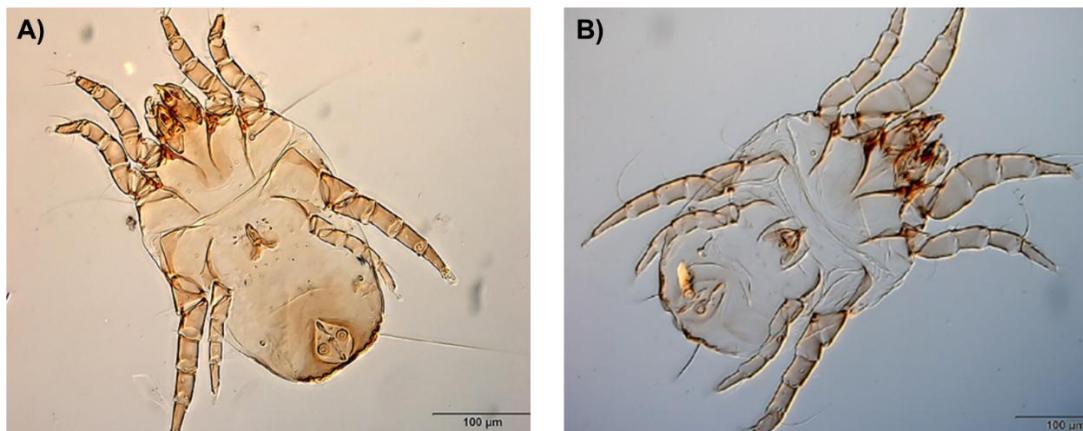
Diversas citocinas desempenham papel na imunologia da asma. Qiao *et al.* (2023) descreveram aumento da expressão dos níveis de IL-36 nos camundongos sensibilizados com LPS e OVA, onde esses alérgenos são responsáveis por ativar vias da proteína cinase ativada por mitógeno (MAPK), além de regular a proliferação, diferenciação e inflamação de citocinas (Kim; Choi, 2015). Ademais, foi observado aumento dos níveis de IL-4, IL-5 e IL-13 em camundongos sensibilizados com LPS e OVA (Zhou *et al.*, 2018; Gao *et al.*, 2021; Wu *et al.*, 2022), bem como aumento de IgE, um importante marcador para a inflamação, uma vez que após se ligarem a mastócitos, levam à degranulação e liberação de mediadores inflamatórios e contráteis (He *et al.*, 2019; Wu *et al.*, 2022) (Quadro 1).

5.3.2 Ácaro da poeira doméstica

A sensibilização com o ácaro da poeira doméstica (HDM) é uma das causas mais comuns de alergias respiratórias. Esses ácaros são pertencentes a um grupo de artrópodes que sobrevivem em locais internos úmidos (Khweek *et al.*, 2020), e vem sendo considerada uma das principais causas para os casos de asma em crianças, adolescentes e adultos (Cahill *et al.*, 2022). Os sintomas da asma tendem a se relacionar aos níveis de exposição a esse alérgeno, podendo desencadear aumento da reatividade brônquica (Zuani; Custovic, 2020).

Dentre os artigos selecionados, duas espécies de ácaros da poeira doméstica foram descritas como principais alérgenos na indução da asma em pacientes alérgicos, dentre elas, a *D. pteronyssinus* (Der p) e *Dermatophagoides farinae* (Der f) (Figura 8), que são responsáveis por até 90% das alergias aos HDMs (Bordas-Le Floch *et al.*, 2017). Esses alérgenos são encontrados em colchões, travesseiros e roupas de cama, vivendo de uma dieta de escamas de pele e biodetritos acumulados na poeira doméstica (Boor *et al.*, 2017) (Quadro 1).

Figura 8 – Espécies dos ácaros *Dermatophagoides pteronyssinus* (A) e *Dermatophagoides farinae* (B).



Fonte: Adaptado de Eytun *et al.*, (2018).

O potencial alergênico dos HDM se dá por proteínas imunoestimuladoras produzidas no seu trato gastrintestinal e excretado nas fezes desses ácaros, que possuem atividade de protease e podem estimular a produção de IgE em humanos após exposição (Yasuda *et al.*, 2020). Como componentes das fezes dos ácaros, incluem-se o LPS, β -glucano e quitina (Jacquet, 2021), que por serem partículas grandes, sua detecção se dá apenas com condições de perturbação dos reservatórios de poeira, levando a aerossolização e subsequente inalação do alérgeno (Zuani; Custovic, 2020).

A atividade proteolítica do HDM faz com que o epitélio das vias aéreas se torne altamente permeável, onde os genes Der p e Der f clivam junções epiteliais, facilitando o transporte de alérgenos através do epitélio. Esse mecanismo é crucial no desenvolvimento da predominância de células Th2, que está relacionada ao aumento de reações alérgicas (Luo *et al.*, 2022). Estudos *in vitro* relataram o mecanismo de sensibilização dos HDM, incluindo a modulação de células imunes e recrutamento de células pró-inflamatórias, como o TNF- α , IL-1 β e IL-6 (Li *et al.*, 2019) (Quadro 1).

Resultados indicaram que na quantificação de células presentes no BALF de camundongos sensibilizados com esse alérgeno houve aumento significativo na contagem de linfócitos, leucócitos, neutrófilos, monócitos e eosinófilos (Ajayi *et al.*, 2022), o que também foi observado em modelos de ratos (Zhai *et al.*, 2023).

Camundongos sensibilizados com os alérgenos do HDM apresentam aumento significativo de IL-4, IL-5 e IL-13 quando comparados a animais controle (Tan *et al.*, 2018), além da produção de IL-17A. Nesse mesmo estudo, na avaliação de possíveis mecanismos de ação, foi observado que a inflamação causada por HDM

está relacionada com a ativação do transdutor de sinal e ativador da transcrição 3 (STAT3), que leva a ativação de citocinas pulmonares de perfil Th2 e Th17 (Gavino et al., 2016) (Quadro 1).

Devido ao alto teor inflamatório da indução da asma com HDM, camundongos sensibilizados apresentaram hiper-responsividade quando desafiados com metacolina (Jia et al., 2017; Tan et al., 2018). Em consonância com esses resultados, achados em cortes histológicos do pulmão de animais sensibilizados com HDM foi evidenciada a inflamação com presença de edema e hemorragia, com espessamento da musculatura lisa das vias aéreas (Ajayi et al., 2022) e aumento da produção e secreção de muco, a partir da hiperplasia das células caliciformes (Duechs et al., 2014; Zhao et al., 2021) (Quadro 1).

O uso de camundongos em modelos de asma com HDM permite a criação de vários fenótipos da asma ao estabelecer um modelo de asma aguda, asma crônica e um modelo de remodelamento, dependendo da quantidade de alérgeno e o tempo de exposição a este, permitindo avaliar um modelo de inflamação eosinofílica, hiper-responsividade e remodelamento tecidual das vias aéreas respectivamente (Yasuda et al., 2020).

5.3.3 Material particulado

O material particulado (PM), um dos componentes majoritários da poluição do ar, composto por uma mistura de partículas sólidas e líquidas suspensas no ar, que causam efeitos negativos para a saúde humana, ocasionando doenças respiratórias e cardiovasculares (Stone et al., 2017; Piao et al., 2023). Essas partículas estão presentes no ambiente a partir da emissão de gases por veículos, indústrias e pela incineração de resíduos e materiais geológicos (Chen et al., 2022).

Os PMs apresentam menos de 2,5 µm e, com esse diâmetro, essas partículas finas, quando inaladas, podem penetrar na região de trocas gasosas dos bronquíolos, além de atravessar as barreiras epitelial e subepitelial dos pulmões, estando associada a vários processos inflamatórios (Sturm, 2020). A indução da asma decorre da deposição de um líquido em forma de suspensão nas vias aéreas composto pelo material particulado suspenso em solução salina, essa deposição no epitélio das vias aéreas busca simular as condições que acontecem usualmente com humanos (Zhao et al., 2018).

Nos artigos selecionados, foi observado que após análise das amostras obtidas por meio do BALF de camundongos expostos a partículas de PM, revelou-se um aumento significante na contagem de macrófagos, eosinófilos e neutrófilos (Pang *et al.*, 2019). Os macrófagos tem um papel crucial no sistema imune inato, atuando na defesa contra patógenos nos alvéolos pulmonares, e reduzindo estímulos inflamatórios ao remover partículas, como o PM, através da fagocitose (Li *et al.*, 2022). A partir da inalação das pequenas partículas, os macrófagos se tornam pigmentados pelo PM, podendo induzir estresse oxidativo e inflamação local, liberando mediadores inflamatórios como IL-1 β , IL-6, IL-8 e IL-13 (Liu *et al.*, 2017; He *et al.*, 2019). Além disso, ocorre a liberação de TNF- α devido à ativação da MAPK (Sanjeeva *et al.*, 2019) (Quadro 1).

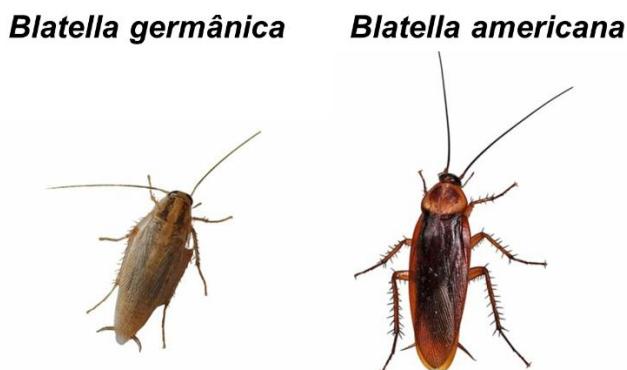
Para avaliação da hiper-responsividade das vias aéreas de camundongos BALB/c sensibilizados com PM, foi realizado a técnica de pletismografia invasiva nesses trabalhos, seguido da administração de doses crescentes de ACh, um agonista de receptores muscarínicos M₃. A resistência das vias aéreas apresentou aumento acentuado (Liu *et al.*, 2017; Pang *et al.*, 2019), indicando o grau de broncoconstrição que pode ser causado por esse material (Quadro 1).

Kim *et al.* (2024) constataram o espessamento da musculatura lisa brônquica em camundongos expostos ao PM, com hiperplasia evidente de células caliciformes em comparação aos animais que não passaram por esse tipo de exposição. Dessa forma, evidenciando a essencialidade desse modelo para a compreensão dos mecanismos da asma, visto que esse alérgeno é nocivo aos humanos, e é um dos maiores responsáveis casos de indução e agravamento da asma (Manners *et al.*, 2014) (Quadro 1).

5.3.4 Alérgenos de baratas

Os alérgenos de baratas (CKA) são um fator significante na patogênese da asma, especialmente em ambientes urbanos. Esses alérgenos encontrados nas espécies *Blatella germâника* e *Periplaneta americana* (Figura 9), atuam como potentes indutores de respostas alérgicas (Pomés; Schal, 2020), de modo a contribuir no desenvolvimento e agravamento da asma em indivíduos sensibilizados (Do *et al.*, 2016).

Figura 9 – Espécies de baratas que contém o alérgeno CKA.



Fonte: Adaptado de Engeprag (2024).

Os alérgenos associados as baratas *Blatella germanica* (Bla g 1 e 2) e *Periplaneta americana* (Per a 1 e 3) são específicos de cada espécie, podendo ser encontrados na saliva, fezes e exoesqueleto desses insetos. A exposição a esses alérgenos está fortemente ligada ao aumento da sensibilização e ao desenvolvimento da asma em crianças (Do et al., 2016), por estimular a síntese de IgE, resultando em casos de asma grave. Devido à sua ampla variedade, esses alérgenos podem desencadear diversas reações alérgicas, tornando-se um foco importante no diagnóstico e tratamento da asma (Pomés et al., 2017).

Resultados indicaram que a administração do CKA em camundongos levou ao aumento da inflamação das vias aéreas com infiltração eosinofílica, neutrofílica e de macrófagos (Duechs et al., 2014; Park et al., 2014). Além de induzir respostas Th1 e Th2, com expressão de citocinas de ambos os perfis, com destaque para IL-4, IL-5, IL-9, IL-33 (Park et al., 2014; 2016; Yu et al., 2018) (Quadro 1).

Além disso, a piora da função pulmonar foi descrita a partir da pleitismografia em camundongos desafiados com metacolina, indicando aumento da hiper-responsividade brônquica (Duechs et al., 2014; Park et al., 2014). Além disso, também foi observado infiltrado eosinofílico e alterações morfológicas, como hiperplasia de células caliciformes e espessamento da musculatura lisa das vias aéreas nos camundongos sensibilizados com CKA (Park et al., 2016; Yu et al., 2018) (Quadro 1).

Quadro 1 - Modelos murinos de asma induzida por alérgenos e suas principais características fisiopatológicas.

