

PNEUMOLOGIA PAULISTA

Publicação Oficial da Sociedade Paulista de Pneumologia e Tisiologia

Asma Brônquica

Volume 27 | N° 2 | 2013



VIDA NÃO PODE ESPERAR^{1,2}

INTERVIR COM SPIRIVA® para ajudar os pacientes com DPOC a manter um amanhã mais ativo.^{3,4}



SPIRIVA®

brometo de tiotrópio



**2 puffs
consecutivos,
uma vez ao dia⁵**

Redução rápida e sustentada da falta de ar⁵

Prevenção de exacerbações da DPOC^{1,5}

Melhora da qualidade de vida^{2,5}

Dispositivo inovador para seu paciente com DPOC⁶

SPIRIVA® RESPIMAT® (brometo de tiotrópio) - uso adulto. Apresentação: frasco com 4ml. **Indicação:** DPOC. **Contraindicações:** hipersensibilidade aos seus componentes. **Reações adversas:** boca ou pele seca, tontura, arritmias, disfonia, epistaxe, tosse, faringite, laringite, gengivite, glossite, estomatite, candidíase ocular, diarreia, dispepsia, prurido, hipersensibilidade, rash, urticária, broncoespasmo, edema angioneurótico, glaucoma, visão embaçada, infecção e úlcera de pele, retenção e infecção urinária, disúria, desidratação, insônia, sinusite, constipação, obstrução intestinal, íleo paralisico, edema articular. **Precauções:** pacientes com distúrbios de ritmo cardíaco devem utilizar Spiriva® RespiMat® com cautela; não usar como terapia de resgate; cuidado no glaucoma de ângulo fechado, hiperplasia da próstata, obstrução do colo da bexiga, clearance de creatinina $\leq 50\text{ml/min}$, tontura ou visão embaçada podem alterar habilidade de dirigir e operar máquinas, não usar em mulheres grávidas ou lactantes (risco Q). **Interações:** medicações anticolinérgicas. **Posologia:** inalar 2 puffs/da. **SEM NECESSIDADE DE REFRIGERAÇÃO.¹**

VENDA SOB PRESCRIÇÃO MÉDICA. MS-1.0367.0137. Boehringer Ingelheim do Brasil Química e Farmacêutica Ltda. Rod. Regis Bittencourt (BR116), km 296, Itapetecira da Serra - SP. SAC 0800 7016633. Se persistirem os sintomas, o médico deverá ser consultado.

ESTE MEDICAMENTO É CONTRAINDICADO EM PACIENTES COM HISTÓRIA DE HIPERSENSIBILIDADE À ATROPINA OU A SEUS DERIVADOS. A ADMINISTRAÇÃO CRÔNICA DE OUTROS FÁRMACOS ANTICOLINÉRGICOS COM SPIRIVA® NÃO FOI ESTUDADA E, PORTANTO, NÃO É RECOMENDADA. SPIRIVA® É UM MEDICAMENTO. DURANTE SEU USO, NÃO DIRIJA VEÍCULOS OU OPERE MÁQUINAS, POIS SUA AGILIDADE E ATENÇÃO PODEM ESTAR PREJUDICADAS.

MATERIAL DESTINADO EXCLUSIVAMENTE A PROFISSIONAIS
HABILITADOS A PRESCREVER MEDICAMENTOS.



Referências: 1. Vogelmeier C et al. Tiotropium versus salmeterol for the prevention of exacerbations of COPD. *N Engl J Med* 2011; 364 (12): 1093-103. 2. Tashkin DP et al. A 4-year trial of tiotropium in chronic obstructive pulmonary disease. *N Engl J Med* 2008; 9 (15): 1543-54. 3. Decramer M et al. Effect of tiotropium on outcomes in patients with moderate chronic obstructive pulmonary disease (JPLIFT): a prespecified subgroup analysis of a randomized controlled trial. *Lancet* 2009; 371:1171-75. 4. Decramer M et al. Tiotropium as essential maintenance therapy in COPD. *Eur Respir Rev* 2008; 13: 99, 51-7. 5. Bala de Spiriva® RespiMat® 6 Dalby RN et al. Development of RespiMat Soft Mist Inhaler and its clinical utility in respiratory disorders. *Medical Devices: Evidence and Research*. 2011; 4: 145-55.

Presidente: Mônica Corso Pereira
Vice-Presidente: Oliver Augusto Nascimento
Secretária Geral: Maria Raquel Soares
1º Secretário: Igor Bastos Polonio
2º Secretário: Carlos Vianna Poyares Jardim
Diretor de Finanças: Lara Maris Napolis
Diretor de Assuntos Científicos: Elcio dos Santos Oliveira Vianna
Diretor de Divulgação: Hugo Bok Yoo
Diretora Informática: Roberta Pulcheri Ramos

COMISSÕES

Assuntos do Interior: Mauricio Sousa de Toledo Leme
Defesa Profissional: Altair da Silva Costa Júnior
Ensino: Frederico Leon Arrabal Fernandes
Promoções: Valéria Cristina Vigar Martins
Assuntos da Grande São Paulo: Mônica Silveira Lapa

DEPARTAMENTOS

Cirurgia Torácica:

Ricardo Mingarini Terra
Roberto Gonçalves
Daniele Cristina Cataneo

Endoscopia Respiratória:

Viviane Rossi Figueiredo
Ascedio Rodrigues
Péricles Barbato

Pediatria:

Marina Buarque de Almeida
Adyleia Aparecida Dalbo Contrera Toro
Beatriz Neuhaus Barbisan

Fisioterapia Respiratória:

Adriana Claudia Lunardi
Luciana Dias Chiavegato
Felipe Augusto Rodrigues Mendes

Conselho Fiscal

Efetivos:

Ana Luisa Godoy Fernandes
Carlos Alberto de Castro Pereira
Irma de Godoy

Suplentes:

Jaquelina Sonoe Ota Arakaki
José Antônio Baddini Martinez
Ricardo Milinavicius

Conselho Deliberativo

Francisco Vargas Suso
Jorge Nakatani
José Eduardo Delfini Cançado
Manuel Lopes dos Santos
Miguel Bogossian
Nelson Morrone
Rafael Stelmach
Ricardo Beyruti
Roberto Stirvulov
Sônia Maria Faresin
Virgílio Alexandre Nunes de Aguiar

PNEUMOLOGIA PAULISTA

Publicação Oficial da Sociedade Paulista
de Pneumologia e Tisiologia
Editor Responsável:
Oliver Augusto Nascimento
Editoração Eletrônica:
Miriam Miranda

Impressão: Gráfica Riopedrense • Tiragem: 1500 exemplares

- 4 PALAVRA DA PRESIDENTE**
Épocas turbulentas, momento de manter a razão acima de tudo
- 6 PALAVRA DO EDITOR**
Asma Brônquica
- 7 Asma e Genes**
- 13 Escarro induzido na asma: implicações diagnósticas e terapêuticas**
- 17 Fenótipos da asma**
- 22 Asma Ocupacional**
- 26 Avaliação pré-operatória em pacientes com asma**
- 31 Asma e comorbidades**
- 36 Educação e adesão em asma**
- 39 Avaliação do controle da asma**
- 43 Critérios diagnósticos de asma de difícil controle e terapia Anti-IgE**
- 50 Novos tratamento de manutenção da asma**
- 54 Termoplastia brônquica no tratamento endoscópico da asma**
- 60 Regressão de Poisson**

PRÓXIMA EDIÇÃO:

**Pulmões e
doenças auto-imunes**

Épocas turbulentas, momento de manter a razão acima de tudo

Mais médicos, mais pneumologistas, mais espirômetros, nós precisamos de muito mais. Mais regulamentação da atividade médica, mais participação consciente da classe médica, mais informação qualificada. Mais conversa com os gestores, mais canais de conversa com os gestores, mais responsabilidade na conversa. A palavra agora é mais. Mais calma, mais civilidade.

Em poucas ocasiões, se é que as houve, tanto se falou em saúde, médicos, falta de médicos.

Nós, médicos, temos sempre uma tendência a nos colocar acima do que ocorre e além do bem e do mal. Por força da profissão, por resultado da formação, por consequência da histórica posição de prestígio que a classe médica sempre teve. Por tradição, sempre se considerou a medicina “uma atividade (...) humana especial”, que não pode e nem deve ser “exercida sem as virtudes da humildade, honestidade, integridade intelectual, compaixão e contenção de uma ambição excessiva. (...), [pois os médicos] (...) pertencem a uma comunidade moral que se dedica a algo mais que seus próprios interesses (...); somente ao cuidar de nossos pacientes e ao defendê-los, a integridade de nossa profissão será afirmada; só assim iremos honrar o nosso contrato de confiança com eles”.¹

No entanto, temos sido atropelados pela realidade. Cada vez mais frequentemente o médico recém-formado sai da faculdade e da residência médica (quando a faz) e cai em uma rotina de plantões e atividades em situações de trabalho longe das ideais.

Paralelamente, a formação dos médicos no país não é pensada para atender todas as necessidades do país. Temos excelentes e tradicionais faculdades de medicina, sendo que a maior parte daquelas de maior tradição acadêmica estão nas universidades públicas. Da maneira como ocorre

atualmente a seleção para estas faculdades, a grande maioria das pessoas que as frequentam pôde frequentar boas escolas (em geral privadas) e cursinhos pré-vestibulares. O resultado deste processo seletivo é que a maior parte dos graduandos de medicina de faculdades públicas vem de uma situação econômico-financeira privilegiada. Suas preocupações estão em geral distanciadas dos problemas da saúde pública. Evidentemente, o estudante de medicina espera que a profissão que ele escolheu permita que ele tenha ou mantenha um bom retorno financeiro e status social, condizente com a responsabilidade da profissão. Mas esta não pode ser a única preocupação do médico.

Por outro lado não houve, desde a criação do SUS, uma adaptação curricular dos cursos de medicina (públicos e privados) com o objetivo de privilegiar a formação generalista dos médicos, e nem uma preocupação explícita em formar profissionais voltados para suprir as necessidades no setor da saúde pública. Na verdade, a maior parte dos cursos de medicina volta-se preferencialmente para a formação de especialistas. As áreas mais gerais de atuação médica (pediatria, ginecologia-obstetrícia, áreas de clínica médica) estão em baixa na preferência dos recém-graduados que buscam uma vaga para residência.

No meio da celeuma que ora vivemos, por conta do programa Mais Médicos do governo federal e da reação irada das entidades médicas, é difícil saber quem está certo. Existe razão nos dois lados, que infelizmente acabaram por se colocar em posições antagônicas.

De fato faltam médicos em alguns locais do Brasil, e a solução para este problema não é simples. São vagas cujo preenchimento não será fácil, pois em geral se situam em locais distantes e de difícil acesso, com pouca ou nenhuma infraestrutura, e onde o profissional muitas vezes se sente

¹Crawshaw R *et al.* Patient-Physician Covenant. *JAMA* 1995; 273 (19):1553.

isolado da rede de saúde. As propostas que os médicos e entidades médicas vêm trazendo e pelas quais lutamos há algum tempo são absolutamente legítimas e relevantes, como a criação de carreira para o médico do serviço público, mais investimento em saúde, melhoria da infraestrutura e das equipes de saúde; no entanto, não são suficientes para remediar a situação em curto prazo. Conforme já comentado nesta revista e em diversos outros meios de comunicação, a pesquisa Demografia Médica, realizada pelo CFM e pelo CRM-SP forneceu informações importantes sobre a desigualdade de distribuição dos médicos pelo país afora. Segurá-los em locais distantes e de difícil acesso não é tarefa fácil, e parece estranho supor que apenas a criação de carreira médico-SUS ou concursos federais seriam suficientes para tal.

Nunca houve no país restrição à vinda de estrangeiros, e nossa população é fruto de uma intensa, perene e eterna miscigenação racial e étnica. Não é compreensível a reação nervosa e pouco racional de algumas entidades médicas, que acabam, talvez inadvertidamente, por estimular o preconceito e a desconfiança, e por colocar estes sentimentos acima dos que deveriam nortear nossa profissão.

Um programa como o Mais Médicos, realizado por meio de convênio entre o governo e a OPAS (Organização Pan-Americana de Saúde) é análogo a outros programas, como Médicos sem Fronteiras, por exemplo. A partir de um acordo interinstitucional, desde que haja equivalência na formação do profissional, domínio da língua e das idiossincrasias do sistema de saúde, aceita-se o profissional como habilitado, para atuar em locais específicos, por tempo determinado. Quaisquer outras atividades profissionais além do local ou do prazo estipulado pelo acordo prévio ficam vetadas.

Ao validar o diploma pelos meios tradicionais e preconizados pelas entidades que regulam a atuação do

profissional médico no país (por exemplo, em instituições de ensino, ou, mais recentemente, pelo exame Revalida), o médico fica habilitado a trabalhar em qualquer local do país. Deixa de ter qualquer restrição a locais de trabalho, podendo inclusive ir para os grandes centros, concorrer com os profissionais nativos. Essa, todavia, é uma outra proposta, diferente da que está sendo levada neste momento.

Isto não significa que o governo não precise conversar com os médicos e suas entidades representativas; muito menos que o aumento no número de médicos seja uma ação que, isoladamente, resolverá o problema da saúde no país.

Para que possamos contribuir com a solução do impasse da saúde pública é necessário mais diálogo entre as partes: médicos, entidades médicas, usuários e gestores. Mas para tanto é preciso sair do foco de luz, e discutir quais propostas são possíveis, factíveis, como podem ser melhoradas, o que deve e não deve ser feito.

O momento atual é de controvérsia e debate, o que é bom sob qualquer ponto de vista. Conversar é a melhor maneira de aprimorar propostas e soluções para problemas que parecem eternos, até porque já nos habituamos a sua existência. Ideias e propostas para melhorar o atendimento à população brasileira, sobretudo a grande parcela que depende exclusivamente do sistema público, são bem-vindas. Tais medidas devem vir acompanhadas de outras ações de médio e longo prazo, que efetivamente apontem para a melhoria das condições de trabalho de todos os profissionais de saúde, não apenas dos médicos.

Mônica Corso Pereira
Presidente da SPPT
moncorso@gmail.com

Os desafios da Asma

A asma é uma síndrome caracterizada por inflamação, hiperresponsividade das vias aéreas e limitação do fluxo aéreo reversível. A asma é um grave problema de saúde pública. Pessoas de todas as idades e em todo o mundo são afetadas por esta doença crônica das vias aéreas que, quando não controlada, impõe grandes limitações na vida diária.

A asma tem um impacto significativo, não só em termos de custos de cuidados de saúde, mas também em termos de perda de produtividade e redução da participação na vida familiar. Apesar dos avanços significativos na compreensão e terapia da patogênese, a prevalência da doença persiste elevada na população geral. Além do mais, o controle total da asma não vem sendo alcançado apesar do avanço terapêutico.

A asma ainda é um desafio para todos nós no ano de 2013. A evidente heterogeneidade da asma torna difícil esperar que um único mecanismo explique a sua cronicidade e gravidade. No geral, o nosso grande desafio será encontrar uma maneira de interferir com a história natural da asma.

Esta edição do *Pneumologia Paulista* reúne contribuições de revisão de especialistas conceituados na área. Procuramos abordar temas que discutem sobre a patogênese da asma, que explica a heterogeneidade da doença com expressões clínicas e fenotípicas diferentes até a atualização no tratamento da asma. Sem dúvida a educação dos pacientes com asma é muito importante para

se obter a aderência no tratamento e o controle da doença. Por isso, este temas também serão discutidos.

Sempre se torna um desafio para nós clínicos a abordagem e o preparo dos pacientes com doenças crônicas para um procedimento cirúrgico, bem como a definição do componente ocupacional da asma. Quanto a terapêutica, a abordagem da asma de difícil controle e a terapêutica anti-IgE também serão discutidas, pois vem se tornando de utilização mais frequente em nosso meio. Muito recentemente, novas evidências sobre o procedimento endoscópico da termoplastia surgiram, inclusive com grande experiência na *Pneumologia Brasileira*. Em acréscimo, sabemos que novos medicamentos para asma estão em desenvolvimento ou em fases finais de estudo e, portanto, também serão abordados nesta edição.

Agradecemos aos colegas pelos suas excelentes contribuições para nossa revista e esperamos que todos aproveitem ao máximo esta edição.

Um abraço,

Oliver A. Nascimento

Editor do *Pneumologia Paulista*

Carlos Poyares Jardim

Co-editor do *Pneumologia Paulista*

Asma e Genes

Gisele Nunes Yonezawa¹, Helen Naemi Honma², Lair Zambon³

¹Médica pneumologista da Disciplina de Pneumologia – HC UNICAMP, docente da disciplina de Pneumologia da Pontifícia Universidade Católica de Campinas, mestre em Imunologia pelo Instituto de Biologia UNICAMP.

²Bióloga da Disciplina de Pneumologia – FCM – UNICAMP Bióloga da Disciplina de Pneumologia – FCM – UNICAMP, mestre em Clínica Médica pela Faculdade de Ciências Médicas UNICAMP.

³Professor Livre Docente da Disciplina de Pneumologia – FCM – UNICAMP

Introdução

O Genoma é o conjunto de todos os genes, de suas sequências regulatórias e de informações que estão incluídas nas regiões não codificadas, o Projeto do Genoma Humano é um projeto que envolve vários grupos de pesquisa internacionais, com o objetivo de determinar a sequência do genoma humano. Após a publicação do desenho primário do genoma humano em 2001, os cientistas buscam agora, as variações genômicas individuais e suas relações com as doenças mais comuns. As variações das bases de um único nucleotídeo são denominadas como polimorfismo de um único nucleotídeo (*Single-Nucleotide Polymorphism* - SNP) e os humanos têm posições heterozigóticas para cada 300 bases no seu genoma, por isso já estimaram em aproximadamente 10 milhões de SNP no genoma humano e em 1 milhão de SNP nas regiões gênicas. Algumas destas variações estão implicadas no maior risco de desenvolver uma doença ou nos diferentes fenótipos desta doença.^{1,2,3}

As doenças mais comuns resultam da interação dos genes com fatores ambientais e as variações gênicas fazem parte deste cenário. Os estudos que visam identificar a relação destas variações gênicas com as doenças mais prevalentes, comparam a frequência de determinados alelos ou genótipos nos doentes e em grupos controle, devem ser realizados em números bem expressivos de sujeitos que expressem também as variações étnicas. A hipótese de “doenças comuns – variações genéticas comuns” tem gerado uma infinidade de estudos em busca dos loci e genes implicados na gênese destas doenças. Estes estudos resultaram em associações de grupos científicos através do mundo, que utilizam uma base de dados genéticos comum e que testam estatisticamente as associações das presenças destes polimorfismos com a manifestação das doenças e ou seus sintomas: Estudos de Associação Ampla do Genoma ou “*Genoma Wide Association Study* – GWAS “. Esta abordagem tem sido utilizada amplamente na elucidação da genética da asma, na última década. Neste artigo focalizaremos os trabalhos mais recentes e significativos que relacionam a asma e suas diferentes variações genéticas, os genes e loci já identificados como importantes para a apresentação da doença bem como as suas implicações no entendimento da sua fisiopatologia e o impacto no seu tratamento .

Técnicas de biologia molecular para a detecção dos genes relacionados à asma

A asma é uma doença poligênica, e os genes correlacionados podem ser identificados por uma técnica conhecida por clonagem posicional ou examinando-se os genes candidatos. Existem pelo menos doze regiões genômicas relacionadas à asma.

Essa técnica, é uma estratégia utilizada para identificar genes e sua posição relativa no genoma e o seu produto protéico, e baseia-se na localização cromossômica do gene e não necessita de nenhum conhecimento prévio do gene.

Os genes candidatos adequados são geralmente selecionados com base na informação conhecida, seja ela, biológica, fisiológica ou funcional para a doença em questão. Esta abordagem geralmente usa o desenho do estudo de caso-controle para tentar responder à pergunta: “Será que um alelo de um gene candidato é mais frequente em indivíduos com a doença do que em indivíduos sem a doença?”

As técnicas de biologia molecular para detectar genes correlacionados com a asma podem ser por PCR (*Polymerase Chain Reaction*) e sequenciamentos automatizados, através de máquinas computadorizadas com potente capacidade em “bioinformática”.

As ferramentas moleculares mais recentemente desenvolvidas estão permitindo maiores conhecimentos sobre os mecanismos da doença e identificar possíveis regiões de interesse no genoma. Estudos de associação ampla do genoma (GWAS) e “locus” de característica quantitativa (QTL) permitem examinar uma variação comum em todo o genoma, e como tal, podem detectar uma nova região de interesse que está perto de um gene candidato em potencial. Dados de “microarrays” (onde sequências de cDNA ou de oligonucleotídeos que representam genes individuais são depositados em lâminas de vidro ou membranas de nylon ou sintetizados em chips de silício) permitem aos pesquisadores analisar a expressão gênica diferencial entre casos e controles, e podem ajudar a identificar novos genes de interesse em potencial. Além disso, a disponibilidade de informação genética através de bancos de dados on-line permite aos pesquisadores extrair os dados existentes e recursos baseados na web para os novos alvos de genes candidatos.⁴

Em junho de 2003 Nives Zimmermann da Divisão de Alergia e Imunologia do *Cincinnati Children's Hospital Medical Center* "OH "EUA e colegas de Canberra "Austrália, Montreal "Canadá e San Diego "CA "EUA, anunciaram a identificação de um conjunto de 291 seqüências de DNA humano, provavelmente relacionadas com a asma. Os genes foram identificados com a tecnologia de Chips de DNA (*DNA microarray analysis*), que permite analisar simultaneamente a expressão de múltiplos genes. A asma foi induzida em camundongos utilizando dois alérgenos conhecidos: uma proteína do ovo, a ovoalbumina (OVA) e um fungo, o *Aspergillus fumigatus*. Após a indução da doença, os pulmões dos animais foram analisados utilizando-se a técnica de Chips de DNA a fim de se observar as mudanças na expressão gênica. Constataram que 6,5% dos 12.422 genes analisados demonstravam uma expressão alterada no pulmão dos animais submetidos a provocação alérgica, quando comparado aos animais submetidos a provocação com solução salina. Um dado importante foi a constatação de que entre os genes identificados "496 no modelo da OVA e 527 no modelo *Aspergillus*, 291 eram comuns aos dois grupos.⁵

Além da técnica de Microarray, dispomos hoje o método de pirosequenciamento para sequenciar grandes fragmentos de material genético. O princípio da técnica consiste no brilho emitido pela luciferase quando um novo nucleotídeo é adicionado ao material genético amplificado que está imobilizado em pequeninas esferas de uma placa. O sinal é capturado por lentes sensíveis e a grande quantidade de informação é processada pelo computador. Cada corrida de 10 horas pode produzir de 400 a 600 milhões de bases por dia (1 bilhão por dia) com 99% de precisão. A partir de cada fragmento é possível remontar o genoma inteiro, como se fosse um quebra-cabeça.

Outra técnica muito utilizada atualmente é a técnica de discriminação alélica que utilizam a tecnologia TaqMan™ (home.appliedbiosystems.com) podem ser utilizados para o rastreamento em larga escala de grupos de pacientes em estudos de replicação alélica.

Para o estudo do Complexo Maior de Histocompatibilidade (MHC) há novas técnicas utilizando sofisticados equipamentos que utilizam um sistema por citometria de fluxo, o qual analisa moléculas solúveis ligados às partículas fluorescentes próprias e/ ou anticorpos fluorescentes.

Estudos de Associação Ampla do Genoma (GWAS) na Asma.

A asma é caracterizada pelo aumento da expressão de múltiplas proteínas que estão envolvidas em uma complexa cascata inflamatória. Estas proteínas inflamatórias incluem citocinas, quimocinas, enzimas que produzem mediadores inflamatórios, receptores para mediadores inflamatórios e adesão de moléculas. O aumento da expressão da maioria destas proteínas é resultado de um aumento na transcrição

genética, sendo que vários destes genes não são expressos em células normais sob condições habituais. Nas doenças inflamatórias, os fatores de transcrição ativados por estímulos inflamatórios (alérgenos, vírus, oxidantes e citocinas) acionam os genes, determinando aumento da síntese de proteínas inflamatórias.

A expressão clínica dos fenótipos da asma pode refletir uma complexa interação entre um número muito variado de genes predisponentes e suas variantes polimórficas, associada a relevantes influências ambientais. A asma pode ser desencadeada por vários fatores, dentre eles: agentes externos, mudanças de temperatura e pressão do ambiente, distúrbios psicológicos e psiquiátricos, infecções virais, uso de beta bloqueadores, uso de antiinflamatórios, aditivos de alimentos e fatores endócrinos (ciclo menstrual, gravidez e doença tireoideana).

Diversos genes candidatos (mais de 100 loci) foram propostos e estudados em relação à asma. Diversos fatores contribuem para esta abundância de candidatos. Os resultados de triagens genômicas deram evidências de associações em múltiplos locais no genoma. Portanto, há muitas posições que incluem diversos genes candidatos. Além disso, os caminhos imunológicos associados com a resposta asmática envolvem uma grande variedade de mediadores inflamatórios, como as citocinas e as quimiocinas. No entanto, os melhores resultados replicados em estudos de associação genética envolvem as seguintes regiões do genoma humano: 5q31–32, 6p21, 11q12–13, 16p11–12, 17q21.1 e 20p13 (<http://geneticassociationdb.nih.gov>).^{1, 6-9}

Cromossomo 5: ADRB2, IL13 e IL46

O gene receptor beta-2-adrenérgico (ADRB2) está localizado no braço longo do cromossomo 5, região 33-34. É membro da superfamília de receptores acoplados a proteínas G. Este complexo receptor-canal contém a proteína G, uma adenil ciclase e a fosfatase alcalina. Diferentes loci polimórficos deste gene estão associados ao diagnóstico de asma, à asma noturna, a exacerbações da asma e à resposta a beta-2 agonistas no tratamento da asma.

Turki descobriu uma frequência maior de glicina na posição 16 (Gly16, SNP rs1042713), em comparação com Arg16, em indivíduos com asma noturna. Outras evidências sugerem que a presença de Gly16 (seqüência de aminoácidos) de ADRB2 confere a regulação negativa promovida por agonistas do tipo que caracteriza esta forma de asma.¹⁰

A IL13, localizada no cromossomo 5, região 31, codifica uma citocina imunorregulatória produzida principalmente por células Th2 ativadas. A citocina regula positivamente a expressão do complexo maior de histocompatibilidade classe II (MHCII) e promove a comutação isotópica de IgE. A IL13 inibe a produção de citocinas e quimiocinas pró-inflamatórias. Esta citocina é crítica para a patogênese da asma induzida por alérgenos, mas opera por meio de mecanismos independentes de IgE. IL3, IL5, IL4, IRF1 e CSF2 formam um agrupamento gênico (GENE CLUSTER) no

cromossomo 5q, sendo que o IL13 está localizado particularmente próximo ao IL4.

Howard et al. informam que a variante promotora (C-1112T, rs1800925) do gene IL13 contribui significativamente para a hiperresponsividade brônquica e para a susceptibilidade à asma, mas não para os níveis séricos totais de IgE.¹¹

A proteína codificada pelo gene IL4 é uma citocina de Th2 produzida pelas células-T ativadas que influenciam uma resposta imune alérgica. O receptor IL4 também se liga ao IL13, o que pode contribuir para as muitas funções redundantes de IL4 e IL13. Sabe-se que IL4, IL13 e IL5 são regulados de maneira coordenada pelos elementos regulatórios no cromossomo 5.

Kabesch demonstrou um possível envolvimento de SNP no gene IL4 no desenvolvimento da asma e na regulação do IgE sérico total. Além disso, em 2006, este grupo demonstrou que especialmente as análises combinadas de alterações genéticas nas vias de IL-4/IL-13 revelam sua importância para o desenvolvimento da atopia e da asma infantil. Outros genes portados no locus, como CD14 e IRF1, também podem contribuir para a asma e alergias.^{12,13}

Cromossomo 6: HLA-DQB1 e TNF

HLA-DRB1, do complexo principal de histocompatibilidade (MHC) se localiza no braço curto do cromossomo 6 e foi um dos primeiros fatores a ter papel na resposta alérgica específica. Este gene pertence às cadeias beta do antígeno do leucócito humano (HLA), é um heterodímero que consiste de uma cadeia alfa (DQA) e uma beta (DQB), ambas ancoradas na membrana. O HLA-DQB1 tem um papel crucial no sistema imunológico, pois apresenta peptídeos derivados de proteínas extracelulares. Dentro da molécula DQ, tanto a cadeia alfa quanto a beta contêm polimorfismos, o que produz quatro moléculas diferentes. Diversos estudos demonstraram associação entre as variações de HLA-DQB1 e a asma ou a asma induzida por aspirina.^{14,15}

O gene do fator de necrose tumoral (TNF), localizado no braço curto do cromossomo 6, região 21, codifica uma citocina pró-inflamatória multifuncional que pertence à superfamília do TNF. Esta citocina é secretada principalmente por macrófagos e está envolvida na regulação de um espectro amplo de processos biológicos que inclui a proliferação, diferenciação e apoptose celular. As variações genéticas mais associadas à asma são 308 G/A e 857C/T.¹⁶

Cromossomo 11: SCGB1A1 (ou UGB; CC16; CCSP)

A proteína secretória das células de Clara (CC16) é uma proteína expressa principalmente no trato respiratório por células secretórias bronquiolares não-ciliadas. É um gene polimórfico (A38G, rs3741240) que foi identificado e associado ao risco maior de asma diagnosticada por médicos em uma população de crianças australianas. Em adultos, o alelo CC16 38A foi associado a um risco moderado de asma. Laing et al. demonstraram que a sequência 38A está

associada a níveis reduzidos de CC16 no plasma, e que indivíduos com níveis menores de CC16 no plasma possuem maior probabilidade de sofrer de asma.¹⁷⁻¹⁹

A glutatona S-transferase (*GSTP1*) está localizado no cromossomo 11, região 13. É uma importante enzima de detoxificação de produtos do stress oxidativo. Vários estudos têm mostrado a associação do aminoácido variante Ile105Val com a asma brônquica. Um estudo de Tamer et al. mostrou um risco de 3,55 vezes maior em pacientes com o genótipo Val/Val em ter asma.²⁰

Cromossomo 16: IL4R

O gene IL4R codifica o receptor IL4, a proteína transmembranaral que pode ligar o IL4 e o IL13 para regular a produção de IgE. A ligação do IL13 ou IL4 ao receptor de IL4 (IL4R) induz a resposta inicial para a polarização do linfócito Th2. Ambos IL13 e IL4 são produzidos por células Th2 e são capazes de induzir a comutação de classe isotópica de células B para produzir IgE após exposição ao alérgeno.²¹

As variações alélicas nesse gene estão associadas à atopia, uma condição que pode se manifestar como rinite alérgica, asma ou eczema. Howard et al. investigou 5 polimorfismos de nucleotídeo único de IL4RA em uma população de famílias holandesas verificada através de um caso-índice com asma. Os autores observaram associações significativas entre diversos polimorfismos de IL4RA e fenótipos relacionados com asma e atopia, especialmente S503P (rs1805015). Detectou-se uma interação gene-gene significativa entre S503P no IL4RA e a variação promotora C-1112T no IL13, que havia sido associada anteriormente a hiperresponsividade brônquica. Os indivíduos com o genótipo de risco para ambos os genes estavam sob risco quase cinco vezes maior de desenvolver asma do que os indivíduos com genótipos sem risco. Estes dados sugerem que as variações no IL4RA contribuem para níveis séricos totais de IgE elevados, e a interação entre IL4RA e IL13 aumenta consideravelmente a susceptibilidade do paciente à asma.²¹

Cromossomo 17q21.1: IL1RL1/IL18R1, HL-DQ, ORM DL3, IL33, SMAD3, GSDMB, IL2RB.

Estes loci foram identificados num grande estudo promovido por um consórcio de várias instituições científicas em que foram avaliados 10.365 casos e 16.110 controles usando a estratégia do estudo da associação ampla do genoma (GWAS)⁹, confirmando achados em estudos menores, mas que identificaram os mesmos loci.^{22,23,24}

A IL1R1 e a IL33 e seus ligantes estão associadas às respostas Th2 em modelos experimentais de Asma. A IL-33 é importante nas nossas defesas contra neumatóides, induzindo os linfócitos a produzir interleucinas de perfil Th2 além de ativar as células linfóides inatas. Estes achados reforçam a importância destas proteínas na fisiopatologia da Asma.^{1,23}

Vários estudos da associação ampla do genoma em diferentes etnias demonstraram a ligação do polimorfismo

dos genes ORMDL3 e GSDMB e a Asma.^{22,24,25,26} O gene ORMDL3 é expresso em leucócitos do sangue periférico e o GSDMB é expresso em células da pele, do trato intestinal, linfócitos T e epitélio brônquico fetal, ambas proteínas estão associadas a proliferação celular e a resposta inflamatória, mas suas ações na patogênese da asma ainda não foram estabelecidas.

O polimorfismo dos genes IL1RL1/IL18R1 esta associado a níveis elevados de eosinófilos e a Asma em diferentes populações.²⁷ O locus HLA- DQ foi o que teve maior correlação com o diagnóstico clínico de Asma, este locus faz parte da região da classe II do HLA tendo papel importante na apresentação antigênica e é também correlacionado a atopia.^{9,24}

Cromossomo 20: ADAM33

Este gene codifica um membro da família do domínio de disintegrina e metaloprotease (ADAM). Os membros desta família são proteínas ancoradas em membranas que estão implicadas em diversos processos biológicos, incluindo o desenvolvimento muscular e a neurogênese. Esta é uma proteína transmembranar implicada na asma e na hiperresponsividade brônquica. A variação alternativa deste gene resulta em duas variantes de transcrição codificando diferentes isoformas. Este foi o primeiro gene candidato para a asma a ser detectado por clonagem posicional (é uma estratégia utilizada para identificar genes e sua posição relativa no genoma e o seu produto protéico). A clonagem posicional baseia-se apenas na localização cromossômica do gene.

Van Eerdevegh realizou uma análise genômica de 460 famílias caucasianas e identificou um locus no cromossomo 20p13 que está ligado à asma e à hiperresponsividade brônquica.²⁸

Discussão

A asma é a doença respiratória mais comum. Atualmente, estima-se 150 milhões de casos no mundo, e nos últimos 20 anos esta prevalência aumentou dramaticamente, podendo em parte ser explicada pela massificação dos costumes ocidentais.

Em 1717, J A Flower em seu tratado “*A Treatise of the Asthma*” enfatizava a importância de uma compreensão mais detalhada da doença pra trata-la eficazmente uma vez que “os médicos não entendiam a natureza desta doença e que por isso não dispunham de medicamentos eficazes para curá-la”²⁹. Nos dias de hoje a situação da Medicina em relação a asma não difere muito do descrito por Flower em 1717, ainda não compreendemos totalmente a sua fisiopatologia e os medicamentos são efetivos no controle dos sintomas mas estamos bem distantes da sua cura.