Tipos de alérgenos na indução da asma	Características fisiopatológicas do modelo	Referências
Ovalbumina + Hidróxido de alumínio	Camundongos Aumento da contagem de eosinófilos nas regiões peribronquiolares e perialveolares	Ji <i>et al.</i> , 2014; Chung <i>et al.</i> , 2015; Lian <i>et al.</i> , 2015; Yao <i>et al.</i> , 2015; Gurusamy <i>et al.</i> , 2016; Wei <i>et al.</i> , 2016; Bui <i>et al.</i> , 2017; El-Hashim <i>et al.</i> , 2017; Qu <i>et al.</i> , 2017; Ye <i>et al.</i> , 2017; Venturini <i>et al.</i> , 2017; Zhuang <i>et al.</i> , 2018; Adi <i>et al.</i> , 2019; Fernandes <i>et al.</i> , 2019; Ma <i>et al.</i> , 2019; Fu <i>et al.</i> , 2020; Hu <i>et al.</i> , 2020; Lee <i>et al.</i> , 2020; Shin <i>et al.</i> , 2020; Chen <i>et al.</i> , 2021; Hou <i>et al.</i> , 2021; Wakayama <i>et al.</i> , 2021; Wei; Chen; He, 2021;

(continua)

(continuação)

		Matsuda <i>et al.</i> , 2022; Wang <i>et al.</i> , 2022; Chen <i>et al.</i> , 2023; Muhamad <i>et al.</i> , 2023; Su <i>et al.</i> , 2023; Fu <i>et al.</i> , 2024; Lee <i>et al.</i> , 2024; Tang <i>et al.</i> , 2024.
	Aumento da produção de IL-4, IL-5, IL-9, IL-13, TNF- α e IL-17	Wang <i>et al.</i> , 2014; Jaffer <i>et al.</i> , 2015; Zhang <i>et al.</i> , 2015; Lee <i>et al.</i> , 2016; Akkoç <i>et al.</i> , 2018; Qiao <i>et al.</i> 2018; Sun <i>et al.</i> , 2018; Hanashiro <i>et al.</i> , 2019; Liu <i>et al.</i> , 2020; Gong <i>et al.</i> , 2021; Lertnimitphun <i>et al.</i> , 2021; Zhi <i>et al.</i> , 2021; Kim <i>et al.</i> , 2023; Peters; Ernst; Peters, 2023; Jung <i>et al.</i> , 2024; Yu <i>et al.</i> , 2024.

(continua)

(continuação)

	Aumento da hiper-responsividade após exposição à metacolina	Chua <i>et al.</i> , 2016; Bao <i>et al.</i> , 2017; Li <i>et al.</i> , 2017; Ye <i>et al.</i> , 2017; Zhang <i>et al.</i> , 2017; Kim <i>et al.</i> , 2018; Miyake <i>et al.</i> , 2018; Cai <i>et al.</i> , 2019; Shin <i>et al.</i> , 2019; Park <i>et al.</i> , 2020; Wang <i>et al.</i> , 2020; Fang <i>et al.</i> , 2021; Jung <i>et al.</i> , 2021; Yi <i>et al.</i> , 2021; Kim <i>et al.</i> , 2022; Ike <i>et al.</i> , 2023; Zhang <i>et al.</i> , 2023; Hamu-Tanoue; Takagi; Taketomi, 2024; Wang <i>et al.</i> , 2024.
	Aumento da hiper-responsividade após exposição à acetilcolina	Wu; Yang; Wang, 2017; Zhu <i>et al.</i> , 2018; Wang <i>et al.</i> , 2019; Li <i>et al.</i> , 2020; Chan <i>et al.</i> , 2022; Yao <i>et al.</i> , 2022.

(continua)

(continuação)

		Aumento da resistência das vias aéreas	Liu <i>et al.</i> , 2014; Lim <i>et al.</i> , 2015; Park <i>et al.</i> , 2015; Wei <i>et al.</i> , 2015; Chua <i>et al.</i> , 2016; Wu <i>et al.</i> , 2016; Sjoberg <i>et al.</i> , 2017; Cui <i>et al.</i> , 2019; Flanagan <i>et al.</i> , 2019; Pang <i>et al.</i> , 2019; Wang <i>et al.</i> , 2019; Zhang <i>et al.</i> , 2021.
		Espessamento da cama muscular da mucosa brônquica	Yun <i>et al.</i> , 2014; Bui <i>et al.</i> , 2017; Liang <i>et al.</i> , 2017; Hu <i>et al.</i> , 2017; Ye <i>et al.</i> , 2017; Zhang <i>et al.</i> , 2020; Yan <i>et al.</i> , 2020; Chen <i>et al.</i> , 2021; Ou <i>et al.</i> , 2021; Xue <i>et al.</i> , 2021; Jie <i>et al.</i> , 2023; Kang <i>et al.</i> , 2023; Zhen <i>et al.</i> , 2023; Caputo <i>et al.</i> , 2024; Lee <i>et al.</i> ,

(continua)

(continuação)

			2024; Wu <i>et al.</i> , 2024; Yuan; Sun <i>et al.</i> , 2024.
		Hiperplasia de células caliciformes nos brônquios	Liou <i>et al.</i> , 2018; Lee <i>et al.</i> , 2019; Yang <i>et al.</i> , 2019; Kim <i>et al.</i> , 2020; Xue <i>et al.</i> , 2020; Gao; Gao, 2021; Huang; Wu; Dong, 2021; Tong <i>et al.</i> , 2024.
		Aumento da expressão de IgE	Gao <i>et al.</i> , 2016; Shen <i>et al.</i> , 2016; Sung <i>et al.</i> , 2017; Chen <i>et al.</i> , 2019; Yuan <i>et al.</i> , 2019; Lee <i>et al.</i> , 2020; Yang <i>et al.</i> , 2022; Wu <i>et al.</i> , 2022; Wang <i>et al.</i> , 2024.
Ratos		Aumento da contagem de eosinófilos nos pulmões	Liang <i>et al.</i> , 2017; Cheng <i>et al.</i> , 2018; Liu; Shang, 2020; Cellat <i>et al.</i> , 2021.
		Aumento da produção de IL-4, IL-5, IL-13 e IFN-γ	Cheng <i>et al.</i> 2018; Ma <i>et al.</i> , 2014; Shin <i>et al.</i> , 2014; Guo <i>et al.</i> , 2021;

(continua)

(continuação)

		Huo <i>et al.</i> , 2021; Cao <i>et al.</i> , 2023.
	Aumento da hiper-responsividade após exposição à metacolina	Gao <i>et al.</i> , 2021; Zhou <i>et al.</i> , 2021; Gao <i>et al.</i> , 2022.
	Aumento da resistência das vias aéreas	Wang <i>et al.</i> , 2022; Gao <i>et al.</i> , 2023.
	Aumento da reatividade e eficácia contrátil	Ferreira <i>et al.</i> , 2022.
	Espessamento da cama muscular da mucosa brônquica	Abdelaziz; Elmahdy; Suddek, 2018; He <i>et al.</i> , 2018; Ge <i>et al.</i> , 2019; Yan <i>et al.</i> , 2020; Liu <i>et al.</i> , 2023.
	Aumento da expressão de IgE	Li <i>et al.</i> , 2014; Bolandi; Abdolmaleki; Assarehzadegan, 2021; Gao <i>et al.</i> , 2021.
Cobaias	Aumento da contagem de eosinófilos nos pulmões	Muraki <i>et al.</i> , 2014; Wang <i>et al.</i> , 2020.
	Aumento da produção de IL-4, IL-5, IL-13	Shi <i>et al.</i> , 2019; Wang <i>et al.</i> , 2020; Álvares-Santos <i>et al.</i> , 2022.

(continua)

(continuação)

		Aumento da hiper-responsividade após exposição à metacolina	Zheng <i>et al.</i> , 2019; Wang <i>et al.</i> , 2020.
		Aumento da resistência das vias aéreas	Àlvarez-Santos <i>et al.</i> , 2015; Muraki <i>et al.</i> , 2021.
		Aumento da reatividade e eficácia contrátil	Vasconcelos <i>et al.</i> , 2019; 2020.
Ovalbumina + Lipopolissacarídio	Camundongos	Indução da polarização de linfócitos T auxiliares para o perfil Th1 e Th17	Jonckheere <i>et al.</i> , 2022.
		Aumento da infiltração eosinofílica e neutrofílica no pulmão	Kumari <i>et al.</i> , 2015; Zhao <i>et al.</i> , 2017; Gao <i>et al.</i> , 2020.
		Hiperplasia de células caliciformes, com regiões de edema na mucosa	Jia <i>et al.</i> , 2017; Xiao <i>et al.</i> , 2022.
		Redução da ventilação pulmonar com diminuição do volume corrente e aumento da frequência respiratória	Lee <i>et al.</i> , 2020.
		Aumento dos níveis de IL-4, IL-5, IL-13 e IgE	Zhou <i>et al.</i> , 2018; Gao <i>et al.</i> , 2021; Wu <i>et al.</i> , 2022.
Ácaro da poeira doméstica	Ratos	Aumento da contagem de linfócitos, leucócitos, neutrófilos, monócitos e eosinófilos no BALF	Ajayi <i>et al.</i> , 2022; Zhai <i>et al.</i> , 2023.

(continua)

(continuação)

	Camundongos	Aumento da produção de IL-4, IL-5, IL-13 e IL-17A	Gavino <i>et al.</i> , 2016; Tan <i>et al.</i> , 2018;
		Aumento da hiper-responsividade após desafio com metacolina	Jia <i>et al.</i> , 2017; Tan <i>et al.</i> , 2018.
		Aumento da expressão de IgE	Tan <i>et al.</i> , 2018.
		Inflamação nos pulmões, com pontos de edema, hemorragia, espessamento da musculatura lisa das vias aéreas e hiperplasia de células caliciformes	Zhao <i>et al.</i> , 2021; Ajayi <i>et al.</i> , 2022.
Material particulado	Camundongos	Aumento na contagem de macrófagos, eosinófilos e neutrófilos	Pang <i>et al.</i> , 2019; Woo <i>et al.</i> , 2021; Kim <i>et al.</i> , 2023.
		Aumento da resistência pulmonar após desafio com metacolina, com broncoconstricção evidenciada	Liu <i>et al.</i> , 2017; Pang <i>et al.</i> , 2019.
		Aumento da expressão de IgE	Zhao <i>et al.</i> , 2023.
		Hiperplasia de células caliciformes	Kim <i>et al.</i> , 2024.
Alérgeno de barata	Camundongos	Aumento da contagem de eosinófilos, neutrófilos e macrófagos	Park <i>et al.</i> , 2014.
		Aumento da produção de IL-4, IL-5, IL-9 e IL-33	Park <i>et al.</i> , 2014; 2016; Yu <i>et al.</i> , 2018.

(continua)

(continuação)

	Aumento da expressão de IgE	Park <i>et al.</i> , 2016.
	Hiperplasia de células caliciformes e espessamento da musculatura das vias aéreas	Park <i>et al.</i> , 2014; Park <i>et al.</i> , 2016; Yu <i>et al.</i> , 2018.

Fonte: Autor, 2024.

6 Conclusões

Tendo em vista o exposto, essa revisão integrativa mostra que existem diferentes tipos de alérgenos, como a ovalbumina, o ácaro da poeira doméstica, o material particulado e o alérgeno da barata, que são capazes de induzir uma resposta asmática em murinos de modo semelhante à observada em humanos.

Além disso, esses modelos fornecem uma base sólida para investigar novas terapias ao possibilitar o avanço no controle e manejo da asma em diferentes contextos ambientais e clínicos, além de elucidar a fisiopatologia da asma, a partir da hiper-responsividade e inflamação das vias aéreas. Também, se apresentam como modelos adaptáveis na investigação dos diferentes fenótipos de asma e auxiliam no desenvolvimento de novos protocolos experimentais.

Referências

- ABDELAZIZ, R. R.; ELMAHDY K. H.; SUDDEK, M. Ghada M. Flavocoxid attenuates airway inflammation in ovalbumin-induced mouse asthma model. **Chemico-Biological Interactions**, v. 292, p. 15-23, 2018.
- ADAKUDUGU, E. A. et al. Bergapten modulates ovalbumin-induced asthma. **Scientific African**, v. 8, p. e00457, 2020.
- ADI, S. D. et al. Semaphorin 3A is effective in reducing both inflammation and angiogenesis in a mouse model of bronchial asthma. **Frontiers in Immunology**, v. 10, p. 550, 2019.
- ADNER, Mikael et al. Back to the future: re-establishing guinea pig in vivo asthma models. **Clinical Science**, v. 134, n. 11, p. 1219-1242, 2020.
- AJAYI, B. O. et al. 6-gingerol attenuates pulmonary inflammation and oxidative stress in mice model of house dust mite-induced asthma. **Advances in Redox Research**, v. 5, p. 100036, 2022.
- AKAR-GHIBRIL, N. et al. Allergic endotypes and phenotypes of asthma. **The Journal of Allergy and Clinical Immunology: In Practice**, v. 8, n. 2, p. 429-440, 2020.
- AKKOÇ, T. et al. Intranasal ovalbumin immunotherapy with mycobacterial adjuvant promotes regulatory T cell accumulation in lung tissues. **Microbiology and Immunology**, v. 62, n. 8, p. 531-540, 2018.
- ALLADINA, J. et al. A human model of asthma exacerbation reveals transcriptional programs and cell circuits specific to allergic asthma. **Science Immunology**, v. 8, n. 83, p. eabq6352, 2023.
- ÁLVAREZ-SANTOS, M. D. et al. Role of airway smooth muscle cell phenotypes in airway tone and obstruction in guinea pig asthma model. **Allergy, Asthma & Clinical Immunology**, v. 18, n. 1, p. 3, 2022.
- ÁLVAREZ-SANTOS, M. et al. Antigen-induced airway hyperresponsiveness and obstruction is related to caveolin-1 expression in airway smooth muscle in a guinea pig asthma model. **Clinical and Translational Allergy**, v. 5, p. 1-13, 2015.
- ANBAZHAGAN, S. et al. Contribution of experimental animals in biomedical research. **International Journal of Veterinary Sciences and Animal Husbandry**, 9(1S):10-15, 2024.
- ANDERSEN, M. L.; WINTER, L. MF. Animal models in biological and biomedical research-experimental and ethical concerns. **Anais da Academia Brasileira de Ciências**, v. 91, n. suppl 1, p. e20170238, 2017.
- ANVARI, S. et al. IgE-mediated food allergy. **Clinical Reviews in Allergy & Immunology**, v. 57, p. 244-260, 2019.
- ASOSINGH, K. et al. Eotaxin-rich proangiogenic hematopoietic progenitor cells and CCR3+ endothelium in the atopic asthmatic response. **The Journal of Immunology**, v. 196, n. 5, p. 2377-2387, 2016.
- AUN, M. V. et al. Animal models of asthma: utility and limitations. **Journal of Asthma and Allergy**, p. 293-301, 2017.
- AUN, M. V. et al. Sensitization by subcutaneous route is superior to intraperitoneal route in induction of asthma by house dust mite in a murine mode. **Einstein (São Paulo)**, v. 13, p. 560-566, 2015.