Na última década, após a decodificação do genoma humano, tem-se buscado desvendar a etiologia genética da asma, a procurando identificar os genes e suas variações (polimorfismos) que tornam um indivíduo suscetível a esta doença.

Entretanto, a genética da asma é bastante complexa, pois

ao contrário da Fibrose Cística aonde as mutações ocorrem em um único gene, e com um padrão definido de hereditariedade, a asma é policromossômica e resulta da interação de múltiplos genes com fatores ambientais e com um padrão de hereditariedade bem diversificado, o que muitas vezes torna esta busca muito trabalhosa e por vezes frustrante. (fig 1)

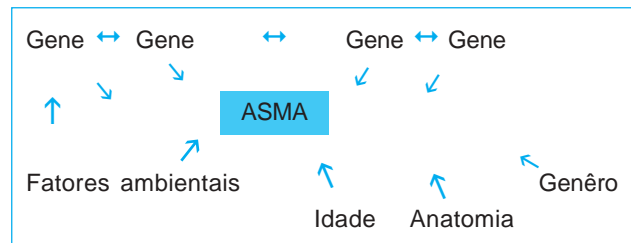


Fig. 1 - Genética das doenças complexas. Modificado de Whitaker 2003²⁹

Duas estratégias são utilizadas para a identificação dos genes da asma:

1- Clonagem Posicional: este método baseia-se em estudos de famílias suscetíveis aonde se detecta as ligações dos variantes genéticos com o fenótipo e a frequência com que estes variantes aparecem nos indivíduos suscetíveis, os genes são detectados por sua localização no cromossomo, mas não se conhece sua função previamente, diminuindo o viés do investigador. Entretanto, estes estudos são pouco reprodutíveis pois existem muitas variações étnicas além das modificações induzidas por fatores ambientais, assim um loci identificado em uma família de determinada etnia pode não se relacionar com a asma em uma outra população. Esta estratégia é útil nas doenças raras mas, pouco efetiva em doenças muito prevalentes. Ainda assim, alguns loci associados aos fenótipos da asma foram determinados por este método: no cromossomo 11 os genes ETS-2 e ETS-3 identificados por Zammel e col³⁰ nos moradores de Tristão da Cunha, no cromossomo 20 o gen ADAM-33, no cromossomo 5 o gen PCDH1 e no cromossomo 2 o gene CTL4 e no cromossomo 6 o gene HLA-G.

2- Estudos de Associação Ampla do Genoma (GWAS) com Genes Candidatos: baseado em estudos de associação ampla do genoma (GWAS) alguns genes são selecionados como potencialmente importantes para a fisiopatologia da asma e são investigados em um modelo caso-contrôle e/ou em estudos familiares. Nesta estratégia os cientistas buscam identificar prováveis polimorfismos destes genes e correlaciona-los com um maior risco para desenvolver a doença. Nestes estudos varias associações já foram identificadas mas nem sempre confirmadas em populações diferentes. Com os novos métodos de comparação dos genomas foram possíveis estudos extensos com grandes populações de sujeitos, permitindo incluir diferentes etnias e variadas exposições ambientais, o que possibilita posterior

verificação e validação por meta-análise. Através desta metodologia, varios loci relacionados a asma foram estabelecidos e os mais significativos são: no cromossomo 17 os genes ORMDL3, GSDMB, ZBP2, IL1RL1/IL18R1, IL-33; no cromossomo 2 os genes DPP10, ADRA1B, PRPNP; no cromossomo 5 os genes RAD50, IL-4, IL-13, HLA-DQB1 e HLA-DRB1.

No presente momento a melhor estratégia são os estudos realizados por Consórcios de Pesquisa (associação de diferentes grupos de pesquisa, órgãos estatais e a indústria farmacêutica) e onde extensas populações são investigadas e inúmeros polimorfismos são detectados e comparados para posterior validação por meta-análise. O maior estudo deste tipo foi realizado na Comunidade Européia com a participação de 23 diferentes grupos de pesquisa, abrangendo 10.000 casos e 16.000 controles, e onde 580.000 polimorfismos foram genotipados para cada indivíduo. É a maior meta-análise já realizada em Asma. Neste estudo os loci identificados foram no cromossomo 17: HLA-DQ, ORMDL3, GSDMB, IL-33, SMAD3 e IL2RB.^{7,9} Estes achados confirmam alguns genes identificados em estudos menores além de detectar genes novos, demonstrando a eficácia deste modelo.

Nesta era “Pós –Genômica” conseguimos importantes avanços na compreensão da fisiopatologia da Asma, mas ainda estamos distantes de sua aplicação na terapêutica e cura da doença. O maior desafio agora é desvendar a arquitetura genética de uma doença tão complexa, e onde variações de um único gene tem pouco impacto na sua fisiopatologia, mas as interações entre estes e destes genes com fatores ambientais são muito mais importantes.

Para termos o quadro completo da Genômica da Asma, teremos que juntar as diferentes peças deste quebra-cabeças, que são os genes e seus polimorfismos, já identificados em grupos de pesquisa isolados, e integra-los. Teremos que utilizar múltiplas estratégias: aumentar o número das amostras, análise simultânea de genes em diferentes cromossomos, análise combinada de polimorfismos em grupos gênicos, estudos de associação ampla do genoma, estudos de família.

Este trabalho de Titãs só será possível com esforços em conjunto, através de Consórcios de Pesquisa, que permitam o compartilhamento das bases de dados genéticos, melhor caracterização das populações de estudo, estudos integrados com objetivos comuns.

O grande ensinamento da busca dos genes da Asma é que os avanços serão mais rápidos com compartilhamento do conhecimento ao invés de esforços isolados e competitivos, que permitirão o uso desta nova metodologia no entendimento completo da asma e sua cura.

Referências Bibliográficas

1. Tamari M, Tanaka S, Hirota T. Genome-wide association studies of allergic diseases *Allergol Int.* 2013 Mar;62(1):21-8.
2. International Human Genome Sequencing Consortium. Initial sequencing and analysis of the human genome. *Nature* 2001; 409: 860-921
3. International Human Genome Sequencing Consortium. Finishing the euchromatic sequence of the human genome. *Nature* 2004; 431: 931-45.
4. Shoemaker DD, Linsley PS: Recent developments in DNA microarrays. *Curr Opin Microbiol* 2002, 5:334-337.
5. Zimmermann N, King NE, Laporte J, Yang M, Mishra A, Pope SM, Muntel EE, Pegg AA, Foster OS, Hamid Q, Rothenberg ME. Dissection of experimental asthma with DNA microarray analysis identifies arginase in asthma pathogenesis. *J Clin Invest* 2003; 111:1863.
6. Denham S, Koppelman GH, Blakey J, Wjst M, Ferreira MA, Hall IP, Sayers I. Meta-analysis of genome-wide linkage studies of asthma and related traits. *Respir Res.* 2008 ; 28(9):38:1-12
7. Akhbar L, Sandford AJ. Genome-wide association studies for discovery of genes involved in asthma. *Respirology.* 2011;16(3):396-406.
8. Becker KG, Barnes KC, Bright TJ, Wang SA. The genetic association database. *Nat Genet.* 2004;36:431-2.
9. Moffatt MF, Gut IG, Demenais F et al. A large-scale, consortium-based genome-wide association study of asthma. *N Engl J Med* 2010;363:1211-21.
10. Turki J, Pak J, Green SA, Martin RJ, Liggett SB. Genetic polymorphisms of the beta 2-adrenergic receptor in nocturnal and nonnocturnal asthma. Evidence that Gly16 correlates with the nocturnal phenotype. *J Clin Invest.* 1995;95:1635-41.
11. Howard TD, Whittaker PA, Zaiman AL, Koppelman GH, Xu J, Hanley MT, et al. Identification and association of polymorphisms in the interleukin-13 gene with asthma and atopy in a Dutch population. *Am J Respir Cell Mol Biol.* 2001;25:377-84.
12. Kabesch M, Tzotcheva I, Carr D, Hofler C, Weiland SK, Fritzsche C, et al. A complete screening of the IL4 gene: novel polymorphisms and their association with asthma and IgE in childhood. *J Allergy Clin Immunol.* 2003;112:893-8.
13. Kabesch M, Schedel M, Carr D, Woitsch B, Fritzsche C, Weiland SK, et al. IL-4/IL-13 pathway genetics strongly influence serum IgE levels and childhood asthma. *J Allergy Clin Immunol.* 2006;117:269-74.
14. Gao J, Lin Y, Qiu C, Liu Y, Ma Y. Association between HLA-DQA1-DQB1 gene polymorphisms and susceptibility to asthma in northern Chinese subjects. *Chin Med J (Engl).* 2003;116:1078-82.
15. Schubert MS, Hutcheson PS, Graff RJ, Santiago L, Slavin RG. HLA-DQB1*03 in allergic fungal sinusitis and other chronic hypertrophic rhinosinusitis disorders. *J Allergy Clin Immunol.* 2004;114:1376-83.
16. Witte JS, Palmer LJ, O'Connor RD, Hopkins PJ, Hall JM. Relation between tumour necrosis factor polymorphism TNFalpha-308 and risk of asthma. *Eur J Hum Genet.* 2002;10:82-5.
17. Hermans C, Lesur O, Weynand B, Pieters T, Lambert M, Bernard A. Clara cell protein (CC16) in pleural fluids: a marker of leakage through the visceral pleura. *Am J Respir Crit Care Med.* 1998;157:962-9.
18. Laing IA, Goldblatt J, Eber E, Hayden CM, Rye PJ, Gibson NA, et al. A polymorphism of the CC16 gene is associated with an increased risk of asthma. *J Med Genet.* 1998;35:463-7.
19. Laing IA, Hermans C, Bernard A, Burton PR, Goldblatt J, Le Souef PN. Association between plasma CC16 levels, the A38G polymorphism, and asthma. *Am J Respir Crit Care Med.* 2000; 161:124-7.
20. Tamer L, Çalikoğlu M, Ates A, Yildirim H, Ercan B, Saritas E, Ünlu A, Atiki U. Glutathione-S-transferase gene polymorphisms (GSTT1, GSTM1, GSTP1) as increased risk factors for asthma. *Respirology* 2004; 9:493- 498.

21. Howard TD, Koppelman GH, Xu J, Zheng SL, Postma DS, Meyers DA, et al. Gene-gene interaction in asthma: IL4RA and IL13 in a Dutch population with asthma. *Am J Hum Genet.* 2002; 70:230-6.
22. Galanter J, Choudhry S, Eng C et al. ORMDL3 gene is associated with asthma in three ethnically diverse populations. *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* 2008; 177: 1194–200.
23. Liew FY, Pitman NI, McInnes IB. Disease-associated functions of IL-33: the new kid in the IL-1 family. *Nat Rev Immunol* 2010;10:103-10
24. Akhbir L, Sandford AJ. Genome-wide association studies for discovery of genes involved in asthma. *Respirology.* 2011;16(3):396-406
25. Wu H, Romieu I, Sienna-Monge JJ et al. Genetic variation in ORM1-like 3 (ORMDL3) and gasdermin-like (GSDML) and childhood asthma. *Allergy* 2009; 64: 629–35.
26. Verlaan DJ, Berlivet S, Hunninghake GM et al. Allele-specific chromatin remodeling in the ZBP2/GSDMB/ORMDL3 locus associated with the risk of asthma and autoimmune disease. *Am. J. Hum. Genet.* 2009; 85: 377–93.
27. Gudbjartsson DF, Bjornsdottir US, Halapi E et al. Sequence variants affecting eosinophil numbers associate with asthma and myocardial infarction. *Nat. Genet.* 2009; 41: 342–7.
28. Van Eerdewegh P, Little RD, Dupuis J, Del Mastro RG, Falls K, Simon J, et al. Association of the ADAM33 gene with asthma and bronchial hyperresponsiveness. *Nature.* 2002; 418:426-30.
29. Paul A Whittaker. Genes for asthma: much ado about nothing? *Current Opinion in Pharmacology* 2003, 3:212–219.
30. Slutsky AS, Zamel N: Genetics of asthma: the University of Toronto Program. University of Toronto Genetics of Asthma Research Group. *Am J Respir Crit Care Med* 1997, 156:S130-S132.

Gisele Nunes Yonezawa
gisele.yonezawa@gmail.com

Escarro induzido na asma: implicações diagnósticas e terapêuticas

Maria Marta Amorim¹, Samir Dracoulakis², Ana Luisa Godoy Fernandes³

¹Biomédica da Disciplina de Pneumologia Unifesp /EPM. Doutora pelo Curso de Pósgraduação em Pneumologia Unifesp

²Doutor pelo Curso de Pósgraduação em Pneumologia Unifesp

³Professora Associada Livre docente de Pneumologia Unifesp/EPM

Asma é uma doença inflamatória crônica, caracterizada por hiper-reatividade das vias aéreas inferiores e com limitação variável do fluxo aéreo, reversível, espontaneamente ou com tratamento.¹ Apresenta uma fisiopatologia que se fundamenta na presença de inflamação das vias aéreas. A persistência das alterações inflamatórias crônicas na asma pode levar à obstrução fixa das vias aéreas, ou seja, obstrução irreversível, o que caracteriza funcionalmente o remodelamento brônquico.^{2,3}

Os consensos de asma propõem medidas padronizadas para o diagnóstico e controle da doença⁴; no entanto, o que dificulta o manejo adequado é que, embora alguns pacientes apresentem boa correlação entre sintomas, inflamação, perda funcional e resposta ao tratamento, muitos deles exibem baixa concordância entre estes marcadores de controle e gravidade.⁵

As ações terapêuticas para asma baseiam-se no quadro clínico e na espirometria. Embora as monitorizações do VEF₁ e do PFE possam estar associadas à inflamação das vias aéreas, podem subestimar a presença de inflamação. Os testes de broncoprovocação são mais sensíveis que a espirometria para o diagnóstico e a monitorização da asma leve, no entanto, seu valor preditivo positivo para exacerbações também é menor que as medidas de inflamação das vias aéreas.⁶⁻⁸ É também sabido que pacientes asmáticos assintomáticos apresentam biópsias brônquicas com infiltrados celulares inflamatórios.⁵

Ao longo das últimas décadas, inúmeros esforços em pesquisas foram dedicados a novos métodos, a fim de avaliar o processo inflamatório envolvido na asma, mediante procedimentos cada vez menos invasivos, com interesse crescente pelos marcadores inflamatórios.⁹

O ideal seria que marcadores inflamatórios da asma pudessem ser detectados no sangue, mas estudos com dosagem sérica de proteína catiônica eosinofílica (ECP) e fator de crescimento de colônia de granulócitos (GM-CSF), revelaram baixa correlação com o controle da asma. Isso sugere que a inflamação estaria, provavelmente, localizada nas vias aéreas, onde boa parte da sua síntese também ocorreria. Muitos marcadores biológicos tem sido estudados e os que apresentam melhor correlação com a resposta ao tratamento e/ou perda de controle são: contagem de

eosinófilos no escarro induzido e dosagem de óxido nítrico exalado⁵; além disso, existe boa correlação entre as dosagens de marcadores inflamatórios observadas no escarro induzido e no lavado broncoalveolar.¹⁰

O escarro induzido permitiu um melhor entendimento da relação entre a função pulmonar e a inflamação das vias aéreas, identificou diferentes fenótipos das doenças, definiu como esses fenótipos respondem ao tratamento e parece ser capaz de guiar a corticoterapia no tratamento da asma e DPOC.¹¹

Uma estratégia de tratamento guiada pelo número de eosinófilos no escarro induzido reduziu a exacerbação da asma^{8,12}, embora esta estratégia não tenha gerado diminuição nas infecções causadas por exacerbações neutrofílicas, que são as mais comuns.

Há consenso que a diminuição pela metade ou a duplicação da contagem diferencial dos eosinófilos tem significância clínica¹³ e que tal magnitude tem uma sensibilidade de 90% na perda de controle da asma, duas semanas após a redução do corticoide inalatório.¹⁴

A presença de eosinófilos no escarro tem sido associada à presença de mais sintomas, maior risco de exacerbações e consequente perda de controle da doença¹⁵; e esta presença, quando persistente, caracteriza um fenótipo de asma grave.⁵ Na monitorização do tratamento da asma, a queda no número de eosinófilos no escarro se correlaciona positivamente com a melhora do VEF₁ e com a boa resposta clínica à corticoterapia^{12, 16, 17}, sendo esta contagem de eosinófilos, segundo alguns autores, mais sensível que a dosagem de óxido nítrico exalado (NOex)^{12, 18}, embora outros estudos sejam discordantes quanto a esta sensibilidade aumentada.^{7,19} Por outro lado, os indivíduos asmáticos que não apresentam eosinofilia no escarro tem pouca resposta clínica ao uso de corticoides.^{7, 11}

Outros estudos confirmaram a sensibilidade da eosinofilia para prever a frequência e intensidade da exacerbação clínica da asma, pois, o aumento no número de eosinófilos no escarro precede a exacerbação, permitindo manejo mais adequado das doses de corticoide inalatório, especialmente em doentes com asma, moderada e grave, prevenindo e retardando o aparecimento das exacerbações graves.^{8, 12}

Embora a presença de eosinofilia no escarro seja

considerada característica de asmáticos, a aplicação da técnica de escarro induzido evidencia outros fenótipos heterogêneos nestes doentes. Foi possível identificar a bronquite eosinofílica, caracterizada por presença de eosinófilos no escarro na ausência de sintomas. O ponto de corte (cut-off point) de 3% para eosinófilos no escarro tem sido sugerido para distinguir inflamação eosinofílica de não eosinofílica das vias aéreas.²⁰

Em contraste com os eosinófilos, a contagem de neutrófilos em escarros de indivíduos saudáveis varia muito (média de 30-35%), conseqüentemente, alguns pesquisadores preferem considerar neutrofílico, quando a contagem de neutrófilos estiver acima de 60%.¹² Alguns estudos apontam para asma grave, quando o escarro apresenta uma contagem entre 60-65% de neutrófilos.^{21, 22} Tanto a contagem absoluta, como a relativa, de neutrófilos no escarro, aumentadas, estão associadas a valores baixos de VEF₁ pós-broncodilatador, dando suporte à hipótese de que a inflamação neutrofílica das vias aéreas tem papel importante na perda progressiva de função pulmonar em pacientes asmáticos.

Wenzel e col. evidenciaram uma maior presença neutrofílica na inflamação das vias aéreas da asma persistente e não durante a exacerbação em um estudo de asmáticos graves com resistência ao uso do corticoide.²³

A causa da inflamação neutrofílica na asma é incerta. Vários estudos buscaram demonstrar a presença do processo neutrofílico na inflamação das vias aéreas na exacerbação e no estado de mal asmático, embora o processo fisiopatológico permaneça indeterminado.^{15, 23-25}

Fenótipos inflamatórios distintos podem ser identificados, baseando-se na presença (ou ausência) de níveis elevados de neutrófilos e eosinófilos no escarro induzido.²⁶ A frequência relativa com que são descritos em trabalhos científicos depende da população estudada. Por exemplo, em estudos de asmáticos com histórico de tabagismo, a frequência do fenótipo neutrofílico é maior, assim como a frequência do fenótipo eosinofílico aumenta em populações de asmáticos sem tratamento prévio.^{21, 27}

A asma eosinofílica é o fenótipo inflamatório mais estudado. A inflamação eosinofílica das vias aéreas em pacientes com asma grave tem sido associada com asma iniciada em adultos e com sensibilidade à aspirina.²⁸⁻³⁰ Pacientes com eosinofilia nas vias aéreas, frequentemente, apresentam mais sintomas respiratórios, pior controle clínico e maior risco de exacerbações.^{12, 30, 31}

Um subfenótipo inflamatório que tem sido documentado nos últimos anos é a eosinofilia persistente. A manutenção da eosinofilia nas vias aéreas, a despeito do tratamento com corticoide inalatório em altas doses ou, por vezes, corticosteroide sistêmico, tem sido associada à maior gravidade da asma, exacerbações frequentes e piora da função pulmonar.¹²

Van Veen e col. avaliaram pacientes com asma de difícil controle com intervalo de aproximadamente cinco anos. A eosinofilia persistente das vias aéreas estava associada à

asma iniciada na idade adulta, ausência de atopia, rinosinusopatia extensa pela avaliação tomográfica e obstrução fixa das vias aéreas.³²

A inflamação eosinofílica refratária das vias aéreas é um problema incomum, mas os pacientes que mantêm eosinofilia na citologia do escarro, apesar do tratamento, são responsáveis por elevado gasto em saúde. Com isso, terapia específica com novos agentes biológicos tem sido testada nesse subfenótipo de pacientes. Isso tem sido demonstrado com o mepolizumabe, que reduziu o número de exacerbações, melhorou a qualidade de vida relacionada à asma e permitiu a redução da dose do corticoide oral em pacientes com asma de difícil controle e persistência eosinofílica.³³⁻³⁵

Por fim, outro subfenótipo de destaque é o grupo de asmáticos que evolui com declínio acelerado de função pulmonar e/ou obstrução fixa do fluxo aéreo. Vários estudos relataram associação entre inflamação eosinofílica das vias aéreas e obstrução fixa do fluxo aéreo, assim como outros parâmetros de remodelamento brônquico.³⁶

Van Veen e col. reavaliaram 98 asmáticos de difícil controle após cinco anos de seguimento. O declínio acelerado da função pulmonar relacionou-se com o NOex, particularmente em pacientes com VEF₁ maior que 80% do previsto.³² Além de a inflamação eosinofílica estar associada ao remodelamento brônquico, o tratamento com corticoide inalatório parece retardar o declínio da função pulmonar.

Segundo o estudo SARP coorte (Severe Asthma Research Program)³⁷⁻³⁹, através da citologia do escarro induzido, pode-se associar asma grave a outro fenótipo, o eosinofílico e neutrofílico combinados (misto), cuja inflamação está associada a uma pior função pulmonar, maior presença de sintomas e menor controle da doença.³⁸

No entanto, na prática clínica, a coleta de escarro, embora menos invasiva que a do lavado broncoalveolar⁴⁰, requer um procedimento demorado, exigindo colaboração do paciente, além de acompanhamento médico e, por isto, muitas vezes considerado, em determinados casos, ineficaz para monitorização da inflamação através da avaliação quantitativa de eosinófilos.⁴⁰

Se a associação entre rinite e asma tem sido relatada há anos, e acreditando-se que as mucosas das vias aéreas, superior e inferior, sejam contínuas, achados celulares em secreções nasais podem representar aqueles obtidos em vias aéreas inferiores, como espelhos de uma mesma inflamação.

A proporção de eosinófilos na avaliação quantitativa nasal pode tornar-se um teste rápido, minimamente invasivo e útil para a identificação da inflamação eosinofílica das vias aéreas inferiores, representando uma ferramenta de avaliação do controle de pacientes asmáticos.

A contagem diferencial de células do lavado nasal pode constituir-se numa alternativa de auxílio na avaliação do controle da asma, já que a rinite e a asma brônquica são enfermidades fortemente associadas em sua etiopatogenia e tem, adicionalmente, uma relação de causalidade.⁴¹

Nosso grupo de pesquisa tem utilizado o lavado nasal

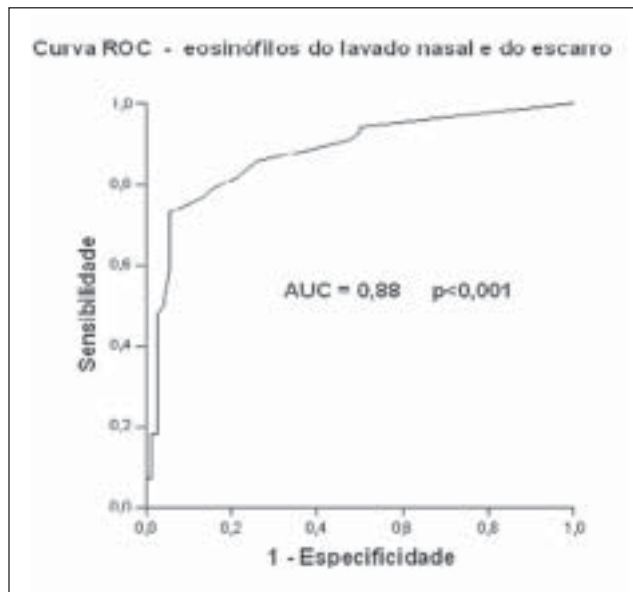


Fig. 1 - Curva “ROC” - eosinofilia nasal como preditora de escarro eosinofílico e acurácia = 88% ($p < 0.001$).

como instrumento para acessar o processo inflamatório das vias aéreas inferiores, em pacientes asmáticos clinicamente controlados, a contagem de eosinófilos no lavado nasal comportou-se como uma boa variável preditora de eosinofilia no escarro, sendo portanto, muito útil na avaliação inflamatória das vias aéreas.⁴²

A simplificação da avaliação citológica através da técnica de lavado nasal, quando comparada a do escarro induzido, para avaliação do processo inflamatório das vias aéreas inferiores na asma reduziu o número de etapas do procedimento, minimizando não apenas as chances de erros e perdas de células, como diminuindo alguns custos, com a utilização de instrumentos menos sofisticados (microscópio de campo escuro, nebulizadores ultrassônicos, por exemplo). Ainda mais relevante, foi a redução no tempo despendido para o procedimento, de 120 minutos na técnica de escarro induzido, para 50 minutos na do lavado nasal. Estas reduções de custo e tempo permitiram-nos indicar este método na prática clínica (valores preditivos negativos e positivos foram maiores que 90%).

Os nossos resultados⁴² abrem perspectivas para que se investiguem, através de ensaios clínicos randomizados (corticoide *versus* placebo), esta nova técnica de citologia nasal, como marcador inflamatório complementar e indispensável, também na avaliação de outros grupos de pacientes asmáticos na rotina clínica, melhor orientando condutas preventivas ou terapêuticas.

A eosinofilia nasal revelou-se um forte preditor da eosinofilia do escarro em pacientes asmáticos, clinicamente estáveis (Figura 1), e por isso, deveria ser explorada em estudos futuros, a fim de medir de forma simplificada, objetiva e com forte acurácia, a inflamação das vias aéreas inferiores nos seus diferentes fenótipos, não só eosinofílicos, mas também neutrofílicos e mistos.⁴²

Concluindo, a avaliação inflamatória das vias aéreas é

uma etapa fundamental na avaliação e monitorização do controle da asma, sendo recomendada para melhor caracterização fenotípica e previsão de risco futuro.

Referências Bibliográficas

- Bateman ED, Hurd SS, Barnes PJ, Bousquet J, Drazen JM, FitzGerald M, et al. Global strategy for asthma management and prevention: GINA executive summary. *Eur Respir J*. 2008 Jan;31(1):143-78.
- Bousquet J, Jeffery PK, Busse WW, Johnson M, Vignola AM. Asthma. From bronchoconstriction to airways inflammation and remodeling. *Am J Respir Crit Care Med*. 2000 May;161(5):1720-45.
- Davies DE, Wicks J, Powell RM, Puddicombe SM, Holgate ST. Airway remodeling in asthma: new insights. *J Allergy Clin Immunol*. 2003 Feb;111(2):215-25; quiz 26.
- Diretrizes da Sociedade Brasileira de Pneumologia e Tisiologia para o Manejo da Asma. *J Bras Pneumol*. 2012;38 (Suppl 1):S1-S46.
- Gaga M, Zervas E, Samitas K, Bel EH. Severe asthma in adults: an orphan disease? *Clin Chest Med*. 2012 Sep;33(3):571-83.
- Zacharasiewicz A, Wilson N, Lex C, Erin EM, Li AM, Hansel T, et al. Clinical use of noninvasive measurements of airway inflammation in steroid reduction in children. *Am J Respir Crit Care Med*. 2005 May 15;171(10):1077-82.
- Jatakanon A, Kharitonov S, Lim S, Barnes PJ. Effect of differing doses of inhaled budesonide on markers of airway inflammation in patients with mild asthma. *Thorax*. 1999 Feb;54(2):108-14.
- Jayaram L, Pizzichini MM, Cook RJ, Boulet LP, Lemiere C, Pizzichini E, et al. Determining asthma treatment by monitoring sputum cell counts: effect on exacerbations. *Eur Respir J*. 2006 Mar;27(3):483-94.
- Reddel HK, Taylor DR, Bateman ED, Boulet LP, Boushey HA, Busse WW, et al. An official American Thoracic Society/ European Respiratory Society statement: asthma control and exacerbations: standardizing endpoints for clinical asthma trials and clinical practice. *Am J Respir Crit Care Med*. 2009 Jul 1;180(1):59-99.
- Chung KF. Non-invasive biomarkers of asthma. *Pediatr Pulmonol Suppl*. 1999;18:41-4.
- Brightling CE. Clinical applications of induced sputum. *Chest*. 2006 May;129(5):1344-8.
- Green RH, Brightling CE, McKenna S, Hargadon B, Parker D, Bradding P, et al. Asthma exacerbations and sputum eosinophil counts: a randomised controlled trial. *Lancet*. 2002 Nov 30;360(9347):1715-21.
- Polosa R. Bronchial hyperresponsiveness and airway inflammatory markers in nonasthmatics with allergic rhinitis. *Eur Respir J*. 2000 Oct;16(4):793.
- Greiff L, Andersson M, Svensson C, Linden M, Wollmer P, Persson CG. Demonstration of bronchial eosinophil activity in seasonal allergic rhinitis by induced plasma exudation combined with induced sputum. *Thorax*. 1999 Jan;54(1):33-6.
- Holgate ST. Pathogenesis of asthma. *Clin Exp Allergy*. 2008 Jun;38(6):872-97.
- ten Brinke A, de Lange C, Zwinderman AH, Rabe KF, Sterk PJ, Bel EH. Sputum induction in severe asthma by a standardized protocol: predictors of excessive bronchoconstriction. *Am J Respir Crit Care Med*. 2001 Sep 1;164(5):749-53.
- Dente FL, Bacci E, Bartoli ML, Cianchetti S, Costa F, Di Franco A, et al. Effects of oral prednisone on sputum eosinophils and cytokines in patients with severe refractory asthma. *Ann Allergy Asthma Immunol*. 2010 Jun;104(6):464-70.

18. ATS/ERS recommendations for standardized procedures for the online and offline measurement of exhaled lower respiratory nitric oxide and nasal nitric oxide, 2005. *Am J Respir Crit Care Med.* 2005 Apr 15;171(8):912-30.
19. Jatakanon A, Lim S, Kharitonov SA, Chung KF, Barnes PJ. Correlation between exhaled nitric oxide, sputum eosinophils, and methacholine responsiveness in patients with mild asthma. *Thorax.* 1998 Feb;53(2):91-5.
20. Bakakos P, Schleich F, Alchanatis M, Louis R. Induced sputum in asthma: from bench to bedside. *Curr Med Chem.* 2011;18(10):1415-22.
21. Jatakanon A, Uasuf C, Maziak W, Lim S, Chung KF, Barnes PJ. Neutrophilic inflammation in severe persistent asthma. *Am J Respir Crit Care Med.* 1999 Nov;160(5 Pt 1):1532-9.
22. Louis R, Lau LC, Bron AO, Roldaan AC, Radermecker M, Djukanovic R. The relationship between airways inflammation and asthma severity. *Am J Respir Crit Care Med.* 2000 Jan;161(1):9-16.
23. Wenzel SE, Schwartz LB, Langmack EL, Halliday JL, Trudeau JB, Gibbs RL, et al. Evidence that severe asthma can be divided pathologically into two inflammatory subtypes with distinct physiologic and clinical characteristics. *Am J Respir Crit Care Med.* 1999 Sep;160(3):1001-8.
24. Wenzel SE. The role of leukotrienes in asthma. *Prostaglandins Leukot Essent Fatty Acids.* 2003 Aug-Sep;69(2-3):145-55.
25. Sullivan SD, Wenzel SE, Bresnahan BW, Zheng B, Lee JH, Pritchard M, et al. Association of control and risk of severe asthma-related events in severe or difficult-to-treat asthma patients. *Allergy.* 2007 Jun;62(6):655-60.
26. Simpson JL, Scott R, Boyle MJ, Gibson PG. Inflammatory subtypes in asthma: assessment and identification using induced sputum. *Respirology.* 2006 Jan;11(1):54-61.
27. Thomson NC, Chaudhuri R, Livingston E. Asthma and cigarette smoking. *Eur Respir J.* 2004 Nov;24(5):822-33.
28. Bel EH. Clinical phenotypes of asthma. *Curr Opin Pulm Med.* 2004 Jan;10(1):44-50.
29. Szczeklik A, Nizankowska E, Duplaga M. Natural history of aspirin-induced asthma. AIANE Investigators. European Network on Aspirin-Induced Asthma. *Eur Respir J.* 2000 Sep;16(3):432-6.
30. Rubio-Padilla M, del Rio-Navarro BE, Segura NH, Sienra-Monge JJ. [Difficult-to-control asthma. A bibliographical review]. *Rev Alerg Mex.* 2009 Jul-Aug;56(4):115-23.
31. Romagnoli M, Vachier I, Tarodo de la Fuente P, Meziane H, Chavis C, Bousquet J, et al. Eosinophilic inflammation in sputum of poorly controlled asthmatics. *Eur Respir J.* 2002 Dec;20(6):1370-7.
32. van Veen HP tBA GSea. Persistent sputum eosinophilia in patient with severe asthma: 5-year follow-up study. . American Thoracic Society Annual Meeting: San Diego, CA, USA2005.
33. Haldar P, Brightling CE, Hargadon B, Gupta S, Monteiro W, Sousa A, et al. Mepolizumab and exacerbations of refractory eosinophilic asthma. *N Engl J Med.* 2009 Mar 5;360(10):973-84.
34. Pavord ID, Haldar P, Bradding P, Wardlaw AJ. Mepolizumab in refractory eosinophilic asthma. *Thorax.* 2010 Apr;65(4):370.
35. Nair P, Pizzichini MM, Kjarsgaard M, Inman MD, Efthimiadis A, Pizzichini E, et al. Mepolizumab for prednisone-dependent asthma with sputum eosinophilia. *N Engl J Med.* 2009 Mar 5;360(10):985-93.
36. ten Brinke A, Zwinderman AH, Sterk PJ, Rabe KF, Bel EH. Factors associated with persistent airflow limitation in severe asthma. *Am J Respir Crit Care Med.* 2001 Sep 1;164(5):744-8.
37. Busacker A, Newell JD, Jr., Keefe T, Hoffman EA, Granroth JC, Castro M, et al. A multivariate analysis of risk factors for the air-trapping asthmatic phenotype as measured by quantitative CT analysis. *Chest.* 2009 Jan;135(1):48-56.
38. Hastie AT, Moore WC, Meyers DA, Vestal PL, Li H, Peters SP, et al. Analyses of asthma severity phenotypes and inflammatory proteins in subjects stratified by sputum granulocytes. *J Allergy Clin Immunol.* 2010 May;125(5):1028-36 e13.
39. Moore WC, Meyers DA, Wenzel SE, Teague WG, Li H, Li X, et al. Identification of asthma phenotypes using cluster analysis in the Severe Asthma Research Program. *Am J Respir Crit Care Med.* 2010 Feb 15;181(4):315-23.
40. Pizzichini E, Pizzichini MM, Efthimiadis A, Hargreave FE, Dolovich J. Measurement of inflammatory indices in induced sputum: effects of selection of sputum to minimize salivary contamination. *Eur Respir J.* 1996 Jun;9(6):1174-80.
41. Bjornsson E, Ludviksdottir D, Hedenstrom H, Eriksson BM, Hogman M, Venge P, et al. Airway hyperresponsiveness, peak flow variability and inflammatory markers in non-asthmatic subjects with respiratory infections. *Clin Respir J.* 2007 Jul;1(1):42-50.
42. Amorim MM, Araruna A, Caetano LB, Cruz AC, Santoro LL, Fernandes AL. Nasal eosinophilia: an indicator of eosinophilic inflammation in asthma. *Clin Exp Allergy.* 2010 Jun;40(6):867-74.