- AZMAN, S. et al. Embelin alleviates severe airway inflammation in OVA-LPS-induced rat model of allergic asthma. **Journal of Asthma and Allergy**, p. 1511-1525, 2021.
- BAO, A. et al. Involvements of p38 MAPK and oxidative stress in the ozone-induced enhancement of AHR and pulmonary inflammation in an allergic asthma model. **Respiratory Research**, v. 18, p. 1-12, 2017.
- BATES, J. HT; RINCON, M.; IRVIN, C. G. Animal models of asthma. **American Journal of Physiology-Lung Cellular and Molecular Physiology**, v. 297, n. 3, p. L401-L410, 2009.
- BERNDT, A. et al. Comparison of unrestrained plethysmography and forced oscillation for identifying genetic variability of airway responsiveness in inbred mice. **Physiological Genomics**, v. 43, n. 1, p. 1-11, 2011.
- BERRIDGE, M. J. Smooth muscle cell calcium activation mechanisms. **The Journal of Physiology**, v. 586, n. 21, p. 5047-5061, 2008.
- BLACK, J. G; TOROS, BLACK, L. G. **Microbiologia: Fundamentos e Perspectivas**. 10. ed. Rio de Janeiro: Guanabara Koogan, 829 p. 2021.
- BLAKELY, J. D. et al. Positionally cloned asthma susceptibility gene polymorphisms and disease risk in the British 1958 Birth Cohort. **Thorax**, v. 64, n. 5, p. 381-387, 2009.
- BOLANDI, S.; ABDOLMALEKI, M.; ASSAREHZADEGAN, Z. Mohammad-Ali. Anti-angiogenic properties of bevacizumab improve respiratory system inflammation in ovalbumin-induced rat model of asthma. **Inflammation**, v. 44, n. 6, p. 2463-2475, 2021.
- BOONPIYATHAD, T. et al. Immunologic mechanisms in asthma. In: Seminars in Immunology. **Academic Press**, v. 46, p. 101333, 2019.
- BOOR, B. E. et al. Human exposure to indoor air pollutants in sleep microenvironments: A literature review. **Building and Environment**, v. 125, p. 528-555, 2017.
- BORDAS-LE FLOCH, V. et al. A combined transcriptome and proteome analysis extends the allergome of house dust mite *Dermatophagoides* species. **Plos One**, v. 12, n. 10, p. e0185830, 2017.
- BORGES, L.; DERMARGOS, A.; HATANAKA, E. Technical bioanalytical considerations for detection and quantification of cytokines in ELISA assays. **Cytokine**, v. 151, p. 155615, 2022.
- BOUGARD, N. et al. Assessment of diagnostic accuracy of lung function indices and FeNO for a positive methacholine challenge. **Biochemical Pharmacology**, v. 179, p. 113981, 2020.
- BOUSQUET, J. et al. Allergic rhinitis. **Nature Reviews Disease Primers**, v. 6, n. 1, p. 95, 2020.
- BRASIL. **Lei n.º 11.794, de 8 de outubro de 2008**. Regulamenta o inciso VII do parágrafo 1 do artigo 225 da Constituição Federal, estabelecendo procedimentos para o uso científico de animais; revoga a Lei n.º 6.638, de 9 de maio de 1979, e dá outras providências. Diário Oficial da União, 9 out. Seção 1, p.1. 2008.

- BRASIL. Ministério da Ciência, Tecnologia e Inovação / Conselho Nacional de Controle de Experimentação Animal. **Resolução nº58, de 24 de fevereiro de 2023.** Diário oficial da União, edição 41, seção1, página 8. 2023.
- BROCKHURST, J. K.; VILLANO, J. S. The role of animal research in pandemic responses. **Comparative Medicine**, v. 71, n. 5, p. 359-368, 2021.
- BUI, T. T. et al. Bupleurum chinense extract ameliorates an OVA-induced murine allergic asthma through the reduction of the Th2 and Th17 cytokines production by inactivation of NFkB pathway. **Biomedicine & Pharmacotherapy**, v. 91, p. 1085-1095, 2017.
- BUI, T. T. et al. Piper nigrum extract ameliorated allergic inflammation through inhibiting Th2/Th17 responses and mast cells activation. **Cellular Immunology**, v. 322, p. 64-73, 2017.
- CAHILL, K. M. et al. In utero exposures to mint-flavored JUUL aerosol impair lung development and aggravate house dust mite-induced asthma in adult offspring mice. **Toxicology**, v. 477, p. 153272, 2022.
- CAI, Yan et al. Erythromycin relaxes BALB/c mouse airway smooth muscle. **Life Sciences**, v. 221, p. 135-142, 2019.
- CALDERON, A. A. et al. Targeting interleukin-33 and thymic stromal lymphopoietin pathways for novel pulmonary therapeutics in asthma and COPD. **European Respiratory Review**, v. 32, n. 167, 2023.
- CAMORETTI-MERCADO, B.; LOCKEY, R. F. Airway smooth muscle pathophysiology in asthma. **Journal of Allergy and Clinical Immunology**, v. 147, n. 6, p. 1983-1995, 2021.
- CAMPOS, H. S. Asma: suas origens, seus mecanismos inflamatórios e o papel do corticosteróide Asthma: its origins, inflammatory mechanisms and the role of the corticosteroid. **Revista Brasileira de Pneumologia Sanitária**, Rio de Janeiro, v. 15, n. 1, p. 47-60, dez. 2007.
- CAMPUS-BOSSACOMA, M. et al. Induction of an oral sensitization model in rats. **Clinical Immunology, Endocrine & Metabolic Drugs (Discontinued)**, v. 1, n. 2, p. 89-101, 2014.
- CANÇADO, J. E. D. et al. Respira project: Humanistic and economic burden of asthma in Brazil. **Journal of Asthma**, v. 56, n. 3, p. 244-251, 2019.
- CAO, X.; WANG, K.; ZHU, H. Yanghepingchuan granule improves airway inflammation by inhibiting autophagy via miRNA328-3p/high mobility group box 1/Toll-like receptor 4 targeting of the pathway of signaling in rat models of asthma. **Journal of Thoracic Disease**, v. 15, n. 11, p. 6251, 2023.
- CAPUTO, L. S. et al. Copaiba oil minimizes inflammation and promotes parenchyma re-epithelialization in acute allergic asthma model induced by ovalbumin in BALB/c mice. **Frontiers in Pharmacology**, v. 15, p. 1356598, 2024.
- CAPUTO, L. S. et al. Copaiba oil suppresses inflammation in asthmatic lungs of BALB/c mice induced with ovalbumin. **International Immunopharmacology**, v. 80, 10p., 2020.
- CARLIER, F. M.; DE FAYS, C.; PILETTE, C. Epithelial barrier dysfunction in chronic respiratory diseases. **Frontiers in Physiology**, v. 12, p. 691227, 2021.

- CARROLL, O. R. et al. Advances in respiratory physiology in mouse models of experimental asthma. **Frontiers in Physiology**, v. 14, p. 1099719, 2023.
- CARVAJAL, J. A. et al. Molecular mechanism of cGMP-mediated smooth muscle relaxation. **Journal of Cellular Physiology**, v. 184, n. 3, p. 409-420, 2000.
- CASARO, M. B. et al. A probiotic has differential effects on allergic airway inflammation in A/J and C57BL/6 mice and is correlated with the gut microbiome. **Microbiome**, v. 9, n. 1, p. 134, 2021.
- CELLAT, M. et al. Tyrosol improves ovalbumin (OVA)-induced asthma in rat model through prevention of airway inflammation. **Naunyn-Schmiedeberg's Archives of Pharmacology**, v. 394, n. 10, p. 2061-2075, 2021.
- CHANG, Y. et al. OASL1-mediated inhibition of type I IFN reduces influenza A infection-induced airway inflammation by regulating ILC2s. **Allergy, Asthma & Immunology Research**, v. 14, n. 1, p. 99, 2022.
- CHAPMAN, D. G. et al. Animal models of allergic airways disease: where are we and where to next? **Journal of Cellular Biochemistry**, v. 115, n. 12, p. 2055-2064, 2014.
- CHEN, J. Y. et al. Abnormal ADAM17 expression causes airway fibrosis in chronic obstructive asthma. **Biomedicine & Pharmacotherapy**, v. 140, p. 111701, 2021.
- CHEN, L. et al. The Expression of Semaphorin3E in Vagal Ganglion and Lung Tissue Is Related to Airway Hyperresponsiveness in Murine Asthma Model. **Journal of Immunology Research**, v. 2023, n. 1, p. 6459234, 2023.
- CHEN, Q. et al. α -Galactosylceramide treatment before allergen sensitization promotes iNKT cell-mediated induction of Treg cells, preventing Th2 cell responses in murine asthma. **Journal of Biological Chemistry**, v. 294, n. 14, p. 5438-5455, 2019.
- CHEN, X. et al. Coconut Oil Alleviates the Oxidative Stress-Mediated Inflammatory Response via Regulating the MAPK Pathway in Particulate Matter-Stimulated Alveolar Macrophages. **Molecules**, v. 27, n. 9, p. 2898, 2022.
- CHEN, X. et al. Poly-L-arginine promotes asthma angiogenesis through induction of FGFBP1 in airway epithelial cells via activation of the mTORC1-STAT3 pathway. **Cell Death & Disease**, v. 12, n. 8, p. 761, 2021.
- CHENG, Z. et al. Thymic stromal lymphopoietin signaling pathway inhibition attenuates airway inflammation and remodeling in rats with asthma. **Cellular Physiology and Biochemistry**, v. 47, n. 4, p. 1482-1496, 2018.
- CHUA, Y. L. et al. Blomia tropicalis-specific TCR transgenic Th2 cells induce inducible BALT and severe asthma in mice by an IL-4/IL-13-dependent mechanism. **The Journal of Immunology**, v. 197, n. 10, p. 3771-3781, 2016.
- CHUDZIK-KOZŁOWSKA, J. et al. Evaluation of Immunoreactivity of Pea (*Pisum sativum*) Albumins in BALB/c and C57BL/6 Mice. **Journal of Agricultural and Food Chemistry**, v. 68, n. 13, p. 3891-3902, 2020.
- CHUNG, M. J. et al. Inhibitory effects of kaempferol-3-O-rhamnoside on ovalbumin-induced lung inflammation in a mouse model of allergic asthma. **International immunopharmacology**, v. 25, n. 2, p. 302-310, 2015.
- CONCEA. **Diretriz Brasileira para o cuidado e a utilização de animais para fins científicos e didáticos – DBCA**. Brasília. 50p. 2013.

- COSTA, V. A. et al. Na experimental model of laparoscopic esplenectomy in rats. **Acta Cirúrgica Brasileira**, v. 18, p. 553-556, 2003.
- CUI, J. et al. Bu-Shen-Yi-Qi formula ameliorates airway remodeling in murine chronic asthma by modulating airway inflammation and oxidative stress in the lung. **Biomedicine & Pharmacotherapy**, v. 112, p. 108694, 2019.
- DAVID, M.M.C. **Efeitos da pressão positiva nas vias aéreas, na responsividade brônquica, na inflamação, modulação autonômica e no controle clínico da asma de crianças e adolescentes**. 2016. 94 p. (Dissertação em Ciências da Saúde) - Universidade Nove de Julho, São Paulo, 2016.
- DAVIS, J. D.; WYPYCH, T. P. Cellular and functional heterogeneity of the airway epithelium. **Mucosal Immunology**, v. 14, n. 5, p. 978-990, 2021.
- DENG, T. et al. Midkine-Notch2 pathway mediates excessive proliferation of airway smooth muscle cells in chronic obstructive lung disease. **Frontiers in Pharmacology**, v. 13, p. 794952, 2022.
- DÍAZ, L. et al. Ethical considerations in animal research: the principle of 3R's. **Revista de Investigacion Clinica**, v. 73, n. 4, p. 199-209, 2021.
- DING, F. et al. Lipopolysaccharide exposure alleviates asthma in mice by regulating Th1/Th2 and Treg/Th17 balance. **International Medical Journal of Experimental and Clinical Research**, v. 24, p. 3220, 2018.
- DO, D. C. et al., Peisong. Cockroach allergen exposure and risk of asthma. **Allergy**, v. 71, n. 4, p. 463-474, 2016.
- DONG, H. et al. Intervention with ICOSL Antibodies Alleviates Inflammatory Infiltrations in Mice with Neutrophilic Asthma. **Iranian Journal of Immunology**, v. 21, n. 1, p. 53-64, 2024.
- DUECHS, M. J. et al. Development of a novel severe triple allergen asthma model in mice which is resistant to dexamethasone and partially resistant to TLR7 and TLR9 agonist treatment. **Plos One**, v. 9, n. 3, p. e91223, 2014.
- EL-HASHIM, A. Z. et al. Src-dependent EGFR transactivation regulates lung inflammation via downstream signaling involving ERK1/2, PI3Kδ/Akt and NFκB induction in a murine asthma model. **Scientific Reports**, v. 7, n. 1, p. 9919, 2017.
- EL-HUSSEINI, Z. W. et al. Association of asthma genetic variants with asthma-associated traits reveals molecular pathways of eosinophilic asthma. **Clinical and Translational Allergy**, v. 13, n. 4, p. e12239, 2023.
- ELLWOOD, P. et al. The Global Asthma Network rationale and methods for Phase I global surveillance: prevalence, severity, management and risk factors. **European Respiratory Journal**, v. 49, n. 1, 2017.
- ENGEPRÁ. **Conhecendo o inimigo:** a barata germânica (*Blattella germanica*). Engeprag, [s.d.]. Disponível em: <https://engeprag.com.br/artigo/conhecendo-o-inimigo-a-barata-germanica-blattella-germanica>. Acesso em: 10 nov. 2024.
- EYTUN, E. et al. Evaluation of Dermatophagoides pteronyssinus (Trouessart) and D. farinae Hughes (Acari: Pyroglyphidae) sensitivity in patients with allergic rhinitis: a comparative study. **Systematic and Applied Acarology**, v. 23, n. 2, p. 206-215, 2018.