Maria Marta Amorim
martafamorim@gmail.com

Fenótipos da asma

Regina Maria de Carvalho Pinto¹, Maria Cecília Nieves Teixeira Maiorano², Felipe Xavier de Melo³

¹Doutora em Pneumologia pela Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo – FMUSP. Médica-assistente – Divisão de Pneumologia - Instituto do Coração (InCor) – Hospital das Clínicas - Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo

²Médica Pneumologista - Complementação Especializada em Doenças Obstrutivas – Divisão de Pneumologia - Instituto do Coração (InCor) – Hospital das Clínicas - Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo

³Médico-residente em Pneumologia - Divisão de Pneumologia - Instituto do Coração (InCor) – Hospital das Clínicas - Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo

Introdução

O reconhecimento de que a asma é uma síndrome com manifestações clínicas, fisiológicas e patológicas variáveis suscitaram no questionamento de que a mesma possa não constituir uma doença única, ou ainda, representar diferentes doenças distintas. Definir e classificar a asma ainda são tópicos de discussão, pois, sob essa denominação, encontram-se pacientes com diferentes predisposições, patologias, fatores desencadeantes, gravidade e resposta ao tratamento. Neste contexto, diversas publicações são identificadas nas últimas décadas abordando o conceito de fenótipos de asma.

Entende-se por fenótipo “as características visíveis de organismos, resultantes da interação entre o seu padrão genético e o ambiente”. Esse aspecto corrobora com a possibilidade de que a definição de grupos de pacientes que apresentam mecanismos particulares da doença permita a identificação de características que resultem em respostas adequadas a tratamentos específicos. Portanto, a caracterização de fenótipos tem por objetivo definir subgrupos com características comuns.

Neste cenário, autores discutem sobre as implicações da identificação de fenótipos da asma, estimulando novas linhas de pesquisa com o objetivo de caracterizar os fatores relacionados a estes pacientes.^{1,2,3}

Fatores identificados na caracterização de fenótipos da asma

Apesar da existência de diversos estudos que discutem

e apresentam a caracterização de fenótipos, não há um consenso comum de quantos fenótipos existem. Vários fatores podem ser utilizados, como demográficos, funcionais, inflamatórios, patológicos e clínicos (Quadro 1), inclusive que podem se sobrepor.⁴

A identificação de fenótipos resulta na expectativa de que tais características poderiam influenciar na evolução da doença e na resposta ao tratamento.

Caracterização de fenótipos da asma

Diversos fatores são utilizados para caracterizar fenótipos, não havendo consenso de quantos fenótipos existem. Neste contexto, abordaremos os fenótipos clínicos e inflamatórios.

Fenótipos Clínicos

Idade de início dos sintomas:

A idade de início dos sintomas é um dos fatores, diferenciando asmáticos de início precoce e tardio.^{5,6}

A asma de início na infância é associada à presença de eczema e história familiar. É um fenótipo mais homogêneo, com fortes determinantes genéticos e presença de respostas alérgicas, além de sensibilizações por infecções e outras exposições.⁶ Apresenta quatro padrões básicos (Figura 1) de comportamento.⁴ Entretanto, o aspecto mais relevante refere-se à observação de predomínio do sexo masculino na infância e do feminino nos adultos.^{1,7}

O início na idade adulta está relacionado à doença mais

Quadro 1: Fatores identificados na caracterização de fenótipos da asma

Fatores	Fenótipo
Gravidade	Leve, moderada, grave, quase fatal
História natural	Início na infância ou adulto
Broncoespasmo	Estável ou lábil
Atopia	Alérgica e não alérgica
Fatores desencadeantes	Aspirina, exercício, menstrual, ocupacional
Função pulmonar	Obstrução variável ou fixa; CVF normal ou reduzida
Tipo de inflamação	Eosinofílica, neutrofílica, pauci-inflamatória
Resposta ao tratamento	Corticoide: sensível, dependente, resistente

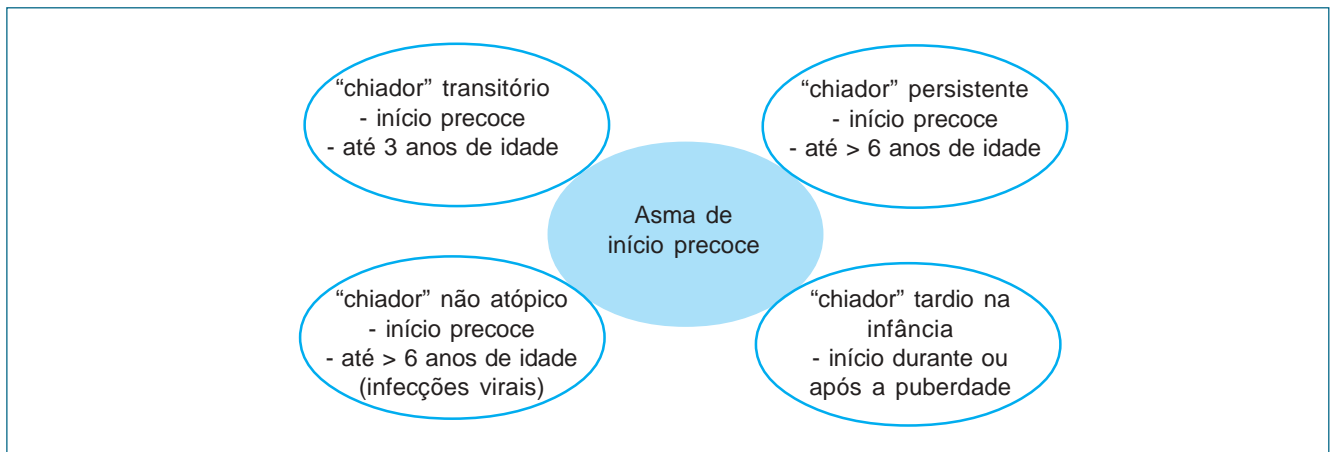


Fig. 1 - Fenótipos clínicos da asma na infância

grave, com maior redução de função pulmonar, apesar da menor duração da doença⁶, e características clínicas de um fenótipo não alérgico⁵, sugerindo que a duração da doença, por si só, não justifica o grau de comprometimento funcional.⁶ Outra particularidade é o desencadeamento da asma por aspirina, observada em 19% dos nossos pacientes⁸ e pós infecção respiratória, particularmente por *Chlamydia pneumoniae* e *Mycoplasma pneumoniae*. Ainda, estimativas apontam que até 20% dos asmáticos de difícil controle, de início tardio, apresentam asma ocupacional ou desencadeada no trabalho, condição frequentemente sub diagnosticada.

As diferenças relevantes observadas entre pacientes com asma de início precoce e tardio no nosso ambulatório foram a menor porcentagem de atópicos entre os de início tardio (69 vs. 57; $p < 0,001$)⁸, indo de encontro com dados internacionais (98% vs. 76%; $p < 0,007$)⁶ e menor hospitalização em Unidade de Terapia Intensiva (UTI).⁸

Os dados obtidos até o presente momento sugerem presença de diferentes mecanismos fisiopatológicos entre a asma de início precoce e tardio.

Limitação crônica ao fluxo aéreo

Em contraste aos pacientes que tem função pulmonar preservada, mesmo com doença grave, identifica-se um subgrupo que apresenta obstrução crônica ao fluxo aéreo e que evolui com perda funcional. Provavelmente esse subgrupo é diferente daqueles que apresentam função pulmonar preservada.⁹

Este fenótipo é por vezes atribuído a uma inflamação eosinofílica persistente, não responsiva ao esteroide ou não tratada adequadamente.¹⁰ É mais observado em pacientes com asma de início tardio, particularmente naqueles com infecções respiratórias crônicas/repetição, embora seja identificado também nas crianças, particularmente em subgrupos com predominância de meninos não atópicos. Por outro lado, ao invés de atribuí-lo à inflamação eosinofílica persistente, autores sugerem o padrão neutrofílico como característica deste subgrupo.⁹ Em ambas as situações o

processo inflamatório persistente produziria remodelamento, tendo como resultado final a limitação crônica ao fluxo aéreo.

Esse fenótipo representa 82% dos pacientes da nossa coorte, apresentando relevante comprometimento funcional, com Resistência das Vias Aéreas (Raw) elevada, além de maior porcentagem de pacientes com antecedente de asma quase fatal.⁸

Dependente ou resistente a corticoide

A maioria dos asmáticos responde ao tratamento com corticoide. Entretanto, alguns somente mantêm a asma controlada com doses altas de corticoide inalado, outros necessitam de medicação por via sistêmica constante e alguns, são resistentes. Vale destacar que entre os resistentes, encontram-se pacientes com todas as gravidades.

O conhecimento dos mecanismos envolvidos ainda é limitado e variam de alterações moleculares nos genes dos glicocorticóides à deficiência de especificidade do corticosteroide para o tipo de inflamação presente.¹¹

A ausência de eosinófilos no escarro ou a presença de neutrófilos são preditores de resposta reduzida aos corticoides.¹² Pertenceriam a este fenótipo, entre outros, asmáticos com inflamação predominantemente neutrofílica ou pauci inflamatória, e os tabagistas.

Caracterizada por exacerbações frequentes

Apesar de praticamente todos os asmáticos apresentarem pelo menos uma exacerbação moderada ou grave ao longo da vida, alguns estão predispostos a frequentes exacerbações graves, caracterizando um fenótipo relacionado a piores desfechos da doença.⁵ Esse aspecto ressalta a importância da identificação dos fatores que se associam a este fenótipo.

Estudos identificaram como fatores independentes o baixo volume expiratório forçado no primeiro segundo (VEF1), início precoce, exacerbação relacionada à aspirina ou em período menstrual, e desordens psicológicas associadas, como depressão e ansiedade¹³, características identificadas entre os nossos pacientes.⁸

Fenótipos inflamatórios

O conceito de fenótipos inflamatórios surge de estudos com asmáticos graves, que sugerem que o infiltrado inflamatório clássico de linfócitos Th2, eosinófilos e basófilos, comumente presente nos asmáticos leves, não é o mesmo encontrado naqueles com doença mais grave.¹⁴ O processo inflamatório pode ser avaliado por métodos não invasivos como o escarro induzido (EI) e o óxido nítrico exalado (FeNO) e invasivos, a biópsia endobronquica.

Escarro Induzido (EI) e biópsia endobronquica

A asma é tipicamente associada à inflamação eosinofílica nas vias aéreas^{15,16}, entretanto, 10% a 20% dos asmáticos sintomáticos, apresentam escarro com valores normais de eosinófilos.^{15,16}

Particularmente entre os asmáticos graves, o fenótipo eosinofílico constitui um subgrupo com eosinófilos aumentados no EI e que representam os típicos asmáticos, frequentemente associados à atopia, mas cuja persistência de eosinófilos pode indicar terapia inadequada.¹⁷ Entretanto, estudos reportam que os eosinófilos no escarro podem persistir aumentados em asmáticos graves, apesar do uso de altas doses de corticosteroide inalado ou oral^{18,19}, situação controversa na medida em que existem evidências de redução significativa dos eosinófilos com uso de corticosteroide em alta dose por via parenteral.²⁰

No outro extremo, a ausência de eosinófilos, observada em asmáticos de qualquer gravidade, está relacionada a diferenças clínicas importantes na história natural da doença e na resposta ao tratamento.^{3,17} Entretanto, ainda permanecem questionamentos acerca da possibilidade de que este padrão possa representar um fenótipo com características clínicas e patológicas distintas.¹⁷

Uma subdivisão em padrão neutrofílico e paucigranulocítico é sugerida para asmáticos com característica não eosinofílica.²¹ O primeiro provavelmente está relacionado a infecções agudas ou crônicas, tabagismo, poluição ambiental, antígenos ocupacionais e obesidade, já o paucigranulocítico, à asma controlada ou intermitente.¹⁷

A importância da avaliação da inflamação das vias aéreas reside no fato de que já se conhece o efeito benéfico dos corticoides na redução da inflamação eosinofílica²² e, portanto, pacientes com essas características, poderão se beneficiar do tratamento com essa classe de medicamento, efeito não observado nos outros grupos.^{12, 23}

Fração exalada de Óxido Nítrico (FeNO)

Nas vias aéreas humanas o aumento da FeNO indica, de forma indireta, presença de inflamação eosinofílica.²⁴ A relação entre FeNO, inflamação das vias aéreas e resposta à corticoterapia^{24,25} geraram resultados promissores, resultando em grande expectativa, para sua utilização no manejo da asma. Estudos demonstram a sua aplicação para auxiliar o

diagnóstico²⁶ e a monitorização do tratamento anti-inflamatório²⁷ resultando em padronização de critérios e aprovação do seu uso na prática clínica.²⁸

Tendo como base o padrão inflamatório, a caracterização de uma população de asmáticos de difícil controle atendidos no nosso ambulatório de asma evidenciou que 79% dos pacientes apresentavam característica eosinofílica no EI. Vale destacar que a única característica que diferenciou esse grupo do não eosinofílico foi a maior FeNO no primeiro.⁸

Embora expectativas ainda existam em relação à caracterização fenotípica, de acordo com o padrão inflamatório, vale ressaltar neste momento que a aplicação do escarro induzido na prática clínica é limitada em decorrência da necessidade de pessoal técnico especializado e capacitado para preparo da amostra. A biópsia endobronquica, por sua vez, é procedimento reservado ao ambiente de pesquisa. Apesar das expectativas promissoras no passado recente, o emprego da FeNO, na prática clínica, ainda não está estabelecido, sendo o custo dos equipamentos um fator relevante nesta questão.

Outros métodos para identificar fenótipos de asma

A análise de *clusters* (aglomerados) permite identificar endotipos, definidos como subtipos de uma condição marcada por mecanismo funcional ou fisiopatológico distinto.⁴

De fato, em asmáticos não típicos, em que existe desconexão entre inflamação e sintomas²⁹, faz-se necessário o emprego de outros métodos para caracterização. O agrupamento relacionando sintomas e inflamação possibilitou a identificação de três grandes grupos.²⁹

Neste cenário, particularmente no grupo com predomínio dos sintomas e pouca inflamação (discordante), identifica-se um subgrupo do gênero feminino, com doença de início tardio, reconhecidamente representa distinto, cujo manejo deve ser diferenciado uma vez que a monitorização da inflamação permite poupar dose de corticosteroide.²⁹

A alta prevalência de obesidade entre os asmáticos graves já foi descrita em coortes internacionais.³ No nosso estudo⁸ identificamos obesidade em 55% dos pacientes, embora não tenhamos observado características próprias para diferenciá-los. Por outro lado, a redução de peso mostrou ser intervenção que promove melhora do controle da asma.³⁰

Ainda no cenário de agrupamento de características para identificar subgrupos mais específicos, realizando uma classificação hierárquica arbitrária de características genotípica, clínica, inflamatória e funcional, pacientes, com asma grave não controlada, foram agrupados em quatro possíveis fenótipos, e um grupo misto (Figura 2).⁸ Trata-se, portanto de uma coorte de pacientes graves, com características semelhantes às outras coortes internacionais, e com destaque para a persistência de inflamação e obstrução ao fluxo aéreo.

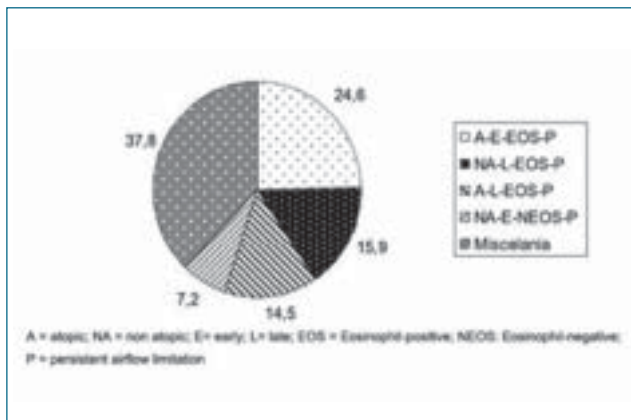


Fig. 2 - Possíveis fenótipos de uma coorte de asmáticos graves. Classificação hierárquica de características. A=atópico; NA= não atópicos; E=início precoce; L=início tardio; ROS=esofilia El positiva; NEOS=eosinofilia El negativa; P=limitação persistente ao fluxo aéreo. Adaptado da referência 8.