- FANG, L. et al. A mouse allergic asthma model induced by shrimp tropomyosin. **International Immunopharmacology**, v. 91, p. 107289, 2021.
- FERNANDES, A. G. O. et al. Risk factors for death in patients with severe asthma. **Jornal Brasileiro de Pneumologia**, v. 40, p. 364-372, 2014.
- FERNANDES, P. et al. Physical exercise induces immunoregulation of TREG, M2, and pDCs in a lung allergic inflammation model. **Frontiers in Immunology**, v. 10, p. 854, 2019.
- FERREIRA, S. R. D. et al. Functional and morphologic dysfunctions in the airways of rats submitted to an experimental model of obesity-exacerbated asthma. **Scientific Reports**, v. 12, n. 1, p. 9540, 2022.
- FIGUEIREDO, I. A. D. et al. A review of the pathophysiology and the role of ion channels on bronchial asthma. **Frontiers in Pharmacology**, v. 14, p. 1236550, 2023.
- FIGUEIREDO, I. A. D. et al. **Atividade tocolítica in vitro e in vivo do extrato etanólico das folhas de Varronia dardani (Taroda JS Miller (Cordiaceae) em roedores**. 2020. 149p. Dissertação (Mestrado em Produtos Naturais). Universidade Federal da Paraíba, João Pessoa, 2020.
- FILIPECKI, A. T. P. et al. Análise de uma experiência local de acompanhamento e controle de uso científico de animais na pesquisa biomédica. **Filosofia e História da Biologia**, v. 5, n. 2, p. 195-215, 2010.
- FIXMAN, E. D. et al. Basic mechanisms of development of airway structural changes in asthma. **European Respiratory Journal**, v. 29, n. 2, p. 379-389, 2007.
- FLANAGAN, T. W. et al. 5-HT2 receptor activation alleviates airway inflammation and structural remodeling in a chronic mouse asthma model. **Life Sciences**, v. 236, p. 116790, 2019.
- FU, L. et al. Prenatal O₃ exposure increases the severity of OVA-induced asthma in offspring. **Ecotoxicology and Environmental Safety**, v. 188, p. 109867, 2020.
- FU, Y. et al. Penicilazaphilone C alleviates allergic airway inflammation and improves the immune microenvironment by hindering the NLRP3 inflammasome. **Biomedicine & Pharmacotherapy**, v. 175, p. 116788, 2024.
- FUJISAWA, T; et al. Analysis of motility and mucociliary function of tracheal epithelial cilia. In: **Methods in Cell Biology**. Academic Press, p. 159-180, 2023.
- FUKATA, Y.; et al. Rho-Kaibuchi, K-kinase pathway in smooth muscle contractions and cytoskeletal reorganization of non-muscle cells. **Trends in Pharmacological Sciences**, v. 22, p. 32-39, 2001.
- GANS, M. D.; GAVRILOVA, T. Understanding the immunology of asthma: Pathophysiology, biomarkers, and treatments for asthma endotypes. **Paediatric Respiratory Reviews**, v. 36, p. 118-127, 2020.
- GAO, L. et al. Neonatal LPS Administered Before Sensitization Reduced the Number of Inflammatory Monocytes and Abrogated the Development of OVA-Induced Th2 Allergic Airway Inflammation. **Frontiers in Immunology**, v. 12, p. 725906, 2021.
- GAO, P. et al. Long noncoding RNA LINC-PINT retards the abnormal growth of airway smooth muscle cells via regulating the microRNA-26a-5p/PTEN axis in asthma. **International Immunopharmacology**, v. 99, p. 107997, 2021.

- GAO, P. et al. Long noncoding RNA LINC-PINT retards the abnormal growth of airway smooth muscle cells via regulating the microRNA-26a-5p/PTEN axis in asthma. **International Immunopharmacology**, v. 99, p. 107997, 2021.
- GAO, P. et al. Pentraxin 3 promotes airway inflammation in experimental asthma. **Respiratory Research**, v. 21, p. 1-10, 2020.
- GAO, Q. et al. Guishaozichuan granules can attenuate asthma in rats via the MUC5AC/EGFR signaling pathway. **Frontiers in Pharmacology**, v. 13, p. 1011751, 2023.
- GAO, Y. et al. Abietic acid attenuates allergic airway inflammation in a mouse allergic asthma model. **International Immunopharmacology**, v. 38, p. 261-266, 2016.
- GAO, Y. Y.; GAO, Z. Y. Extracellular adenosine diphosphate stimulates CXCL10-mediated mast cell infiltration through P2Y1 receptor to aggravate airway inflammation in asthmatic mice. **Frontiers in molecular biosciences**, v. 8, p. 621963, 2021.
- GAVETT, S. H. et al. Depletion of murine CD4+ T lymphocytes prevents antigen-induced airway hyperreactivity and pulmonary eosinophilia. **American Journal of Respiratory Cell and Molecular Biology**, v. 10, n. 6, p. 587-593, 1994.
- GAVINO, A. C. et al. STAT3 inhibition prevents lung inflammation, remodeling, and accumulation of Th2 and Th17 cells in a murine asthma model. **Allergy**, v. 71, n. 12, p. 1684-1692, 2016.
- GE, Y. et al. Fangxiao Formula alleviates airway inflammation and remodeling in rats with asthma via suppression of transforming growth factor- β /Smad3 signaling pathway. **Biomedicine & Pharmacotherapy**, v. 119, p. 109429, 2019.
- GILL, M. A. The role of dendritic cells in asthma. **Journal of Allergy and Clinical Immunology**, v. 129, n. 4, p. 889-901, 2012.
- GLAAB, T. et al. Invasive and noninvasive methods for studying pulmonary function in mice. **Respiratory Research**, v. 8, p. 1-10, 2007.
- Global Initiative for Asthma (GINA)**, 2024. Disponível em: <GINA 2024 Strategy Report (ginasthma.org)>, acesso em 04 de maio de 2024.
- GONG, S. et al. Yeast fermentate prebiotic ameliorates allergic asthma, associating with inhibiting inflammation and reducing oxidative stress level through suppressing autophagy. **Mediators of Inflammation**, v. 2021, n. 1, p. 4080935, 2021.
- GORAIN, Bapi et al. Pharmacology of Adrenaline, Noradrenaline, and Their Receptors. **Frontiers in Pharmacology of Neurotransmitters**, p. 107-142, 2020.
- GRAINGE, C.; PARK, JA. Inflammatory insights into airway remodelling in asthma. **Respirology (Carlton, Vic.)**, v. 23, n. 12, p. 1084, 2018.
- GREIF, S.; TRÉZ, T. **A verdadeira face da experimentação animal**: a sua saúde em perigo. Rio de Janeiro: Sociedade Educacional Fala Bicho, p. 78, 2000.
- GUO, M. et al. Tobacco smoking aggravates airway inflammation by upregulating endothelin-2 and activating the c-Jun amino terminal kinase pathway in asthma. **International Immunopharmacology**, v. 77, p. 105916, 2019.

- GURUSAMY, M. et al. Kinin B1 receptor antagonist BI113823 reduces allergen-induced airway inflammation and mucus secretion in mice. **Pharmacological Research**, v. 104, p. 132-139, 2016.
- HABIB, N. et al. Current understanding of asthma pathogenesis and biomarkers. **Cells**, v. 11, n. 17, p. 2764, 2022.
- HADJIGOL, S. et al. Lipopolysaccharide induces steroid-resistant exacerbations in a mouse model of allergic airway disease collectively through IL-13 and pulmonary macrophage activation. **Clinical & Experimental Allergy**, v. 50, n. 1, p. 82-94, 2020.
- HAMMAD, H.; LAMBRECHT, B. N. Barrier epithelial cells and the control of type 2 immunity. **Immunity**, v. 43, n. 1, p. 29-40, 2015.
- HAMMAD, H.; LAMBRECHT, B. N. The basic immunology of asthma. **Cell**, v. 184, n. 6, p. 1469-1485, 2021.
- Hamu-Tanoue A, Takagi K, Taketomi Y, et al. Group III secreted phospholipase A₂-driven lysophospholipid pathway protects against allergic asthma. **The FASEB Journal**. 2024; v. 38, e2342, 2024.
- HAN, SY.; IM, DS. Selonsertib, an ASK1 Inhibitor, Ameliorates Ovalbumin-Induced Allergic Asthma during Challenge and Sensitization Periods. **Biomolecules & Therapeutics**, v. 32, n. 4, p. 451, 2024.
- HANASHIRO, J. et al. Schizophyllum commune induces IL-17-mediated neutrophilic airway inflammation in OVA-induced asthma model mice. **Scientific Reports**, v. 9, n. 1, p. 19321, 2019.
- HASHWAY, S. A.; WILDING, L. A. Translational potential of rats in research. In: The Laboratory Rat. **Academic Press**, p. 77-88, 2020.
- HASSANI, M.; KOENDERMAN, L. Immunological and hematological effects of IL-5 (R α)-targeted therapy: an overview. **Allergy**, v. 73, n. 10, p. 1979-1988, 2018.
- HE, J. et al. Upregulated IGF-1 in the lungs of asthmatic mice originates from alveolar macrophages. **Molecular Medicine Reports**, v. 19, n. 2, p. 1266-1271, 2019.
- HE, P. et al. Advances in aluminum hydroxide-based adjuvant research and its mechanism. **Human Vaccines & Immunotherapeutics**, v. 11, n. 2, p. 477-488, 2015.
- HE, Y et al. Mahuang decoction mitigates airway inflammation and regulates IL-21/STAT3 signaling pathway in rat asthma model. **Journal of Ethnopharmacology**, v. 224, p. 373-380, 2018.
- HOFFJAN, S.; OBER, C.. Present status on the genetic studies of asthma. **Current Opinion in Immunology**, v. 14, n. 6, p. 709-717, 2002.
- HOLGATE, S. T. et al. The genetics of asthma: ADAM33 as an example of a susceptibility gene. **Proceedings of the American Thoracic Society**, v. 3, n. 5, p. 440-443, 2006.
- HOU, J. Y. et al. Integration of transcriptomics and system pharmacology to reveal the therapeutic mechanism underlying Qingfei Xiaoyan Wan to treat allergic asthma. **Journal of Ethnopharmacology**, v. 278, p. 114302, 2021.

- HU, Q. *et al.* Tryptophan metabolite-regulated Treg responses contribute to attenuation of airway inflammation during specific immunotherapy in a mouse asthma model. **Human Vaccines & Immunotherapeutics**, v. 16, n. 8, p. 1891-1899, 2020.
- HU, X. *et al.* Respiratory syncytial virus exacerbates OVA-mediated asthma in mice through C5a-C5aR regulating CD4+ T cells immune responses. **Scientific Reports**, v. 7, n. 1, p. 15207, 2017.
- HUANG, M.; WU, J.; DONG, J. Modified BuShenYiQi formula alleviates experimental allergic asthma in mice by negative regulation of type 2 innate lymphoid cells and CD4+ type 9 helper T cells and the VIP–VPAC2 signalling pathway. **Pharmaceutical Biology**, v. 59, n. 1, p. 1214-1230, 2021.
- HUO, R. *et al.* Targeted inhibition of β-catenin alleviates airway inflammation and remodeling in asthma via modulating the profibrotic and anti-inflammatory actions of transforming growth factor-β1. **Therapeutic Advances in Respiratory Disease**, v. 15, p. 1753466620981858, 2021.
- IJPMA, G. *et al.* Human trachealis and main bronchi smooth muscle are normoresponsive in asthma. **American Journal of Respiratory and Critical Care Medicine**, v. 191, n. 8, p. 884-893, 2015.
- IKE, E. *et al.* Calcitonin gene-related peptide receptor antagonist suppresses allergic asthma responses via downregulation of group 2 innate lymphoid cells in mice. **International Immunopharmacology**, v. 122, p. 110608, 2023.
- JACQUET, A. Characterization of innate immune responses to house dust mite allergens: pitfalls and limitations. **Frontiers in Allergy**, v. 2, p. 662378, 2021.
- JAFFER, O. A. *et al.* Mitochondrial-targeted antioxidant therapy decreases transforming growth factor-β-mediated collagen production in a murine asthma model. **American Journal of Respiratory Cell and Molecular Biology**, v. 52, n. 1, p. 106-115, 2015.
- JAGADESAN, S. *et al.* Evaluation of Five Mammalian Models for Human Disease Research Using Genomic and Bioinformatic Approaches. **Biomedicines**, v. 11, n. 8, p. 2197, 2023.
- JANA, R. *et al.* Mice as an Experimental Model to Understand the Pathobiology of Diseases. In: **Rodents and Their Role in Ecology, Medicine and Agriculture**. IntechOpen, 2023.
- JENSEN-JAROLIM, E. Aluminium in Allergies and Allergen immunotherapy. **World Allergy Organization Journal**, v. 8, p. 7, 2015.
- JI, N. *et al.* Ligustrazine corrects Th1/Th2 and Treg/Th17 imbalance in a mouse asthma model. **International Immunopharmacology**, v. 21, n. 1, p. 76-81, 2014.
- JI, T.; LI, H. T-helper cells and their cytokines in pathogenesis and treatment of asthma. **Frontiers in Immunology**, v. 14, p. 1149203, 2023.
- JIA, A. *et al.* Comparison of the roles of house dust mite allergens, ovalbumin and lipopolysaccharides in the sensitization of mice to establish a model of severe neutrophilic asthma. **Experimental and Therapeutic Medicine**, v. 14, n. 3, p. 2126-2134, 2017.
- JIA, M.; YAO, X. Epigenetic links to airway smooth muscle proliferation. **American Journal of Respiratory Cell and Molecular Biology**, v. 61, n. 5, p. 552-553, 2019.