Fenótipos e suas implicações com o tratamento

Apesar dos avanços, muitos fatores, ainda em estudo, estão envolvidos nos mecanismos que levam ao desenvolvimento da asma. Dados corroboram com a hipótese de que uma abordagem terapêutica de acordo com o processo inflamatório possa ser benéfica. A maioria dos asmáticos apresenta inflamação eosinofílica que responde adequadamente ao tratamento com corticosteroide inalado, por outro lado, pacientes com asma não eosinofílica apresentam menor resposta ao esteroide inalado²³ e sistêmico, e a sua identificação poderia evitar eventos adversos decorrentes da utilização de altas doses.

A heterogeneidade na apresentação clínica e na resposta ao tratamento, especialmente em asmáticos graves, motivou diversas pesquisas de novas drogas para o seu tratamento. Um melhor entendimento dos fenótipos poderá no futuro indicar quantas moléstias está sob a denominação de asma e ainda direcionar terapêuticas a fenótipos específicos, e possivelmente atender às expectativas de mudança na história natural da doença.

Conclusão

Nos últimos anos alguns fatores ou mecanismos associados aos padrões fenotípicos da asma foram descritos. Entretanto, o manejo da asma continua sendo realizado com base no conceito de uma doença homogênea, com utilização de corticóides e broncodilatadores.

Apesar dos avanços obtidos com a identificação de diversos fenótipos, ainda permanece o desafio em relação ao entendimento dos fatores relacionados ao comportamento de uma parcela de pacientes, que evolui com doença agressiva e de difícil controle.

Existem expectativas promissoras de que o entendimento mais aprofundado de mecanismos moleculares e a identificação de genes suscetíveis resultem no desenvolvimento de novos

métodos diagnósticos que permitam correlação entre características clínicas, imunológicas e patológicas dos vários fenótipos.

Referencias Bibliográficas

- Dolan C, Fraher K, Bleecker E, Borish L, Chipps B, Hayden M, et al. Design and baseline characteristics of the epidemiology and natural history of asthma: Outcomes and Treatment Regimens (TENOR) study: a large cohort of patients with severe or difficult-to-treat asthma. *Ann Allergy Asthma Immunol.* 2004;92(1):32-9.
- Luskin A. What the asthma end points we know and love do and do not tell us. *J Allergy Clin Immunol.* 2005;115(4 Suppl):S539-45.
- The ENFUMOSA cross-sectional European multicentre study of the clinical phenotype of chronic severe asthma. European Network for Understanding Mechanisms of Severe Asthma. *Eur Respir J.* 2003;22(3):470-7.
- Cukier A C-PR, Fernandes FLA, Stelmach R. Fisiopatologia e padrões fenotípicos da asma de difícil controle. In: Stirbulov, editor. *Asma de difícil controle.* 2 Edição. Rio de Janeiro: Grupo Editorial Nacional, 2013 p-.
- Moore WC, Bleecker ER, Curran-Everett D, Erzurum SC, Ameredes BT, Bacharier L, et al. Characterization of the severe asthma phenotype by the National Heart, Lung, and Blood Institute's Severe Asthma Research Program. *J Allergy Clin Immunol.* 2007;119(2):405-13.
- Miranda C, Busacker A, Balzar S, Trudeau J, Wenzel S. Distinguishing severe asthma phenotypes: role of age at onset and eosinophilic inflammation. *J Allergy Clin Immunol.* 2004;113(1):101-8.
- Jenkins H, Cherniack R, Szeffler S, Covar R, Gelfand E, Spahn J. A comparison of the clinical characteristics of children and adults with severe asthma. *Chest.* 2003;124(4):1318-24.
- de Carvalho-Pinto RM, Cukier A, Angelini L, Antonangelo L, Mauad T, Dolhnikoff M, et al. Clinical characteristics and possible phenotypes of an adult severe asthma population. *Respir Med.* 2012;106(1):47-56.
- Shaw D, Berry M, Hargadon B, McKenna S, Shelley M, Green R, et al. Association between neutrophilic airway inflammation and airflow limitation in adults with asthma. *Chest.* 2007;132(6):1871-5.
- Bel E. Clinical phenotypes of asthma. *Curr Opin Pulm Med.* 2004;10(1):44-50.
- Ito K, Chung K, Adcock I. Update on glucocorticoid action and resistance. *J Allergy Clin Immunol.* 2006;117(3):522-43.
- Bacci E, Cianchetti S, Bartoli M, Dente F, Di Franco A, Vagaggini B, et al. Low sputum eosinophils predict the lack of response to beclomethasone in symptomatic asthmatic patients. *Chest.* 2006;129(3):565-72.
- Wenzel S. Asthma: defining of the persistent adult phenotypes. *Lancet.* 2006;368(9537):804-13.
- Benayoun L, Druilhe A, Dombret M, Aubier M, Pretolani M. Airway structural alterations selectively associated with severe asthma. *Am J Respir Crit Care Med.* 2003;167(10):1360-8.
- Pavord I, Pizzichini M, Pizzichini E, Hargreave F. The use of induced sputum to investigate airway inflammation. *Thorax.* 1997;52(6):498-501.
- Pizzichini E, Pizzichini M, Efthimiadis A, Evans S, Morris M, Squillace D, et al. Indices of airway inflammation in induced sputum: reproducibility and validity of cell and fluid-phase measurements. *Am J Respir Crit Care Med.* 1996;154(2 Pt 1):308-17.

17. Haldar P, Pavord I. Noneosinophilic asthma: a distinct clinical and pathologic phenotype. *J Allergy Clin Immunol*. 2007;119(5):1043-52; quiz 53-4.
18. Louis R, Lau LC, Bron AO, Roldaan AC, Radermecker M, Djukanović R. The relationship between airways inflammation and asthma severity. *Am J Respir Crit Care Med*. 2000;161(1):9-16.
19. Wenzel S, Schwartz L, Langmack E, Halliday J, Trudeau J, Gibbs R, et al. Evidence that severe asthma can be divided pathologically into two inflammatory subtypes with distinct physiologic and clinical characteristics. *Am J Respir Crit Care Med*. 1999;160(3):1001-8.
20. ten Brinke A, Zwinderman A, Sterk P, Rabe K, Bel E. "Refractory" eosinophilic airway inflammation in severe asthma: effect of parenteral corticosteroids. *Am J Respir Crit Care Med*. 2004;170(6):601-5.
21. Simpson J, Grissell T, Douwes J, Scott R, Boyle M, Gibson P. Innate immune activation in neutrophilic asthma and bronchiectasis. *Thorax*. 2007;62(3):211-8.
22. Jatakanon A, Lim S, Chung K, Barnes P. An inhaled steroid improves markers of airway inflammation in patients with mild asthma. *Eur Respir J*. 1998;12(5):1084-8.
23. Green R, Brightling C, Woltmann G, Parker D, Wardlaw A, Pavord I. Analysis of induced sputum in adults with asthma: identification of subgroup with isolated sputum neutrophilia and poor response to inhaled corticosteroids. *Thorax*. 2002;57(10):875-9.
24. Payne D, Adcock I, Wilson N, Oates T, Scallan M, Bush A. Relationship between exhaled nitric oxide and mucosal eosinophilic inflammation in children with difficult asthma, after treatment with oral prednisolone. *Am J Respir Crit Care Med*. 2001;164(8 Pt 1):1376-81.
25. Jatakanon A, Lim S, Kharitonov S, Chung K, Barnes P. Correlation between exhaled nitric oxide, sputum eosinophils, and methacholine responsiveness in patients with mild asthma. *Thorax*. 1998;53(2):91-5.
26. Smith A, Cowan J, Filsell S, McLachlan C, Monti-Sheehan G, Jackson P, et al. Diagnosing asthma: comparisons between exhaled nitric oxide measurements and conventional tests. *Am J Respir Crit Care Med*. 2004;169(4):473-8.
27. Smith A, Cowan J, Brassett K, Herbison G, Taylor D. Use of exhaled nitric oxide measurements to guide treatment in chronic asthma. *N Engl J Med*. 2005;352(21):2163-73.
28. ATS/ERS recommendations for standardized procedures for the online and offline measurement of exhaled lower respiratory nitric oxide and nasal nitric oxide, 2005. *Am J Respir Crit Care Med*. 2005;171(8):912-30.
29. Haldar P, Pavord I, Shaw D, Berry M, Thomas M, Brightling C, et al. Cluster analysis and clinical asthma phenotypes. *Am J Respir Crit Care Med*. 2008;178(3):218-24.
30. Dias-Junior SA, Stelmach R, Carvalho-Pinto RM, Reis M, Halpern A, Cukier A. Effects of weight reduction in obese people with severe asthma: Randomized controlled study. *Am J Respir Crit Care Med*. 2011, 183:A4315.

Regina Maria de Carvalho Pinto
regina.carvalho@incor.usp.br

Asma Ocupacional

Ana Carla Sousa de Araujo¹, Elcio Oliveira Vianna²

¹Médica pneumologista, mestrado e doutorado em Clínica Médica. Professora, UNAERP, Ribeirão Preto.

²Professor Associado, Faculdade de Medicina de Ribeirão Preto, USP.

Introdução

O ambiente de trabalho pode agravar ou pode induzir asma, levando à situação clínica denominada asma relacionada ao trabalho, que pode ser classificada em dois tipos: a asma agravada pelo trabalho e a asma ocupacional. Pacientes com asma agravada pelo trabalho tem história de asma prévia ao trabalho; enquanto, asma ocupacional se desenvolve como resultado direto da exposição no ambiente de trabalho.¹

A asma ocupacional é caracterizada por limitação variável do fluxo aéreo e/ou hiperreatividade brônquica associada à inflamação devido a causas e condições atribuídas ao ambiente ocupacional.² É dividida em asma ocupacional mediada por imunoglobulina E (IgE) após um período de latência, asma por agentes irritantes (com ou sem período de latência) que ocorre após exposições única ou múltiplas a níveis elevados de substâncias irritantes no trabalho e inclui a síndrome de disfunção das vias aéreas resultante de grande exposição ao fator causal e, por último, asma devido a um agente ocupacional específico com etiopatogenia desconhecida, não dependente de IgE.^{3,4}

A asma ocupacional causada por agente de sensibilização é a forma mais comum em séries de casos detectados por vigilância epidemiológica.⁵ Pode ser causada por sensibilizantes de peso molecular alto como material orgânico inalado: farinhas (padeiros), proteína animal (veterinários, agricultores), proteínas das plantas (trabalhadores de estufas, agricultores) ou esporos de fungos (edifícios de escritórios contaminados). Os sensibilizantes de baixo peso molecular incluem o diisocianato (usado em poliuretano que é o componente chave de uma grande variedade de produtos como tintas spray, espuma isolante e selantes), anidridos ácidos (compostos epóxi), amina e componentes acrílicos (colas e outros polímeros).⁵ Além dos acima mencionados, há mais de 300 sensibilizantes ocupacionais (a maioria composta por proteína sensibilizante de alto peso molecular e menos de 30 são agentes de baixo peso molecular ou reativos químicos) e novos agentes são relatados a cada ano.^{4,6} Apesar da facilidade diagnóstica em pacientes que trabalham em locais de exposição conhecida, a ausência de risco ocupacional não pode ser usada para excluir esta doença.⁵

A asma agravada pelo trabalho é caracterizada por piora da asma pré-existente (aumento da resistência das vias aéreas, do uso do broncodilatador ou da frequência e/ou gravidade dos sintomas da asma ou diminuição do VEF1 ou da dose de metacolina provocadora de queda de 20% do

VEF1 (PD₂₀) devido a causas e condições atribuídas ao ambiente ocupacional.³

A importância de se identificar a exposição laboral como causadora ou como desencadeante da asma se deve à prevalência e à história natural da asma ocupacional. Nós encontramos, em estudo no Brasil, prevalência de asma relacionada ao trabalho de aproximadamente 4% numa população de jovens de 23 a 25 anos que foi equivalente a 35% dos casos de asma desta coorte.⁷ Branco & Ildefonso estudaram a prevalência e duração dos benefícios auxílio-doença decorrentes de asma no Brasil em 2008 e concluíram que ser mulher, ter e" 40 anos, e trabalhar nos segmentos de esgoto, fabricação de produtos de madeira e de móveis aumentam a probabilidade de afastamento do trabalho por asma, que teve duração de 49 (28-87) dias dos benefícios auxílio-doença.⁸ Segundo o Consenso Americano de Asma Relacionada ao Trabalho, a prevalência desta doença é de até 15% de todos adultos asmáticos.⁹ A Associação Torácica Americana publicou recentemente que 21,5% dos trabalhadores com asma têm exacerbação relacionada ao trabalho e, revendo 12 publicações, concluiu que a prevalência de asma exacerbada pelo trabalho variou de 13% (análise que incluiu todos adultos com asma) a 58% (análise de trabalhadores adultos com asma), com mediana de 21%¹⁰. Esses números de prevalência estão dentro de uma grande variação de resultados de diferentes países.¹¹⁻¹⁴ A variação nas prevalências descritas se explica provavelmente por diferenças na definição de asma de cada autor, diferenças nos critérios para incluir indivíduos no estudo e diferenças inerentes às populações e fatores de risco. Independente destas variações, os valores de prevalência indicam a necessidade de se conhecer melhor os fatores de risco, de se identificar os casos e de interferir na história natural da doença.

História natural

O período de latência entre o início da exposição e o início dos sintomas é variável. A maioria dos indivíduos com asma ocupacional com latência não se recupera totalmente, mesmo após vários anos de afastamento do agente causal. Ou seja, desenvolvem incapacidade permanente. Exposição persistente aos agentes ofensores resulta em aumento do uso de medicação, hospitalização mais freqüente, piora da qualidade de vida, desequilíbrio permanente e, em alguns casos, morte por asma. Mais da metade dos pacientes com asma ocupacional apresenta

sintomas persistentes e respostas aumentadas e persistentes das vias aéreas, mesmo depois de vários anos sem exposição¹⁵.

Mapp et al.¹⁶ e Lemiere et al.¹⁷, em estudos retrospectivos, tem demonstrado sintomas de asma permanentes, limitação ao fluxo aéreo e hiperreatividade brônquica em trabalhadores removidos da exposição. A hiperreatividade brônquica persistente está associada com a inflamação da via aérea que pode perpetuar-se. A duração dos sintomas, a gravidade da asma no período do diagnóstico, a duração total da exposição e a duração da exposição após o aparecimento dos sintomas são determinantes importantes para o prognóstico¹⁸. A remoção da exposição é o melhor tratamento e, em alguns casos, é curativa. Entretanto, o prognóstico é pior naqueles submetidos à exposição por mais tempo, naqueles cuja duração dos sintomas foi mais longa e naqueles com a doença mais grave na época do diagnóstico inicial.

Infelizmente, muitos indivíduos afetados permanecem sem diagnóstico, uma vez que o diagnóstico da asma ocupacional continua sendo um dos mais difíceis na pneumologia. A suspeita precoce é importante por causa da recuperação que ocorre quando trabalhadores afetados são removidos da exposição nos primeiros 12 meses de sintomas.

Diagnóstico de asma relacionada ao trabalho

Os sintomas da asma relacionada ao trabalho não são distintos de outras formas de asma, uma doença com exacerbações e remissões. Todavia, mudanças na intensidade ou gravidade ocorrem na asma relacionada ao trabalho. Sintomas iniciais são, às vezes, aqueles de doenças de vias aéreas superiores, incluindo rinorréia, congestão nasal, espirro ou rouquidão. Os principais sintomas incluem tosse, desconforto torácico, sibilos e dispnéia. Alguns indivíduos podem apresentar tosse como único sintoma. O despertar noturno é outro sintoma precoce e comum. A relação temporal entre exposição e resposta varia e pode refletir a gravidade da asma. Alguns indivíduos desenvolvem sintomas e obstrução brônquica em 6, 12, ou até 24 horas depois da exposição. A melhora dos sintomas durante os fins de semana e a piora quando retorna ao trabalho sugerem, num determinado paciente, a relação entre asma e ambiente de trabalho. É importante ressaltar que a existência de história de asma na infância ou asma pré-existente não exclui a possibilidade de a asma ser consequência de exposição em determinado ambiente de trabalho.

O diagnóstico de asma relacionada ao trabalho inclui o diagnóstico de asma e da relação desta doença com o trabalho. O diagnóstico deve ser considerado em todo caso de asma com início ou piora dos sintomas respiratórios na fase adulta.

Dessa forma, a história ocupacional se apresenta como uma peça essencial^{19,20}, porém, pode ser associada a outros métodos diagnósticos, para vencer um desafio: auxiliar a reconhecer o nexo entre o trabalho e o adoecimento.

Apesar de a história detalhada ser a melhor forma de

abordar individualmente o paciente na busca do diagnóstico, dados relevantes podem ser obtidos por instrumentos de triagem (“*screening*”), por exemplo, por questionários auto-administrados. Algumas questões têm sido propostas e geralmente utilizadas durante a investigação clínica de asma relacionada ao trabalho e sua utilidade em se tratando da associação com a presença ou ausência dessa doença também tem sido estudada.

Segundo o consenso de asma relacionada ao trabalho de 2008⁹, as principais questões para determinar relação da asma com o trabalho são:

1- Houve mudança no processo de trabalho no período que precedeu os sintomas?

2- Houve uma exposição no trabalho não habitual 24 horas antes do início dos sintomas? Resposta positiva sugere asma por agente irritante.