- JIE, X. L. et al. Pi-Pa-Run-Fei-Tang alleviates lung injury by modulating IL-6/JAK2/STAT3/IL-17 and PI3K/AKT/NF-κB signaling pathway and balancing Th17 and Treg in murine model of OVA-induced asthma. **Journal of Ethnopharmacology**, v. 317, p. 116719, 2023.
- JIN, M.; ZHU, S.; HOU, Y. Insight on serum albumin: from structure and biological properties to functional biomaterials for bone repair. **ACS Biomaterials Science & Engineering**, v. 9, n. 5, p. 2235-2250, 2023.
- JONCKHEERE, AC. et al. Innate lymphoid cells are required to induce airway hyperreactivity in a murine neutrophilic asthma model. **Frontiers in Immunology**, v. 13, p. 849155, 2022.
- JUNG, J. W. et al. Ultra-high-resolution computed tomography shows changes in the lungs related with airway hyperresponsiveness in a murine asthma model. **Scientific Reports**, v. 11, n. 1, p. 17584, 2021.
- JUNG, M. A. et al. Dictamnus dasycarpus Turcz. attenuates airway inflammation and mucus hypersecretion by modulating the STAT6-STAT3/FOXA2 pathway. **Biomedicine & Pharmacotherapy**, v. 173, p. 116319, 2024.
- KALLÓS, P.; KALLÓS, L. Experimental asthma in guinea pigs revisited. **International Archives of Allergy and Immunology**, v. 73, n. 1, p. 77-85, 1984.
- KAMBAYASHI, Taku; LAUFER, Terri M. Atypical MHC class II-expressing antigen-presenting cells: can anything replace a dendritic cell?. **Nature Reviews Immunology**, v. 14, n. 11, p. 719-730, 2014.
- KANG, H. et al. ED formula, a complex of Ecklonia cava and Chrysanthemum indicum, ameliorates airway inflammation in lipopolysaccharide-stimulated RAW macrophages and ovalbumin-induced asthma mouse model. **Pharmaceuticals**, v. 16, n. 8, p. 1185, 2023.
- KAVURU, M. S. et al. Role of bronchoscopy in asthma research. **Clinics in Chest Medicine**, v. 20, n. 1, p. 153-189, 1999.
- KELADA, S. N. P. Plethysmography phenotype QTL in mice before and after allergen sensitization and challenge. **G3: Genes, Genomes, Genetics**, v. 6, n. 9, p. 2857-2865, 2016.
- KHWEEK, A. et al. Insights into mucosal innate immune responses in house dust mite-mediated allergic asthma. **Frontiers in Immunology**, v. 11, p. 534501, 2020.
- KIANI, A. K. et al. Ethical considerations regarding animal experimentation. **Journal of Preventive Medicine and Hygiene**, v. 63, n. 2 Suppl 3, p. E255, 2022.
- KIM, E. K.; CHOI, EJ. Compromised MAPK signaling in human diseases: an update. **Archives of Toxicology**, v. 89, p. 867-882, 2015.
- KIM, E. Y. et al. A study on specific factors related to inflammation and autophagy in BEAS-2B cells induced by urban particulate matter (PM, 1648a) and histological evaluation of PM-induced bronchial asthma model in mice. **International Immunopharmacology**, v. 123, p. 110730, 2023.
- KIM, E. Y. et al. Efficacy of Trigonella foenum-graecum Linné in an animal model of particulate matter-induced asthma exacerbation. **Journal of Ethnopharmacology**, v. 319, p. 117228, 2024.

- KIM, H. J. *et al.* The effects of BRL-50481 on ovalbumin-induced asthmatic lung inflammation exacerbated by co-exposure to Asian sand dust in the murine model. **Archives of Pharmacal Research**, p. 1-12, 2022.
- KIM, H. K. *et al.* PI3K δ contributes to ER stress-associated asthma through ER-redox disturbances: the involvement of the RIDD–RIG-I–NF- κ B axis. **Experimental & Molecular Medicine**, v. 50, n. 2, p. e444-e444, 2018.
- KIM, M. N. *et al.* Activated leukocyte cell adhesion molecule stimulates the T-cell response in allergic asthma. **American Journal of Respiratory and Critical Care Medicine**, v. 197, n. 8, p. 994-1008, 2018.
- KIM, S. H. *et al.* The effect of apigenin, an aryl hydrocarbon receptor antagonist, in Phthalate-Exacerbated eosinophilic asthma model. **Journal of Cellular and Molecular Medicine**, v. 27, n. 13, p. 1900-1910, 2023.
- KIM, T. M. *et al.* Eriobotrya japonica leaf extract attenuates airway inflammation in ovalbumin-induced mice model of asthma. **Journal of ethnopharmacology**, v. 253, p. 112082, 2020.
- KIRSCHVINK, N.; REINHOLD, P. Use of alternative animals as asthma models. **Current Drug Targets**, v. 9, n. 6, p. 470-484, 2008.
- KISTEMAKER, L. E. M.; PRAKASH, Y. S. Airway innervation and plasticity in asthma. **Physiology**, 34, 283–298, 2019.
- KLEINSTREUER, C.; ZHANG, Z. Airflow and particle transport in the human respiratory system. **Annual Review of Fluid Mechanics**, v. 42, n. 1, p. 301-334, 2010.
- KNOT, H. T.; BRAYDEN, E. J.; NELSON, M. T. Calcium channels and potassium channels. In BÁRÁNY, M. **Biochemistry of Smooth Muscle Contraction**. San Diego: Academic Press, 203-219, 1996.
- KOĆWIN, M. *et al.* Evaluation of TGF- β isoforms based on selected clinical parameters in asthmatic patients. **Alergologia Polska-Polish Journal of Allergology**, v. 11, n. 1, 2023.
- KONG, Y. *et al.* YiQi GuBen formula alleviates airway inflammation and airway remodeling in OVA-induced asthma mice through TLR4/NF- κ B signaling pathway. **Journal of Pharmacy and Pharmacology**, v. 76, n. 8, p. 1028–1037, 2024.
- KOOIJMAN, Sietske *et al.* Novel identified aluminum hydroxide-induced pathways prove monocyte activation and pro-inflammatory preparedness. **Journal of Proteomics**, v. 175, p. 144-155, 2018.
- KRAIK, K. *et al.* The Role of Transforming Growth Factor- β (TGF- β) in Asthma and Chronic Obstructive Pulmonary Disease (COPD). **Cells**, v. 13, n. 15, p. 1271, 2024.
- KUMARI, A. *et al.* Lipopolysaccharide (LPS) exposure differently affects allergic asthma exacerbations and its amelioration by intranasal curcumin in mice. **Cytokine**, v. 76, n. 2, p. 334-342, 2015.
- KUNG, T. T. *et al.* Characterization of a murine model of allergic pulmonary inflammation. **International Archives of Allergy and Immunology**, v. 105, n. 1, p. 83-90, 1994.

- LAITINEN, T. Gene mapping in asthma-related traits. **Linkage Disequilibrium and Association Mapping:** Analysis and Applications, v. 376, p. 213-234, 2007.
- LAM, M. et al. Regulation of airway smooth muscle contraction in health and disease. Smooth muscle spontaneous activity: **Physiological and Pathological Modulation**, p. 381-422, 2019.
- LAMBRECHT, B. N. et al. Dendritic cells in inflammatory disease. **Inflammation: From Molecular and Cellular Mechanisms to the Clinic**, p. 289-314, 2017.
- LEE, B. W. et al. Lindera obtusiloba attenuates oxidative stress and airway inflammation in a murine model of ovalbumin-challenged asthma. **Antioxidants**, v. 9, n. 7, p. 563, 2020.
- LEE, C. D. et al. Inhibition of phosphodiesterase suppresses allergic lung inflammation by regulating MCP-1 in an OVA-induced asthma murine model with co-exposure to lipopolysaccharide. **Journal of International Medical Research**, v. 48, n. 2, p. 0300060520903663, 2020.
- LEE, H. et al. Dexamethasone-loaded H₂O₂-activatable anti-inflammatory nanoparticles for on-demand therapy of inflammatory respiratory diseases. **Nanomedicine: Nanotechnology, Biology and Medicine**, v. 30, p. 102301, 2020.
- LEE, H. S. et al. TNF- α enhance Th2 and Th17 immune responses regulating by IL23 during sensitization in asthma model. **Cytokine**, v. 79, p. 23-30, 2016.
- LEE, H. Y. et al. Inhibitory effects of resveratrol on airway remodeling by transforming growth factor- β /Smad signaling pathway in chronic asthma model. **Allergy, Asthma & Immunology Research**, v. 9, n. 1, p. 25-34, 2017.
- LEE, S. Y. et al. Camellia japonica oil suppressed asthma occurrence via GATA-3 & IL-4 pathway and its effective and major component is oleic acid. **Phytomedicine**, v. 57, p. 84-94, 2019.
- LEE, Y. H. et al. E-cigarettes exacerbate allergic inflammation via cytokine induction and MUC5AC/5B expression in a murine asthma model. **Environmental Toxicology and Pharmacology**, v. 107, p. 104395, 2024.
- LEMES, G. B. **Introdução à Histologia**. Clube de Autores, 2018.
- LERTNIMITPHUN, P. et al. Safranal alleviated OVA-induced asthma model and inhibits mast cell activation. **Frontiers in Immunology**, v. 12, p. 585595, 2021.
- LEVAI, T. B. Vítimas da ciência: limites éticos da experimentação animal. **Campos do Jordão: Mantiqueira**, 79p, 2001.
- LEVENBOOK, I. et al. Development of a transgenic mouse neurovirulence test for oral poliovirus vaccine: international collaborative study 1993–1999. **Vaccine**, v. 19, n. 2-3, p. 163-166, 2000.
- LEWIS, B. W. et al. Chronic allergen challenge induces corticosteroid insensitivity with persistent airway remodeling and type 2 inflammation. **Frontiers in Pharmacology**, v. 13, p. 855247, 2022.
- LI, C. H. et al. Role of macrophages in air pollution exposure related asthma. **International Journal of Molecular Sciences**, v. 23, n. 20, p. 12337, 2022.

- LI, J. et al. Application of vitamin E to antagonize SWCNTs-induced exacerbation of allergic asthma. **Scientific Reports**, v. 4, n. 1, p. 4275, 2014.
- LI, K. et al. Rheb1 deletion in myeloid cells aggravates OVA-induced allergic inflammation in mice. **Scientific reports**, v. 7, n. 1, p. 42655, 2017.
- LI, M. et al. The neuro-immune interaction in airway inflammation through TRPA1 expression in CD4+ T cells of asthmatic mice. **International Immunopharmacology**, v. 86, p. 106696, 2020.
- LI, S. et al. Restorative effect of fucoxanthin in an ovalbumin-induced allergic rhinitis animal model through NF- κ B p65 and STAT3 signaling. **Journal of Environmental Pathology, Toxicology and Oncology**, v. 38, n. 4, p. 365-375, 2019.
- LIAN, Q. et al. A novel pentapeptide originated from calf thymus named TIPP shows an inhibitory effect on lung allergic inflammation. **International Immunopharmacology**, v. 24, n. 2, p. 256-266, 2015.
- LIANG, MJ. et al. Immune responses to different patterns of exposure to ovalbumin in a mouse model of allergic rhinitis. **European Archives of Oto-Rhino-Laryngology**, v. 273, p. 3783-3788, 2016.
- LIANG, P. et al. Huai Qi Huang corrects the balance of Th1/Th2 and Treg/Th17 in an ovalbumin-induced asthma mouse model. **Bioscience Reports**, v. 37, n. 6, p. BSR20171071, 2017.
- LIANG, X. et al. Inhibition of airway remodeling and inflammation by isoforskolin in PDGF-induced rat ASMCs and OVA-induced rat asthma model. **Biomedicine & Pharmacotherapy**, v. 95, p. 275-286, 2017.
- LIM, C. Y. et al. Comparative study of Korean White Ginseng and Korean Red Ginseng on efficacies of OVA-induced asthma model in mice. **Journal of Ginseng Research**, v. 39, n. 1, p. 38-45, 2015.
- LIN, YT. et al. Correlation of ovalbumin of egg white components with allergic diseases in children. **Journal of Microbiology, Immunology and Infection**, v. 49, n. 1, p. 112-118, 2016.
- LIOU, C. J. et al. Protective effects of casticin from Vitex trifolia alleviate eosinophilic airway inflammation and oxidative stress in a murine asthma model. **Frontiers in Pharmacology**, v. 9, p. 635, 2018.
- LIU, C. et al. Cytokines: from clinical significance to quantification. **Advanced Science**, v. 8, n. 15, p. 2004433, 2021.
- LIU, F.; SHANG, Y. X. Sirtuin 6 attenuates epithelial–mesenchymal transition by suppressing the TGF- β 1/Smad3 pathway and c-Jun in asthma models. **International Immunopharmacology**, v. 82, p. 106333, 2020.
- LIU, H. et al. Exacerbating effects of PM2. 5 in OVA-sensitized and challenged mice and the expression of TRPA1 and TRPV1 proteins in lungs. **Journal of Asthma**, v. 54, n. 8, p. 807-817, 2017.
- LIU, J. et al. Attenuation of airway inflammation by simvastatin and the implications for asthma treatment: is the jury still out?. **Experimental & Molecular Medicine**, v. 46, n. 9, p. e113-e113, 2014.