3- Os sintomas de asma diferem nas horas que está afastado do trabalho como nos finais de semana ou férias?

4- Tem sintomas de rinite ou conjuntivite alérgica que pioram com o trabalho? Resposta positiva sugere agente sensibilizador específico no trabalho.

5- Há colegas de trabalhos acometidos pelos mesmos sintomas?

Resposta negativa em todas as questões sugere baixa probabilidade de asma relacionada ao trabalho. Uma ou mais respostas positivas não é suficiente para diagnosticar, mas indica uma investigação mais aprofundada⁹.

A realização de exames laboratoriais é o passo seguinte para confirmação do diagnóstico e deve ser feito preferencialmente em semanas de trabalho. A consideração desta razão temporal se faz pela possibilidade destes testes serem normais mesmo na asma relacionada ao trabalho, no caso da remoção da exposição relevante⁵. A medida seriada de pico de fluxo, o teste de broncoprovocação específica (quando possível) e o teste de broncoprovocação inespecífica, utilizando um agente broncoconstrictor inespecífico (ex. metacolina), com realização de medidas seriadas no trabalho e em férias, são recomendados para o diagnóstico.

Avaliação funcional - pico de fluxo seriado

O diagnóstico de asma ocupacional pode geralmente ser feito com dados da história sobre a relação entre sintomas e exposições ocupacionais. Medidas funcionais têm como objetivo confirmar o diagnóstico clínico.

As vantagens do pico de fluxo, considerado o melhor método validado para o diagnóstico de asma relacionada ao trabalho²¹, são facilidade de acesso por ser portátil e de menor custo e possibilidade de medidas no local de trabalho, tornando a avaliação mais realística. A sensibilidade e especificidade das medidas de pico de fluxo podem ser altas, por exemplo, de 43 a 80% e de 67 a 85%, respectivamente⁹.

Os pacientes necessitam de orientações detalhadas e repetidas. Além disso, nos primeiros dias, pode haver um efeito do aprendizado e esses valores devem ser empregados

com cautela ou desprezados. São medidas dependentes de esforço e, portanto o estímulo e orientação devem ser repetidos com consultas frequentes ou telefonemas, por exemplo. Um mínimo de 4 medidas diárias é recomendado. Devem ser espaçadas ao longo do dia enquanto o paciente está acordado, em período de trabalho e nos mesmos horários em período de férias. Um período prolongado de medidas é importante porque pode levar vários dias ou mais para que as exposições no trabalho tenham efeito sobre o pico de fluxo ou para que ocorra a recuperação no período de férias. O mínimo considerado capaz de detectar as mudanças é de 3 semanas trabalhando e 3 semanas afastado.³ A ausência de uma relação clara entre mudanças do pico de fluxo e trabalho não exclui asma relacionado ao trabalho. O melhor momento para se empregar esse protocolo de avaliação é quando o paciente está estável da asma, portanto a medicação deve ser ajustada ou mantida constante semanas antes de se iniciar as medidas. Não há uma técnica universalmente aceita para avaliar os resultados da medida seriada de pico de fluxo expiratório. Geralmente, os resultados são analisados sob a forma de gráficos visualmente interpretados para se determinar diferenças entre os 2 períodos, trabalho e férias.²²⁻²⁵

Os padrões comumente observados que permitem a confirmação diagnóstica são: piora durante os dias de trabalho sem piora durante a semana de trabalho e sem piora (ou com melhora) nos dias de afastamento ou fim de semana; piora durante a jornada de trabalho com piora da medida basal durante a semana de trabalho ou durante sucessivas semanas de trabalho; quedas intermitentes durante a semana de trabalho que não ocorrem durante afastamento. A análise da variabilidade circadiana também pode ser calculada e comparada.²⁶ Um método mais sofisticado de análise se baseia em programa de computador comercialmente disponível que realiza a representação gráfica e cálculos estatísticos (OASYS-2; OASYS Research Group, Midland Thoracic Society; Birmingham, UK).^{27,28}

Avaliação funcional - broncoprovocação inespecífica

O teste de broncoprovocação com agente inespecífico, por exemplo, metacolina ou histamina, realizado no período de trabalho e comparado com teste realizado no final de um período de afastamento pode fornecer evidência adicional para confirmar o diagnóstico de asma relacionada ao trabalho.^{29,30} Essa medida também tem valor para definir o diagnóstico de asma, ou descartá-lo em casos onde os sintomas respiratórios estão presentes, mas não são típicos e podem decorrer de outras etiologias. Durante afastamento, um aumento de pelo menos uma concentração de metacolina necessária para causar queda de 20% do VEF₁ comparada com o período de trabalho é indicativo de asma ocupacional⁵. Contudo, medidas de VEF₁ e broncoprovocação não específica antes e após 2 semanas de afastamento do trabalho são menos sensíveis e específicas que as medidas seriadas

do pico de fluxo.³ Outra revisão sobre asma ocupacional publicada neste periódico ilustrou curvas compatíveis com o diagnóstico.³¹

Avaliação funcional - broncoprovocação específica

Jack Pepys, entre 1960 e 1980, descreveu numerosos casos de asma ocupacional e implementou diversos testes diagnósticos como a medida de função pulmonar, testes imunológicos e teste de broncoprovocação. Pepys foi o primeiro a sugerir provocação com agente ocupacional em pacientes com suspeita de asma.³²

A broncoprovocação específica é um procedimento no qual o paciente é exposto ao agente suspeito de causar ou agravar a asma. A exposição durante o teste é realizada de forma controlada e segura e se tem como objetivo demonstrar a relação direta entre a exposição e a resposta asmática. É considerado o melhor método para confirmação de causa específica de asma ocupacional, quando as medidas no local do trabalho ou medidas específicas de IgE não estão disponíveis, como no caso de muitos agentes de baixo peso molecular, contudo podem ocorrer falso-negativos.^{3,33} Embora, seja um teste útil para o diagnóstico e para estudos científicos da asma ocupacional, requer laboratórios especializados disponíveis em poucos centros.

Manejo da asma relacionada ao trabalho

Os poucos estudos que compararam o resultado da função pulmonar em trabalhadores que mantiveram a exposição ocupacional mostraram declínio do VEF₁ e aumento da hiperreatividade brônquica comparados aos trabalhadores que cessaram a exposição.³⁴⁻³⁶ O afastamento completo da exposição ao agente causal resulta em diminuição significativa da gravidade da asma e despesas com saúde, mas também pode reduzir o salário pela suspensão da atividade laboral.³⁷

Em recente revisão sobre a melhor opção de manejo da asma ocupacional, Olivier Vandenplas e col. ressaltaram que¹ a exposição persistente ao agente causal resulta em piora da asma quando comparado ao afastamento completo deste;² que não há evidência suficiente para determinar se o tratamento farmacológico pode alterar o curso da asma em indivíduos que continuam com a exposição;³ que a retirada da exposição leva a recuperação da asma em menos de um terço dos trabalhadores afetados;⁴ que a redução da exposição parece ser menos benéfica que a remoção total; e,⁵ que o equipamento respiratório de proteção pessoal não fornece proteção completa.³⁸

Conclusão

Do ponto de vista do médico pneumologista, a asma ocupacional é uma oportunidade de cura para asma e de prevenção de complicações por meio da detecção e ação precoces. A detecção na rotina médica deve se apoiar na suspeita frente a qualquer caso de asma iniciada em adultos,

na anamnese dirigida para a relação sintomas-trabalho e, finalmente, nos exames funcionais. A educação em asma é passo fundamental no tratamento, pois os casos detectados de asma ocupacional podem relutar em reduzir a exposição no ambiente de trabalho.

Referências Bibliográficas

1. Chan-Yeung M. Assessment of asthma in the workplace. ACCP Consensus Statement. *Chest* 1995; 108:1084-117.
2. Bernstein IL, Chan-Yeung M, Malo JL, et al. Asthma in the workplace and related conditions. 3rd Edn. New York, Taylor & Francis, 2006:825-826.
3. Baur X, Sigsgaard T, Aasen TB, Burge PS, Heederik D, Henneberger P, Maestrelli P, Rooyackers J, Schlänsen V, Vandenplas O, Wilken D on behalf of the ERS Task Force on the Management of Work-related Asthma. Guidelines of the management of work-related asthma. *Eur Respir J* 2012; 39:529-545.
4. Smith AM, The epidemiology of work-related asthma. *Imunol Allergy Clin N Am* 2011; 31:663-675.
5. Tarlo SM, Liss GM, Blanc PD. How to diagnose and treat work-related asthma. Key messages for clinical practice from the American College. *Polskie Archiwum Medycyny Wewnętrznej* 2009; 119 (10):660-665.
6. Malo JL, Chan-Yeung M. Agents causing occupational asthma with key references. In: Bernstein IL, Chan-Yeung M, Malo JL, et al. Asthma in the workplace and related conditions. 3rd Edn. New York, Taylor & Francis, 2006:825-826.
7. Caldeira RD, Bettiol H, Barbieri MA, Terra-Filho J, Garcia CA, Vianna EO. Prevalence and risk factors for work related asthma in young adults. *Occup Environ Med* 2006; 63:694-699.
8. Barbosa-Branco A, Ildefonso SAG. Prevalência e duração dos benefícios auxílio-doença decorrentes de asma no Brasil em 2008. *J Bras Pneumol*. 2012; 38(5):550-558.
9. Tarlo SM, Balmes J, Balkissoon R, et al. Diagnosis and Management of Work-Related Asthma: ACCP Consensus Statement. *Chest* 2008; 134:1S-41S.
10. Henneberger PH, Redlich CA, Callahan DB, Harber P, Lemiere C, Martin J et al. An official American Thoracic Society statement: work-exacerbated asthma. *Am J Respir Crit Care Med* 2011; 184:368-378.
11. Meredith SK, Taylor VM, McDonald JC. Occupational respiratory disease in the United Kingdom 1989: a report to the British Thoracic Society and the Society of Occupational Medicine by SWORD project group. *Br J Ind Med* 1991; 48:292-8.
12. Milton DK, Solomon GM, Rosiello RA, et al. Risk and incidence of asthma attributable to occupational exposure among HMO members. *Am J Ind Med* 1998; 33:1-10.
13. Blanc P. Occupational asthma in national disability survey. *Chest* 1987; 92:613-17.
14. Reijula K, Haahtela T, Klaukka T, et al. Incidence of occupational asthma and persistent asthma in young adults has increased in Finland. *Chest* 1996; 110:56-61.
15. Chan-Yeung M, Malo JL. Natural history of occupational asthma. In: Bernstein IL, Chan-Yeung M, Malo JL Bernstein DI, editors. Asthma in the workplace. 2nd Ed. New York: Marcel Dekker; 1999. p. 129-143.
16. Mapp CE, Chiesura-Corona P, Fabbri LM, et al. Persistent asthma due to isocyanates: a follow-up study of subjects with occupational asthma due to toluene diisocyanate. *Am Rev Respir Dis* 1988; 137:1326-1329.
17. Lemiere C, Cartier A, Dolovich J, et al. Outcome of specific bronchial responsiveness to occupational agents after removal from exposure. *Am J Respir Crit Care Med* 1996; 154:329-333.
18. Siracusa A, Kennedy SM, Bybuncio A, Lin FJ, Marabini A, Chan-Yeung M. Prevalence and predictors of asthma in working groups in British Columbia. *Am J Ind Med* 1995; 28:411-423.
19. Bernstein DI. Clinical Assessment and Management of Occupational Asthma. In: Bernstein IL, Chan-Yeung M, Malo JL Bernstein DI, editors. Asthma in the workplace. 2nd Ed. New York: Marcel Dekker; 1999. p. 145-157.
20. Pereira MRG, editor. História ocupacional. Ed. LTr Editora; 2005. p. 27-34.
21. Moore VC, Jaakkola M, Burge P. A Systematic review of serial peak expiratory flow measurements in the diagnosis of occupational asthma. *Ann Respir Med* 2010; 1:31-44.
22. Miller MR, Dickinson SA, Hitchings DJ. The accuracy of portable peak flow meters. *Thorax* 1992; 47:904-909.
23. Malo JL, Cote J, Cartier A, et al. How many times per day should peak expiratory flow rates be assessed when investigating occupational asthma? *Thorax* 1993; 48:1211-1217.
24. Cote J, Kennedy S, Chan-Yeung M. Sensitivity and specificity of PC20 and peak expiratory flow rate in cedar asthma. *J Allergy Clin Immunol* 1990; 85:592-598.
25. Burge PS. Single and serial measurements of lung function in the diagnosis of occupational asthma. *Eur J Respir Dis Suppl* 1982; 123:47-59.
26. Liss GM, Tarlo SM. Peak expiratory flow rates in possible occupational asthma. *Chest* 1991; 100:63-69.
27. Burge PS, Pantin CF, Newton DT, et al. Development of an expert system for the interpretation of serial peak expiratory flow measurements in the diagnosis of occupational asthma. Midlands Thoracic Society Research Group. *Occup Environ Med*. 1999; 56:758-764.
28. Baldwin DR, Gannon P, Bright P, et al. Interpretation of occupational peak flow records: level of agreement between expert clinicians and Oasys-2. *Thorax* 2002; 57:860-864.
29. Chan-Yeung M, Malo JL, Tarlo SM, et al. Proceedings of the first Jack Pepys Occupational Asthma Symposium. *Am J Respir Crit Care Med* 2003; 167:450-471.
30. Crapo RO, Casaburi R, Coates AL, et al. Guidelines for methacholine and exercise challenge testing-1999: this official statement of the American Thoracic Society was adopted by the ATS Board of Directors, July 1999. *Am J Respir Crit Care Med* 2000; 161:309-329.
31. Viana EO. Asma ocupacional. *Pneumologia Paulista* 2010; 23:43-46.
32. Pepys J, Bernstein IL. Historical aspects of occupational asthma. In: Bernstein IL, Chan-Yeung M, Malo JL Bernstein DI, editors. Asthma in the workplace. 2nd Ed. New York: Marcel Dekker; 1999. p. 5-27.
33. Rioux JP, Malo JL, L'Archeveque J, et al. Workplace-specific challenges as a contribution to the diagnosis of occupational asthma. *Eur Respir J* 2008; 32:997-1003.
34. Chan-Yeung M, Maclean L, Paggiaro PL. Follow-up study up of 232 patients with occupational asthma caused by western red cedar (*Thuja plicata*). *J Allergy Clin Immunol* 1987; 79:792-796.
35. Gannon PF, Weir DC, Robertson AS, et al. Health, employment and financial outcomes in workers with occupational asthma. *Br J Ind Med* 1993; 50:491-496.
36. Valentino M, Rapisarda V. Evoluzione dell' asma da isocianati in rapporto alla cessazione dell' esposizione: studio longitudinale su 50 soggetti. *G Ital Med Lav Ergon* 2002; 24:26-31.
37. Moscato G, Dellabianca A, Perfetti L et al. Occupational asthma: a longitudinal study on the clinical and socioeconomic outcome after diagnosis. *Chest* 1999; 115: 249-256.

Prof. Elcio O. Vianna
evianna@fmrp.usp.br

Avaliação pré-operatória em pacientes com asma

Danielle Cristine Campos Bedin¹, Laura Deltreggia², Sonia Maria Faresin³

¹Médica Residente da Disciplina de Pneumologia da EPM/Unifesp

²Médica Residente da Disciplina de Pneumologia da EPM/Unifesp

³Doutora em Medicina Interna pela Disciplina de Pneumologia da Unifesp. Coordenadora do ambulatório de avaliação pré-operatória da Disciplina de Pneumologia da Unifesp. Professora Afiliada da Disciplina de Pneumologia da Unifesp

Introdução

A prevalência média de Asma no Brasil é de 20% (ISAAC) o que faz com que muitos candidatos à cirurgia sejam portadores de Asma.¹

Segundo as diretrizes do American College of Physicians² asma não é fator de risco para a ocorrência de complicação pulmonar pós-operatória (CPP), porém, tal resultado baseou-se em quatro estudos, sendo somente dois prospectivos.^{3,4,5,6}

A inclusão de poucos estudos deveu-se não apenas ao número limitado dos mesmos, mas às dificuldades metodológicas como falta de definição dos critérios para diagnóstico de asma, falta de estratificação da gravidade da doença, inclusão apenas de doentes graves ou de procedimentos cirúrgicos de maior porte, e a falta de consenso entre os autores sobre o que considerar como CPP.

Faltam, também, estudos com boa evidência científica que definam marcadores clínicos ou laboratoriais capazes de selecionar os asmáticos de maior risco e que indiquem estratégias de tratamento perioperatório.

Sem dúvida nenhuma o resultado final da diretriz do American College of Physicians, baseou-se quase que integralmente nos estudos multicêntricos de Arozullah e col. Ambos devem ter incluído um número expressivo de asmáticos a julgar pela alta incidência, de 10 a 20%, de asma no EUA e pelo grande número de doentes incluídos nos mesmos. Entretanto, em nenhum momento foi descrito se os asmáticos que fizeram parte do estudo se encontravam com a doença controlada ou não.^{6,7}

Portanto, embora, na diretriz do American College of Physicians² asma não seja considerada um fator de risco para CPP o doente asmático, candidato a um procedimento operatório eletivo, deverá estar na sua melhor condição clínica e funcional, mesmo que para atingir este objetivo tenhamos que ser agressivos do ponto de vista de prescrição medicamentosa.^{1,8}

Pacientes asmáticos quando não controlados e tabagistas podem apresentar sérias complicações tanto no período intra-operatório quanto no pós-operatório. Entre elas, broncoespasmo é a complicação com maior mortalidade. Dessa maneira, a avaliação deve determinar se há qualquer disfunção respiratória significativa, avaliar a terapêutica

medicamentosa empregada, permitir o planejamento da anestesia mais adequada ao paciente, reduzindo assim complicações e tempo de hospitalização.