- LIU, J. et al. Macrophage migration inhibitory factor exacerbates asthmatic airway remodeling via dynamin-related protein 1-mediated autophagy activation. **Respiratory Research**, v. 24, n. 1, p. 216, 2023.
- LIU, Q.; LIN, S.; SUN, N. How does food matrix components affect food allergies, food allergens and the detection of food allergens? A systematic review. **Trends in Food Science & Technology**, v. 127, p. 280-290, 2022.
- LIU, S. K. et al. Alanylglutamine relieved asthma symptoms by regulating gut microbiota and the derived metabolites in mice. **Oxidative Medicine and Cellular Longevity**, v. 2020, n. 1, p. 7101407, 2020.
- LIVSHITS, G.; KALINKOVICH, A. Receptors for pro-resolving mediators as a therapeutic tool for smooth muscle remodeling-associated disorders. **Pharmacological Research**, v. 164, p. 105340, 2021.
- LOURENCO, L. O. et al. Different phenotypes in asthma: clinical findings and experimental animal models. **Clinical Reviews in Allergy & Immunology**, v. 62, 1, p. 240-263, 2022.
- LOWE, A. P. P. et al. LPS exacerbates functional and inflammatory responses to ovalbumin and decreases sensitivity to inhaled fluticasone propionate in a guinea pig model of asthma. **British Journal of Pharmacology**, v. 172, n. 10, p. 2588-2603, 2015.
- LUKACS, N. W. et al. Interleukin-4-dependent pulmonary eosinophil infiltration in a murine model of asthma. **American Journal of Respiratory Cell and Molecular Biology**, v. 10, n. 5, p. 526-532, 1994.
- LUO, W. et al. Distinct spatial and temporal roles for Th1, Th2, and Th17 cells in asthma. **Frontiers in Immunology**, v. 13, p. 974066, 2022.
- MA, B. et al. Cyanidin-3-O-β-glucoside attenuates allergic airway inflammation by modulating the IL-4R α -STAT6 signaling pathway in a murine asthma model. **International Immunopharmacology**, v. 69, p. 1-10, 2019.
- MA, C. et al. Anti-asthmatic effects of baicalin in a mouse model of allergic asthma. **Phytotherapy Research**, v. 28, n. 2, p. 231-237, 2014.
- MANNERS, S. et al. A mouse model links asthma susceptibility to prenatal exposure to diesel exhaust. **Journal of Allergy and Clinical Immunology**, v. 134, n. 1, p. 63-72. e7, 2014.
- MANTI S, et al. Update on the Role of β 2AR and TRPV1 in Respiratory Diseases. **International Journal of Molecular Sciences**. 2024; 25(19):10234.
- MARQUES, C. P. C. et al. Epidemiologia da Asma no Brasil, no período de 2016 a 2020. **Research, Society and Development**, v. 11, n. 8, p. e5211828825-e5211828825, 2022.
- MARTIRE, T. M. Asma aguda na infância. **Revista de Pediatria SOPERJ**, v. 13, n. 2, p. 43-53, 2012.
- MATSUDA, M. et al. Pathogenic changes in group 2 innate lymphoid cells (ILC2s) in a steroid-insensitive asthma model of mice. **European Journal of Pharmacology**, v. 916, p. 174732, 2022.
- MAUAD, T. **Consequências da inflamação na asma:** remodelamento brônquico. Editor Chefe, p. 8, 2008.

- MAUAD, T. et al. Bronchial remodeling in asthma. **Jornal de Pneumologia**, v. 26, p. 91-98, 2000.
- MAZARAKIS, N. et al. Investigation of molecular mechanisms of experimental compounds in murine models of chronic allergic airways disease using synchrotron Fourier-transform infrared microspectroscopy. **Scientific Reports**, v. 10, n. 1, p. 11713, 2020.
- MCBRIEN, C. N.; MENZIES-GOW, A. The biology of eosinophils and their role in asthma. **Frontiers in Medicine**, v. 4, p. 93, 2017.
- MCDougall, S. A. et al. Analysis of aluminium in rat following administration of allergen immunotherapy using either aluminium or microcrystalline-tyrosine-based adjuvants. **Bioanalysis**, v. 8, n. 6, p. 547-556, 2016.
- McFADZEAN, I.; GIBSON, A. The developing relationship between receptor-operated and store-operated calcium channels in smooth muscle. **The British Journal of Pharmacology**, v. 135, p. 1-13, 2002.
- MEDOFF, B. D. et al. Pathogenic T-cell recruitment into the airway in human disease. **Annals of the New York Academy of Sciences**, v. 1062, n. 1, p. 220-241, 2005.
- MELÉN, E.; PERSHAGEN, G. Pathophysiology of asthma: lessons from genetic research with particular focus on severe asthma. **Journal of Internal Medicine**, v. 272, n. 2, p. 108-120, 2012.
- MENDEZ-ENRIQUEZ, E. et al. Mast cell-derived serotonin enhances methacholine-induced airway hyperresponsiveness in house dust mite-induced experimental asthma. **Allergy**, v. 76, n. 7, p. 2057-2069, 2021.
- MILLER, R. J. **The Rise and Fall of Animal Experimentation: Empathy, Science, and the Future of Research**. Oxford University Press, 2023.
- MILTON, P. L. et al. Assessment of respiratory physiology of C57BL/6 mice following bleomycin administration using barometric plethysmography. **Respiration**, v. 83, n. 3, p. 253-266, 2012.
- MIYAKE, T. et al. Prevention of asthma exacerbation in a mouse model by simultaneous inhibition of NF-κB and STAT6 activation using a chimeric decoy strategy. **Molecular Therapy-Nucleic Acids**, v. 10, p. 159-169, 2018.
- MUHAMAD, S. A. et al. Lignosus rhinocerotis extract ameliorates airway inflammation and remodelling via attenuation of TGF-β1 and Activin A in a prolonged induced allergic asthma model. **Scientific Reports**, v. 13, n. 1, p. 18442, 2023.
- MURAKI, M. et al. Effects of inhaled aminophylline on airway constriction and inflammation in ovalbumin-sensitized guinea pigs. **Drug Delivery**, v. 21, n. 5, p. 321-327, 2014.
- MUSHER, D. M.; ARASARATNAM, R. J. Contributions of animal studies to the understanding of infectious diseases. **Clinical Infectious Diseases**, v. 74, n. 10, p. 1872-1878, 2022.
- NAIR, P. et al. Airway hyperresponsiveness in asthma: measurement and clinical relevance. **The Journal of Allergy and Clinical Immunology: In Practice**, v. 5, n. 3, p. 649-659. e2, 2017.

- NAMAKANOVA, O. A. *et al.* Therapeutic potential of combining IL-6 and TNF blockade in a mouse model of allergic asthma. **International Journal of Molecular Sciences**, v. 23, n. 7, p. 3521, 2022.
- NARAYAN, E.; CHAUHAN, S. S. Minimally Invasive Monitoring of Stress in Farm Animals (Volume 1). **Frontiers in Animal Science**, v. 3, p. 955817, 2022.
- NISHIMOTO, Y. *et al.* Anti-inflammatory Effects of a Src Inhibitor on the Murine Model of Asthma Exacerbation Induced by Ovalbumin and Lipopolysaccharide. **Yakugaku Zasshi: Journal of the Pharmaceutical Society of Japan**, v. 143, n. 2, p. 191-197, 2023.
- NULL, D. M.; SURESH, G. K. Pulmonary function and graphics. **Assisted Ventilation of the Neonate. An Evidence-Based Approach to Newborn Respiratory Care**, JP Goldsmith, EH Karotkin, M. Keszler, and GK Suresh, Eds, p. 108-117, 2016.
- OU, G. *et al.* The Protective Effects of Maresin 1 in the OVA-Induced Asthma Mouse Model. **Mediators of Inflammation**, v. 2021, n. 1, p. 4131420, 2021.
- PAGE, C. P.; SPINA, D. Selective PDE inhibitors as novel treatments for respiratory diseases. **Current Opinion in Pharmacology**, v. 12, n. 3, p. 275-286, 2012.
- PANG, L. *et al.* Apigenin attenuates PM2. 5-induced airway hyperresponsiveness and inflammation by down-regulating NF- κ B in murine model of asthma. **International Journal of Clinical and Experimental Pathology**, v. 12, n. 10, p. 3700, 2019.
- PAOLUCCI, M. *et al.* A murine model of peanut-allergic asthma. **Frontiers in Allergy**, v. 5, p. 1378877, 2024.
- PARK, H. J. *et al.* Acute exposure to silica nanoparticles aggravate airway inflammation: different effects according to surface characteristics. **Experimental & Molecular Medicine**, v. 47, n. 7, p. e173-e173, 2015.
- PARK, S. C. *et al.* An alternative dendritic cell-induced murine model of asthma exhibiting a robust Th2/Th17-skewed response. **Allergy, Asthma & Immunology Research**, v. 12, n. 3, p. 537, 2020.
- PARK, S. *et al.* Adenovirus-mediated Foxp3 expression in lung epithelial cells reduces airway inflammation in ovalbumin and cockroach-induced asthma model. **Experimental & Molecular Medicine**, v. 48, n. 9, p. e259-e259, 2016.
- PARK, S. *et al.* Treatment with pyranopyran-1, 8-dione attenuates airway responses in cockroach allergen sensitized asthma in mice. **Plos One**, v. 9, n. 1, p. e87558, 2014.
- PASHA, M. A. *et al.* Biomarkers in Asthma, potential for therapeutic intervention. **Journal of Asthma**, p. 1-16, 2024.
- PATELIS, A. *et al.* IgE sensitization to food allergens and airborne allergens in relation to biomarkers of type 2 inflammation in asthma. **Clinical & Experimental Allergy**, v. 48, n. 9, p. 1147-1154, 2018.
- PELAIA, G. *et al.* Molecular mechanisms underlying airway smooth muscle contraction and proliferation: implications for asthma. **Respiratory Medicine**, v. 102, n. 8, p. 1173-1181, 2008.

- PEMBERTON, M. A.; KIMBER, I. Classification of chemicals as respiratory allergens based on human data: Requirements and practical considerations. **Regulatory Toxicology and Pharmacology**, v. 123, p. 1-7, 2021.
- PÉRIZ, M. et al. Development and characterization of an allergic asthma rat model for interventional studies. **International Journal of Molecular Sciences**, v. 21, n. 11, p. 3841, 2020.
- PETERS, K.; ERNST, S.; PETERS, M. Interaction of interleukin-17A with a Th2 response in a mouse model of allergic airway inflammation. **Cells**, v. 12, n. 13, p. 1774, 2023.
- PETETTA, F.; CICCOCIOOPPO, R. Public perception of laboratory animal testing: Historical, philosophical, and ethical view. **Addiction Biology**, v. 26, n. 6, p. e12991, 2021.
- PIAO, C. H. et al. PM2.5 exposure regulates Th1/Th2/Th17 cytokine production through NF- κ B signaling in combined allergic rhinitis and asthma syndrome. **International Immunopharmacology**, v. 119, p. 110254, 2023.
- PIZZICHINI, M. M. M. et al. 2020 Brazilian Thoracic Association recommendations for the management of asthma. **Jornal Brasileiro de Pneumologia**, v. 46, n. 01, p. e20190307, 2020.
- PLOPPER, C. G.; HYDE, D. M. The non-human primate as a model for studying COPD and asthma. **Pulmonary pharmacology & therapeutics**, v. 21, n. 5, p. 755-766, 2008.
- POMÉS A. et al. WHO/IUIS Allergen Nomenclature: Providing a common language. **Molecular Immunology**, v. 100, p. 3-13, 2018.
- POMÉS, A.; SCHAL, C. Cockroach and other inhalant insect allergens. In: Allergens and Allergen Immunotherapy. **CRC Press**, p. 237-255, 2020.
- PRADA-DACASA, P. et al. Measuring breathing patterns in mice using whole-body plethysmography. **Bio-Protocol**, v. 10, n. 17, p. e3741-e3741, 2020.
- PRICE, S. A.; BERNAL, A. L. Uterine quiescence: the role of cyclic AMP. **Experimental Physiology**, v. 86, n. 2, p. 265-272, 2001.
- POMÉS, A. et al. New insights into cockroach allergens. **Current Allergy and Asthma Reports**, v. 17, p. 1-16, 2017.
- PUC, M. Characterisation of pollen allergens. **Annals of Agricultural and Environmental Medicine**, v. 10, n. 2, 2003.
- QIAN, L. J. et al. Early-life gut microbial colonization shapes Th1/Th2 balance in asthma model in BALB/c mice. **BMC Microbiology**, v. 17, p. 1-8, 2017.
- QIAO, XR. et al. Luteolin alleviated neutrophilic asthma by inhibiting IL-36 γ secretion-mediated MAPK pathways. **Pharmaceutical Biology**, v. 61, n. 1, p. 165-176, 2023.
- QU, S. Y. et al. Transcription factor RBP-J-mediated signalling regulates basophil immunoregulatory function in mouse asthma model. **Immunology**, v. 152, n. 1, p. 115-124, 2017.

- RADHOUANI, M.; STARKL, P. Adjuvant-independent airway sensitization and infection mouse models leading to allergic asthma. **Frontiers in Allergy**, v. 5, p. 1423938, 2024.
- RAHMAWATI SF. **Novel pharmacological targets for the inhibition of inflammation and airway remodeling in asthma**. [Groningen]: University of Groningen, 2023. 175 p.
- RASULI, L. et al. Occurrence and fate of bacterial endotoxins in the environment (air, water, wastewater) and remediation technologies: An overview. **Chemosphere**, v. 303, p. 135089, 2022.
- REDDY, A.T. et al. Murine model of allergen induced asthma. **Journal of Visualized Experiments: JoVE**, n. 63, 2012.
- REIS, S. T. et al. Association of asthma risk factors and the prevalence of the disease in a population of Brazil. **European Annals of Allergy and Clinical Immunology**, v. 56, n. 3, p. 111-115, 2024.
- RIBEIRO, M. E. F. et al. Análise epidemiológica da asma: Influência de fatores ambientais e socioeconômicos. **Revista CPAQV-Centro de Pesquisas Avançadas em Qualidade de Vida**, v. 16, n. 2, 2024.
- RICCIARDOLO, F. L. et al. Nitric oxide in health and disease of the respiratory system. **Physiological Reviews**, v. 84, n. 3, p. 731-765, 2004.
- RODRIGUES, L. U. et al. Muscarinic receptors and chronic obstructive pulmonary disease: from biology to clinical practice/Receptores muscarinicos na doença pulmonar obstrutiva crônica: o que é importante saber da biologia a prática clínica?. **Revista de Medicina**, v. 95, n. 3, p. 128-133, 2016.
- ROMANENKO, S. A. et al. A first generation comparative chromosome map between guinea pig (*Cavia porcellus*) and humans. **Plos One**, v. 10, n. 5, p. e0127937, 2015.
- RYDELL-TÖRMÄNEN, K.; JOHNSON, J. R. The applicability of mouse models to the study of human disease. **Mouse Cell Culture: Methods and Protocols**, p. 3-22, 2019.
- SANDERS, K. M. Mechanisms of calcium handing in smooth muscles. **Journal of Applied Physiology**, v. 91, p. 1438-1449, 2001.
- SANJEEWA, KK A. et al. The protective effect of *Sargassum horneri* against particulate matter-induced inflammation in lung tissues of an in vivo mouse asthma model. **Food & Function**, v. 10, n. 12, p. 7995-8004, 2019.
- SARINHO, E.; CRUZ, A. A. Anti-IgE monoclonal antibody for treatment of asthma and other manifestations related to allergic diseases. **Jornal de Pediatria**, v. 82, p. S127-S132, 2006.
- SAVADKOOHI, S. et al. Structural properties of condensed ovalbumin systems following application of high pressure. **Food Hydrocolloids**, v. 53, p. 104-114, 2016.
- SEGATO A. C. F. et al. Asma: uma revisão sobre a fisiopatologia e as novas abordagens terapêuticas. **Revista Eletrônica Acervo Saúde**, v. 24, n. 5, 11p, 2024.
- SEIDLER, C. A. et al. Allergenicity and Conformational Diversity of Allergens. **Allergies**, v. 4, n. 1, p. 1-16, 2024.
- SEMENOV, I. et al. In vitro measurements of tracheal constriction using mice. **Journal of Visualized Experiments**. n. 64, p. 3703, 2012.

- SEO, H.J. et al. Methacholine bronchial provocation test in patients with asthma: serial measurements and clinical significance. **The Korean Journal of Internal Medicine**, v. 33, n. 4, p. 807, 2018.
- SHEN, M. L. et al. Luteolin attenuates airway mucus overproduction via inhibition of the GABAergic system. **Scientific reports**, v. 6, n. 1, p. 32756, 2016.
- SHI, Q. et al. Anti-asthma effect of an active components group from decoction of Pheretima aspergillum and its chemical composition characterized by liquid chromatography-quadrupole time of flight mass spectrometry. **Iranian Journal of Pharmaceutical Research: IJPR**, v. 18, n. 2, p. 867, 2019.
- SHIN, I. et al. EC-18, a synthetic monoacetylglyceride (1-palmitoyl-2-linoleoyl-3-acetylglycerol), attenuates the asthmatic response in an aluminum hydroxide/ovalbumin-induced model of asthma. **International Immunopharmacology**, v. 18, n. 1, p. 116-123, 2014.
- SHIN, N. R. et al. S-Allyl cysteine reduces eosinophilic airway inflammation and mucus overproduction on ovalbumin-induced allergic asthma model. **International Immunopharmacology**, v. 68, p. 124-130, 2019.
- SHIN, N. R. et al. Scrophularia buergeriana attenuates allergic inflammation by reducing NF- κ B activation. **Phytomedicine**, v. 67, p. 153159, 2020.
- SILVERTHORN, D. U. **Fisiologia Humana: Uma Abordagem Integrada**. Artmed editora, 2017.
- SJÖBERG, L. C. et al. Interleukin 33 exacerbates antigen driven airway hyperresponsiveness, inflammation and remodeling in a mouse model of asthma. **Scientific Reports**, v. 7, n. 1, p. 4219, 2017.
- SMITH, A. RICHMOND, J. The Three Rs. **The UFAW Handbook on the Care Management of Laboratory and Other Research Animals**. P. 3-22, 2024.
- SOMLYO, A. P. Kinases, myosin phosphatase and Rho proteins: curioser and curioser. **The Journal of Physiology**, v. 516, n. 3, p. 630-630, 1999.
- SOMLYO, A. P.; SOMLYO, A. V. Ca²⁺ sensitivity of smooth muscle and nonmuscle myosin II: modulated by G proteins, kinases, and myosin phosphatase. **Physiological Reviews**, v. 83, n. 4, p. 1325-1358, 2003.
- SORIANO, J. B. et al. Prevalence and attributable health burden of chronic respiratory diseases, 1990–2017: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2017. **The Lancet Respiratory Medicine**, v. 8, n. 6, p. 585-596, 2020.
- STANESCU, S. C. **Determinants of quality of life in adults with asthma, and their relevance in intervention development**. Tese de Doutorado. University of Southampton. 171p, 2024.
- STARKL, P.; RADHOUANI, M. Adjuvant-independent airway sensitization and infection mouse models leading to allergic asthma. **Frontiers in Allergy**, v. 5, p. 1423938, 2024.
- STEELANT, B. et al. Restoring airway epithelial barrier dysfunction: a new therapeutic challenge in allergic airway disease. **Rhinology**, v. 54, n. 3, p. 195-205, 2016.

- STERN, J. et al. Asthma epidemiology and risk factors. In: **Seminars in Immunopathology**. Berlin/Heidelberg: Springer Berlin Heidelberg, v. 42, p. 5-15. 2020.
- STEVENS, C. Laboratory animal welfare. In: LEAVITT, E.S. (Ed.). **Animals and their legal rights**. Washington: Animal Welfare Institute, p.66-111, 1990.
- STONE, V. et al. Nanomaterials versus ambient ultrafine particles: an opportunity to exchange toxicology knowledge. **Environmental Health Perspectives**, v. 125, n. 10, p. 106002, 2017.
- STURM, R. Modelling the deposition of fine particulate matter (PM_{2.5}) in the human respiratory tract. **AME Medical Journal**, v. 5, 2020.
- SU, B. et al. S14G-Humanin ameliorates ovalbumin-induced airway inflammation in asthma mediated by inhibition of toll-like receptor 4 (TLR4) expression and the nuclear factor κ-B (NF-κB)/early growth response protein-1 (Egr-1) pathway. **Aging (Albany NY)**, v. 15, n. 14, p. 6822, 2023.
- SUMI, Y.; HAMID, Q. Airway remodeling in asthma. **Allergology International**, v. 56, n. 4, p. 341-348, 2007.
- SUN, B. et al. Characterization and allergic role of IL-33-induced neutrophil polarization. **Cellular & Molecular Immunology**, v. 15, n. 8, p. 782-793, 2018.
- SUNG, J. E. et al. Saponin-enriched extract of Asparagus cochinchinensis alleviates airway inflammation and remodeling in ovalbumin-induced asthma model. **International Journal of Molecular Medicine**, v. 40, n. 5, p. 1365-1376, 2017.
- TAN, W. et al. A fusion protein of derp2 allergen and flagellin suppresses experimental allergic asthma. **Allergy, Asthma & Immunology Research**, v. 11, n. 2, p. 254-266, 2018.
- TANG, M. et al. UHPLC/MS-based metabolomics of asthmatic mice reveals metabolic changes in group 2 innate lymphoid cells. **International Immunopharmacology**, v. 130, p. 111775, 2024.
- TAORMINA, G. et al. Longevity: lesson from model organisms. **Genes**, v. 10, n. 7, p. 518, 2019.
- TAUBE, C. et al. Insights into the pathogenesis of asthma utilizing murine models. **International Archives of Allergy and Immunology**, v. 135, n. 2, p. 173-186, 2004.
- TEIXEIRA, M. L. S. et al. Asma na saúde pública: impactos, desafios e estratégias de intervenção. **Contribuciones a las Ciencias Sociales**, v. 17, n. 4, p. e6571-e6571, 2024.
- THAKUR, V. R. et al. An experimental model of asthma in rats using ovalbumin and lipopolysaccharide allergens. **Heliyon**, v. 5, n. 11, 2019.
- TIWARI, S. et al. TNF-α gene expression in subcutaneous adipose tissue associated with HOMA in Asian Indian postmenopausal women. **Hormone and Metabolic Research**, v. 46, n. 02, p. 94-99, 2014.
- TKHAYAT, R. B. et al. Benefits and risks of bronchoalveolar lavage in severe asthma in children. **Journal European Respiratory Society**, v. 7, n. 4, 2021.

- TONG, X. et al. Effects of total alkaloids from Alstonia scholaris (L.) R. Br. on ovalbumin-induced asthma mice. **Journal of Ethnopharmacology**, v. 318, p. 116887, 2024.
- TRAIDL-HOFFMANN, C.; JAKOB, T.; BEHRENDT, H. Determinants of allergenicity. **Journal of Allergy and Clinical Immunology**, v. 123, n. 3, p. 558-566, 2009.
- UTER, W. et al. Contact allergy—emerging allergens and public health impact. **International Journal of Environmental Research and Public Health**, v. 17, n. 7, p. 2404, 2020.
- VAN REE, R. et al. Asthma after consumption of snails in house-dust-mite-allergic patients: a case of IgE cross-reactivity. **Allergy**, v. 51, n. 6, p. 387-393, 1996.
- VASCONCELOS, F. X. et al. Álbum seriado para promoção da autoeficácia na asma infantil: construção e validação. **Revista da Escola de Enfermagem da USP**, v. 57, p. e20220461, 2023.
- VASCONCELOS, L. H. C. et al. A Guinea pig model of airway smooth muscle hyperreactivity induced by chronic allergic lung inflammation: contribution of epithelium and oxidative stress. **Frontiers in Pharmacology**, v. 9, p. 1547, 2019.
- VASCONCELOS, L. H. C. et al. Virgin coconut oil supplementation prevents airway hyperreactivity of guinea pigs with chronic allergic lung inflammation by antioxidant mechanism. **Oxidative medicine and cellular longevity**, v. 2020, n. 1, p. 5148503, 2020.
- VENTURINI, C.L. et al. Vitexin inhibits inflammation in murine ovalbumin-induced allergic asthma. **Biomedicine & Pharmacotherapy**, v. 97, p. 143-151, 2018.
- VERCELLI, D. Gene–environment interactions in asthma and allergy: the end of the beginning?. **Current Opinion in Allergy and Clinical Immunology**, v. 10, n. 2, p. 145-148, 2010.
- VICENTE, A. M.; COSTA, M. C. Ética como combustível para o avanço científico: preocupação pública com os animais e sua influência sobre a comunidade científica. **Cadernos de Ciência & Tecnologia**, v. 40, p. 27317, 2024.
- WAKAYAMA, T. et al. The role of anti-elastin antibodies in a mouse model of asthma. **Asian Pacific Journal of Allergy and Immunology**, 2021.
- WANG, B. H. et al. Qufeng Xuanbi Formula inhibited benzo [a] pyrene-induced aggravated asthma airway mucus secretion by AhR/ROS/ERK pathway. **Journal of Ethnopharmacology**, v. 319, p. 117203, 2024.
- WANG, H. et al. Gut Microbiota-Derived Tryptophan Metabolites Alleviate Allergic Asthma Inflammation in Ovalbumin-Induced Mice. **Foods**, v. 13, n. 9, p. 1336, 2024.
- WANG, J. et al. Anti-asthma effects of synthetic salidroside through regulation of Th1/Th2 balance. **Chinese journal of natural medicines**, v. 12, n. 7, p. 500-504, 2014.
- WANG, L. et al. A novel peptide exerts potent immunosuppression by blocking the two-site interaction of NFAT with calcineurin. **Journal of Biological Chemistry**, v. 295, n. 9, p. 2760-2770, 2020.
- WANG, M. C. et al. Sophoraflavanone G from Sophora flavescens ameliorates allergic airway inflammation by suppressing Th2 response and oxidative stress in a

- murine asthma model. **International Journal of Molecular Sciences**, v. 23, n. 11, p. 6104, 2022.
- WANG, P. et al. Effect of San'ao decoction on aggravated asthma mice model induced by PM2. 5 and TRPA1/TRPV1 expressions. **Journal of Ethnopharmacology**, v. 236, p. 82-90, 2019.
- WANG, S. et al. Establishment of a mouse model of lipopolysaccharide-induced neutrophilic nasal polyps. **Experimental and Therapeutic Medicine**, v. 14, n. 6, p. 5275-5282, 2017.
- WANG, X. et al. Combination of TLR agonist and miR146a mimics attenuates ovalbumin-induced asthma. **Molecular Medicine**, v. 26, p. 1-9, 2020.
- WANG, Y. et al. Ligustrazine inhibits lung phosphodiesterase activity in a rat model of allergic asthma. **Computational and Mathematical Methods in Medicine**, v. 2022, n. 1, p. 1452116, 2022.
- WANG, Y. et al. Tectorigenin inhibits inflammation and pulmonary fibrosis in allergic asthma model of ovalbumin-sensitized guinea pigs. **Journal of Pharmacy and Pharmacology**, v. 72, n. 7, p. 956-968, 2020.
- WANG, Z. et al. Butylphthalide ameliorates airway inflammation and mucus hypersecretion via NF- κ B in a murine asthma model. **International Immunopharmacology**, v. 76, p. 105873, 2019.
- WANG, Z. et al. Global, regional, and national burden of asthma and its attributable risk factors from 1990 to 2019: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2019. **Respiratory Research**, v. 24, n. 1, p. 169, 2023.
- WEI, DZ. et al. Effects of angelicin on ovalbumin (OVA)-induced airway inflammation in a mouse model of asthma. **Inflammation**, v. 39, p. 1876-1882, 2016.
- WEI, T. et al. Ligustrazine attenuates inflammation and the associated chemokines and receptors in ovalbumine-induced mouse asthma model. **Environmental Toxicology and Pharmacology**, v. 46, p. 55-61, 2016.
- WEI, W.; CHEN, W.; HE, N. HDAC4 induces the development of asthma by increasing Slug-upregulated CXCL12 expression through KLF5 deacetylation. **Journal of Translational Medicine**, v. 19, n. 1, p. 258, 2021.
- WEI, Y. et al. Bu-Shen-Yi-Qi formulae suppress chronic airway inflammation and regulate Th17/Treg imbalance in the murine ovalbumin asthma model. **Journal of Ethnopharmacology**, v. 164, p. 368-377, 2015.
- WEST, J. B. **Fisiologia respiratória:** Princípios básicos. Artmed Editora, 2013.
- WILSON, S. J. et al. Airway Elastin is increased in severe asthma and relates to proximal wall area: histological and computed tomography findings from the U-BIOPRED severe asthma study. **Clinical & Experimental Allergy**, v. 51, n. 2, p. 296-304, 2021.
- WOO, Y. D. et al. Ssu72 regulates alveolar macrophage development and allergic airway inflammation by fine-tuning of GM-CSF receptor signaling. **Journal of Allergy and Clinical Immunology**, v. 147, n. 4, p. 1242-1260, 2021.
- WOODROW, J. S. et al. Asthma: the use of animal models and their translational utility. **Cells**, v. 12, n. 7, p. 1091, 2023.

- WRIGHT, D. et al. Models to study airway smooth muscle contraction in vivo, ex vivo and in vitro: implications in understanding asthma. **Pulmonary Pharmacology & Therapeutics**, v. 26, n. 1, p. 24-36, 2013.
- WU, C. T. et al. Effects of immunomodulatory supplementation with Lactobacillus rhamnosus on airway inflammation in a mouse asthma model. **Journal of Microbiology, Immunology and Infection**, v. 49, n. 5, p. 625-635, 2016.
- WU, J. et al. Gasdermin D silencing alleviates airway inflammation and remodeling in an ovalbumin-induced asthmatic mouse model. **Cell Death & Disease**, v. 15, n. 6, p. 400, 2024.
- WU, Q. et al. Long non-coding RNA HOTTIP induces inflammation in asthma by promoting EFNA3 transcription by CCCTC-binding factor. **American Journal of Translational Research**, v. 14, n. 12, p. 8903, 2022.
- WU, S.; YANG, R.; WANG, G. Anti-asthmatic effect of pitavastatin through aerosol inhalation is associated with CD4+ CD25+ Foxp3+ T cells in an asthma mouse model. **Scientific Reports**, v. 7, n. 1, p. 6084, 2017.
- WU, Z. et al. Study effect of probiotics and prebiotics on treatment of OVA-LPS-induced of allergic asthma inflammation and pneumonia by regulating the TLR4/NF- κ B signaling pathway. **Journal of Translational Medicine**, v. 20, n. 1, p. 130, 2022.
- XIAO, S. et al. Ketamine attenuates airway inflammation via inducing inflammatory cells apoptosis and activating Nrf2 pathway in a mixed-granulocytic murine asthma model. **Drug Design, Development and Therapy**, v. 16, p. 4411-4428, 2022.
- XIONG, D. et al. Airway smooth muscle function in asthma. **Frontiers in Physiology**, v. 13, p. 993406, 2022.
- XUE, K. et al. Panax notoginseng saponin R1 modulates TNF- α /NF- κ B signaling and attenuates allergic airway inflammation in asthma. **International Immunopharmacology**, v. 88, p. 106860, 2020.
- XUE, Y. et al. STAT3 and IL-6 contribute to corticosteroid resistance in an OVA and ozone-induced asthma model with neutrophil infiltration. **Frontiers in Pharmacology**, v. 8, p. 717962, 2021.
- YAN, H. et al. Huanglong antitussive granule relieves acute asthma through regulating pulmonary lipid homeostasis. **Frontiers in Pharmacology**, v. 12, p. 656756, 2021.
- YAN, Y. et al. Soufeng Yuchuan decoction mitigates the ovalbumin-induced lung damage in a rat model of asthma. **Biomedicine & Pharmacotherapy**, v. 125, p. 109933, 2020.
- YANASE, Noriko et al. OVA-bound nanoparticles induce OVA-specific IgG1, IgG2a, and IgG2b responses with low IgE synthesis. **Vaccine**, v. 32, n. 45, p. 5918-5924, 2014.
- YANG, G. et al. Anti-IL-13 monoclonal antibody inhibits airway hyperresponsiveness, inflammation and airway remodeling. **Cytokine**, v. 28, n. 6, p. 224-232, 2004.
- YANG, X. et al. Early-life vancomycin treatment promotes airway inflammation and impairs microbiome homeostasis. **Aging (Albany NY)**, v. 11, n. 7, p. 2071, 2019.
- YANG, Z. et al. Therapeutic effect of renifolin F on airway allergy in an ovalbumin-induced asthma mouse model in vivo. **Molecules**, v. 27, n. 12, p. 3789, 2022.

- YAO, X. et al. IL-25 induces airways angiogenesis and expression of multiple angiogenic factors in a murine asthma model. **Respiratory Research**, v. 16, p. 1-11, 2015.
- YAO, Y. et al. Methane Alleviates Lung Injury through the IL-10 Pathway by Increasing T Regulatory Cells in a Mouse Asthma Model. **Journal of Immunology Research**, v. 2022, n. 1, p. 6008376, 2022.
- YASUDA, Y. et al. Group 2 innate lymphoid cells and the house dust mite-induced asthma mouse model. **Cells**, v. 9, n. 5, p. 1178, 2020.
- YE, L. et al. Effects of microRNA-19b on airway remodeling, airway inflammation and degree of oxidative stress by targeting TSLP through the Stat3 signaling pathway in a mouse model of asthma. **Oncotarget**, v. 8, n. 29, p. 47533, 2017.
- YE, L. et al. Therapeutic roles of telocytes in OVA-induced acute asthma in mice. **Journal of Cellular and Molecular Medicine**, v. 21, n. 11, p. 2863-2871, 2017.
- YE, P. et al. Hyperoside attenuates OVA-induced allergic airway inflammation by activating Nrf2. **International Immunopharmacology**, v. 44, p. 168-173, 2017.
- YI, L. et al. Formononetin attenuates airway inflammation and oxidative stress in murine allergic asthma. **Frontiers in Pharmacology**, v. 11, p. 533841, 2020.
- YORGANCIOĞLU, A. et al. Global initiative for asthma: 30 years of promoting evidence-based asthma care. **Allergy**, v. 78, n. 7, p. 1737-1739, 2023.
- YU, M. et al. Thirdhand smoke component can exacerbate a mouse asthma model through mast cells. **Journal of Allergy and Clinical Immunology**, v. 142, n. 5, p. 1618-1627. e9, 2018.
- YU, X. et al. Wogonoside Ameliorates Airway Inflammation and Mucus Hypersecretion via NF-κB/STAT6 Signaling in Ovalbumin-Induced Murine Acute Asthma. **Journal of Agricultural and Food Chemistry**, v. 72, n. 13, p. 7033-7042, 2024.
- YUAN, F. et al. JAX2, an ethanol extract of Hyssopus cuspidatus Boriss, can prevent bronchial asthma by inhibiting MAPK/NF-κB inflammatory signaling. **Phytomedicine**, v. 57, p. 305-314, 2019.
- YUAN, L.; SUN, C. The protective effects of Arctiin in asthma by attenuating airway inflammation and inhibiting p38/NF-κB signaling. **Aging (Albany NY)**, v. 16, n. 6, p. 5038, 2024.
- YUN, L. et al. CD4+ CD25+ FOXP3+ T cells, Foxp3 gene and protein expression contribute to antiasthmatic effects of San'ao decoction in mice model of asthma. **Phytomedicine**, v. 21, n. 5, p. 656-662, 2014.
- ZAVADNIAK, A. F.; ROSÁRIO, N. A. Regulação da síntese de IgE. **Revista Brasileira de Alergia e Imunopatologia**, v. 28, p. 65-72, 2005.
- ZENG, Y.; ZHOU, W. Aluminum hydroxide nanoparticle adjuvants can reduce the inflammatory response more efficiently in a mouse model of allergic asthma than traditional aluminum hydroxide adjuvants. **Experimental and Therapeutic Medicine**, v. 27, n. 1, p. 1-9, 2024.
- ZHAI, Y. et al. Allergen-specific immunotherapy with Alutard SQ improves allergic inflammation in house-dust mites-induced allergic asthma rats through inactivation of

- the HMGB1/TLR4/NF- κ B pathway. **Journal of Thoracic Disease**, v. 15, n. 1, p. 77, 2023.
- ZHANG, Q. et al. Propofol inhibits NF- κ B activation to ameliorate airway inflammation in ovalbumin (OVA)-induced allergic asthma mice. **International Immunopharmacology**, v. 51, p. 158-164, 2017.
- ZHANG, Q. et al. Relief of ovalbumin-induced airway remodeling by the glycyl-L-histidyl-L-lysine-Cu²⁺ tripeptide complex via activation of SIRT1 in airway epithelial cells. **Biomedicine & Pharmacotherapy**, v. 164, p. 114936, 2023.
- ZHANG, T. Z. et al. Anti-asthmatic effects of oxymatrine in a mouse model of allergic asthma through regulating CD40 signaling. **Chinese Journal of Natural Medicines**, v. 13, n. 5, p. 368-374, 2015.
- ZHANG, Y. L. et al. Network pharmacology analysis and experimental validation to explore the mechanism of Hanchuan Zupa Granule in asthma. **Journal of Ethnopharmacology**, v. 281, p. 114534, 2021.
- ZHANG, Y. et al. Antagonistic Peptides That Specifically Bind to the First and Second Extracellular Loops of CCR5 and Anti-IL-23p19 Antibody Reduce Airway Inflammation by Suppressing the IL-23/Th17 Signaling Pathway. **Mediators of Inflammation**, v. 2020, n. 1, p. 1719467, 2020.
- ZHAO, J. et al. Tissue factor promotes airway pathological features through epithelial-mesenchymal transition of bronchial epithelial cells in mice with house dust mite-induced asthma. **International Immunopharmacology**, v. 97, p. 107690, 2021.
- ZHAO, L. et al. PM2. 5 exposure promotes asthma in aged Brown-Norway rats: Implication of multiomics analysis. **Ecotoxicology and Environmental Safety**, v. 263, p. 115393, 2023.
- ZHAO, S. et al. Lipopolysaccharides promote a shift from Th2-derived airway eosinophilic inflammation to Th17-derived neutrophilic inflammation in an ovalbumin-sensitized murine asthma model. **Journal of Asthma**, v. 54, n. 5, p. 447-455, 2017.
- ZHAO, Y. et al. Vascular nitric oxide: Beyond eNOS. **Journal of Pharmacological Sciences**, v. 129, n. 2, p. 83-94, 2015.
- ZHAO, YX. et al. Fine particulate matter-induced exacerbation of allergic asthma via activation of T-cell immunoglobulin and mucin domain 1. **Chinese Medical Journal**, v. 131, n. 20, p. 2461-2473, 2018.
- ZHEN, J. B. et al. Intervention effects of *Trichinella spiralis* excretory-secretory antigens on allergic asthma in mice. **International Immunopharmacology**, v. 119, p. 110101, 2023.
- ZHENG, M. et al. Hydroxysafflor yellow A alleviates ovalbumin-induced asthma in a Guinea pig model by attenuating the expression of inflammatory cytokines and signal transduction. **Frontiers in Pharmacology**, v. 10, p. 328, 2019.
- ZHI, W. et al. Proteome profiling reveals the efficacy and targets of sophocarpine against asthma. **International Immunopharmacology**, v. 96, p. 107348, 2021.
- ZHOU, H. et al. Long non-coding RNA TUG1 accelerates abnormal growth of airway smooth muscle cells in asthma by targeting the miR-138-5p/E2F3 axis. **Experimental and Therapeutic Medicine**, v. 22, n. 5, p. 1-9, 2021.

- ZHOU, QL. *et al.* Alleviating airway inflammation by inhibiting ERK-NF-κB signaling pathway by blocking Kv1.3 channels. **International Immunopharmacology**, v. 63, p. 110-118, 2018.
- ZHU, X. *et al.* BMS-345541 inhibits airway inflammation and epithelial-mesenchymal transition in airway remodeling of asthmatic mice. **International Journal of Molecular Medicine**, v. 42, n. 4, p. 1998-2008, 2018.
- ZHU, Y. *et al.* A novel noninvasive approach for evaluating work of breathing indices in a developmental rat model using respiratory inductance plethysmography. **Scientific Reports**, v. 10, n. 1, p. 20730, 2020.
- ZHUANG, T. T. *et al.* Chronic asthma-induced behavioral and hippocampal neuronal morphological changes are concurrent with BDNF, cofilin1 and Cdc42/RhoA alterations in immature mice. **Brain Research Bulletin**, v. 143, p. 194-206, 2018.
- ZOSKY, G. R.; SLY, P. D. Animal models of asthma. **Clinical & Experimental Allergy**, v. 37, n. 7, p. 973-988, 2007.
- ZUBELDIA, J. M. *et al.* Adjuvants in Allergen-Specific Immunotherapy: Modulating and Enhancing the Immune Response. **Journal of Investigational Allergology & Clinical Immunology**, v. 29, n. 2, p. 103-111, 2018.
- ZUIANI, C.; CUSTOVIC, A. Update on house dust mite allergen avoidance measures for asthma. **Current Allergy and Asthma Reports**, v. 20, n. 9, p. 50, 2020.
- ZUSHIN, P. J. H.; MUKHERJEE, S.; WU, J. C. FDA Modernization Act 2.0: transitioning beyond animal models with human cells, organoids, and AI/ML-based approaches. **Journal of Clinical Investigation**, v. 133, n. 21, p. e175824, 2023.