Não se pode esquecer que o broncoespasmo intra-operatório deve ser encarado como uma complicação com potencial risco para a vida, quer em doentes asmáticos ou não asmáticos.^{10,11,12} Além dos asmáticos qualquer doente portador de hiperresponsividade brônquica apresenta maior probabilidade de desenvolvê-lo. Este grupo inclui portadores de atopia, rinite alérgica, bronquite crônica tabagística, bronquiectasias e doentes sem doença pulmonar crônica, mas que apresentaram quadro de infecção de vias aéreas superior ou inferior no último mês.

Infelizmente a maioria dos consensos e diretrizes, apesar de reconhecer o broncoespasmo perioperatório como uma complicação potencialmente grave, dedicam apenas poucas linhas para a avaliação pré-operatória de portadores de asma.

Avaliação pré-operatória

Os objetivos da avaliação pré-operatória de um asmático são: determinar se existe disfunção respiratória clinicamente significativa e se existir, quantificá-la; avaliar a efetividade da terapêutica medicamentosa e planejar a anestesia mais adequada para aquele doente, naquela situação clínica.¹³

A anestesia geral, em especial a intubação traqueal pode ser considerada um gatilho a mais para a exacerbação da asma e como tal trará maiores alterações nos asmáticos sem controle adequado da doença.

Quando o paciente for candidato à uma cirurgia eletiva, sua avaliação será realizada uma semana antes do ato cirúrgico. A história e exame físico devem ser realizados de forma objetiva, usando-se o Teste de Controle da Asma (Asthma Control Test - ACT) (Figura 1) para avaliar o nível de controle da doença. Lembrar que pelo ACT a obtenção de menos de 20 pontos indica asma fora de controle, 20 a 24 pontos indica asma bem controlada e 25 pontos indica controle total. Portanto, o ideal seria alcançar os 25 pontos e para tanto pode ser necessário mais medicação e por prazo maior que uma semana.¹⁴

Warner et al demonstraram que a prevenção de eventos

1. Durante as últimas 4 semanas , com que frequência sua asma impediu você de fazer coisas no trabalho, na escola ou em casa?

- 1 - O tempo todo
- 2 - Quase o tempo todo
- 3 - Algumas vezes
- 4 - De vez em quando
- 5 - Nunca

2. Durante as últimas 4 semanas , com que frequência você teve falta de ar?

- 1 - Mais de uma vez por dia
- 2 - Uma vez por dia
- 3 - 3 a 6 vezes por semana
- 4 - Uma ou duas vezes por semana
- 5 - Nuca

3. Durante as últimas 4 semanas, com que frequência seus sintomas de asma acordaram você durante a noite ou de manhã mais cedo do que de costume?

- 1 - 4 ou mais noites por semana
- 2 - 2 ou 3 noites por semana
- 3 - Uma vez por semana
- 4 - Uma ou duas vezes
- 5 - Nunca

4. Durante as últimas 4 semanas , com que frequência você usou sua medicação de alívio como o inalador ou seu nebulizador?

- 1 - 3 ou mais vezes por dia
- 2 - 1 ou 2 vezes por dia
- 3 - 2 ou 3 vezes por semana
- 4 - Uma vez por semana ou menos
- 5 - Nunca

5. Como você avaliaria o controle da sua asma durante as últimas 4 semanas ?

- 1 - Não controlada
- 2 - Mal controlada
- 3 - Um pouco controlada
- 4 - Bem controlada
- 5 - Totalmente controlada

Fig 1: *Teste de Controle da Asma.*

intra-operatórios e pós-operatórios podem estar associados com o recente aumento das medicações utilizadas, dos sintomas respiratórios, assim como com a necessidade de visitar o pronto socorro devido uma exacerbação.⁵

Tirumalasetty & Grammer consideram importante reunir os elementos da história clínica que estão apresentados no quadro 1.¹⁵ Para ter uma idéia da existência de hiperreatividade brônquica é importante saber quanto o doente suporta exposição ao ar frio, poeira, inalantes incluindo a fumaça de cigarro e se houve infecção de vias aéreas nas últimas quatro semanas. É importante, também, saber se ele já foi submetido anteriormente à anestesia geral com intubação orotraqueal e se houve alguma intercorrência respiratória por este motivo.¹⁵

Nos pacientes com asma controlada e que serão submetidos a procedimentos operatórios de pequeno a moderado porte a análise do pico de fluxo expiratório será

suficiente. Entretanto, a espirometria pode ser necessária em pacientes pouco controlados ou pouco perceptivos aos sintomas e será sempre solicitada para os candidatos à ressecção pulmonar. A avaliação espirométrica mostra que pacientes asmáticos com VEF1 ou CVF abaixo de 70% do previsto, relação VEF1/CVF abaixo de 0,65 do previsto ou com VEF1 menor que 80% do previsto e com variação significativa ao broncodilatador, acima de 15%, são considerados fortes candidatos a desenvolver CPP no perioperatório.¹⁶

Exames de imagem como o radiograma de tórax raramente são necessários, sendo indicados quando o asmático apresenta outras complicações, tais como pneumonia ou insuficiência cardíaca.¹⁷

O eletrocardiograma em pacientes asmáticos pode evidenciar bloqueio de ramo direito, aumento do átrio direito e batimentos ventriculares ectópicos, em decorrência da

Quadro 1. Perguntas direcionadas para avaliação pré-operatória de um doente asmático¹⁷.

Avaliação do controle da asma e terapêutica utilizada
1. Qual a frequência de uso do B-agonista de curta duração por semana?
2. Usa ou usou regularmente corticoide inalatório?
3. Apresentou exacerbação recente da asma?
4. Na última exacerbação, necessitou procurar atendimento médico?
5. Qual a última vez que precisou tomar corticoide oral?

Avaliação da história da asma e fatores complicadores da doença
1. Apresentou infecção recente do trato respiratório superior ou sinusite?
2. Apresentou recentemente pneumonia? Foi documentada com radiograma de tórax?
3. Tem história de intubação ou admissão em UTI por exacerbação de asma?
4. Tem história de complicações pulmonares em cirurgia anterior?
5. Tem história de uso prolongado de corticoide oral ou a asma é corticodependente?

hipoxemia associada a anormalidades cardíacas previamente existentes, podendo melhorar quando controlado os sintomas.¹⁷

Resumindo, o radiograma de tórax e o ECG são exames cuja indicação está relacionada ao porte do procedimento operatório, a idade do doente e a presença de outras comorbidades e não devido à asma em si.¹³

A preparação para a cirurgia deve ser individualizada, levando em consideração os episódios de exacerbação de cada paciente, como pode ser visto na figura 2.

Manejo pré-operatório

O objetivo do manejo pré e pós-operatório desses pacientes é controlar a inflamação das vias aéreas e reduzir os sintomas, reduzindo assim exacerbações. A figura 3 resume as etapas propostas a serem seguidas para manejo e controle da asma. A IV Diretriz Brasileira para manejo da asma mostra a possível conduta medicamentosa para controle da asma de acordo com a sua gravidade (figura 4).¹

Os anestésicos e risco de broncoespasmo

Os fármacos anestésicos a serem utilizados, bem como a forma de aplicação devem ser avaliados no período pré-operatório na tentativa de minimizar a ocorrência de broncoespasmo no período perioperatório. A ocorrência desta complicação pode na melhor das hipóteses impedir o andamento do procedimento e quando for de difícil manejo pode levar a sérios danos, incluindo lesões cerebrais.¹⁸

Drogas que provoquem narcose devem ser evitadas por levar a depressão respiratória. Antagonistas dos receptores H1 (como é o caso da prometazina) podem ser úteis como pré-medicação, uma vez que tem efeito sedativo e protetor. Os antagonistas dos receptores H2, entretanto, como é o caso da cimetidina, devem ser evitados.

Agentes inalatórios halogenados (como é o caso do halotano e do isoflurano) são eficazes em prevenir e reverter a broncoespasmo, relaxando diretamente a musculatura lisa das vias aéreas e inibindo a liberação de mediadores broncoconstritores. Uma vez que estes agentes podem ter arritmias ventriculares como efeitos colaterais principais, devem ser utilizados de forma criteriosa.

A ketamina mostrou-se benéfica na indução anestésica de asmáticos que requerem intubação orotraqueal rápida,

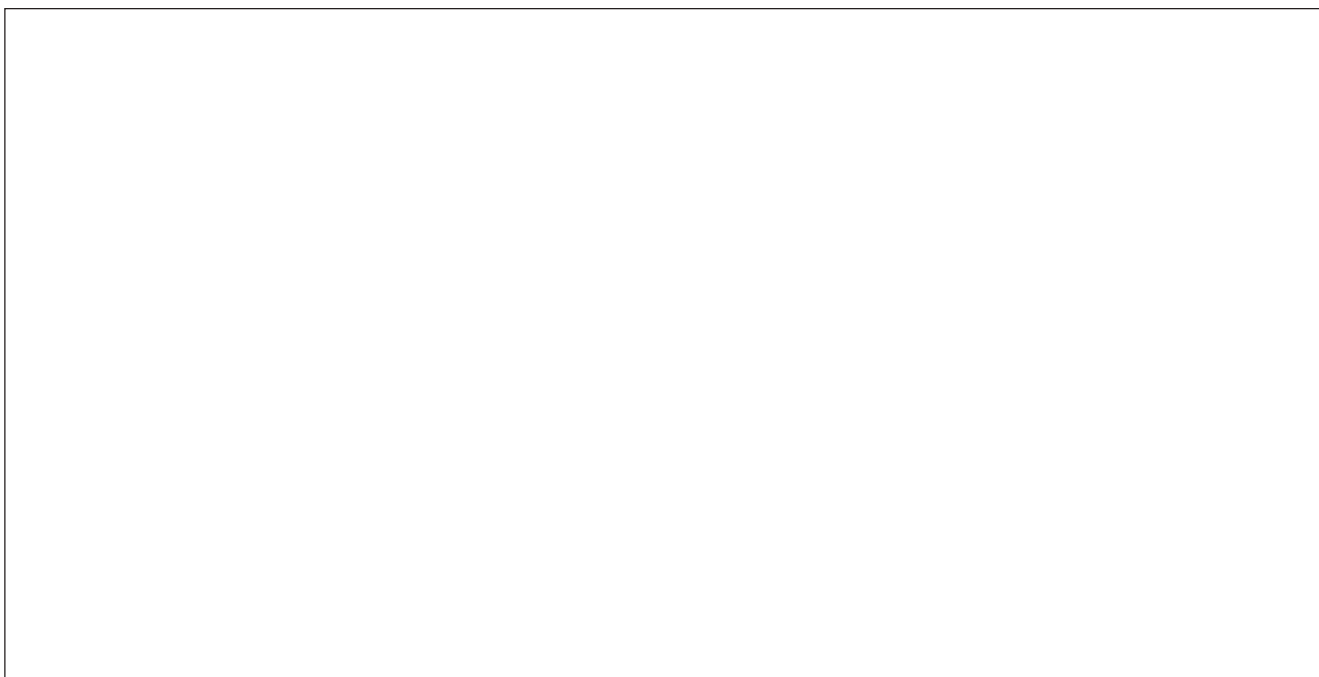


Fig. 2: Importância do controle da asma em reduzir complicações em pacientes submetidos à anestesia geral

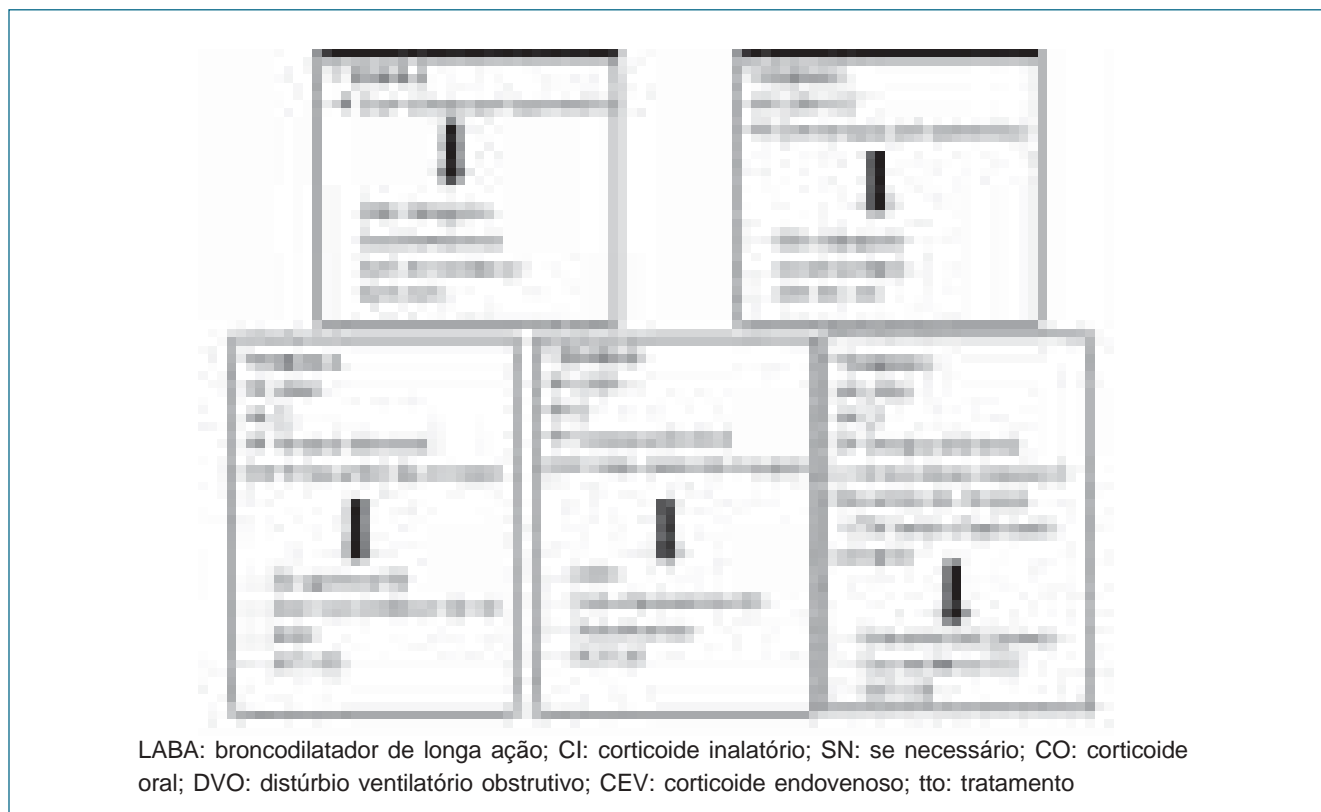


Fig 3: Etapas para controle da asma

ASMA	5 a 7 dias antes cirurgia	24 horas antes da cirurgia
Controlada	B2 inalatório se necessário	100 mg de HDC IV de 8/8hs, se recebeu CO nos últimos 6 meses
Parcialmente controlada	400 mcg de DPB/ dia	100 mg de HDC IV de 8/8hs
Não controlada	30 a 40 mg de Prednisona/dia	100 mg de HDC IV de 8/8hs
Não controlada em uso CO	Dobrar a dose do CO	100 mg de HDC IV de 8/8hs

HDC – hidrocortisona; CO – corticoide oral; DPB – dipropionato de beclometasona

Fig 4. Conduta medicamentosa pré-operatória segundo a gravidade da asma

porém o propofol é atualmente considerado a droga de escolha nesta situação.

Gestantes asmáticas e candidatas a procedimentos cirúrgicos gerais são mais propensas a situações graves. Levando em consideração especificamente o parto, deve-se tentar evitar a anestesia geral, e o plano anestésico deve incluir a prevenção do broncoespasmo e da atonia uterina na mãe, além da possível depressão cardio-respiratória que pode ser observada no feto.

O senso comum sugere que em asmáticos a anestesia regional deveria ser preferível para evitar instrumentação da via aérea ou poderia ser avaliado o uso da máscara laríngea^{19,20}. Entretanto, se a entubação traqueal estiver programada, todo asmático quer em procedimentos eletivos ou não deverá receber inalação com broncodilatador imediatamente antes do procedimento. A utilização de brometo de ipratrópio é interessante, pois o reflexo de broncoconstrição é mediado pelo parassimpático²¹, ao passo que a utilização de beta2-agonista atenua o reflexo depois de instalado.^{22,23,24}

Os mesmos cuidados devem ser recomendados para asmáticos que serão submetidos a broncoscopia.^{25,26}

Conclusões

Asma é uma condição médica comum e a avaliação do portador de asma, candidato a um procedimento operatório, inclui vários aspectos importantes como seu estado clínico-funcional, o tratamento utilizado, o risco de complicações e eventos adversos. Entretanto, a asma controlada não é fator de risco para complicações pulmonares perioperatórias.

Broncoespasmo é complicação perioperatória de baixa incidência, mas que pode determinar dano cerebral irreversível ou morte. Sua ocorrência é maior em portadores de hiperresponsividade brônquica e transmitir esta informação ao anestesista é fundamental.

Utilizar estratégias perioperatórias de reconhecida eficácia na diminuição da sua ocorrência é conduta indispensável e faz parte da atuação do pneumologista, sendo que estas estratégias incluem prescrição de corticoide dias antes do

procedimento e broncodilatadores imediatamente antes do mesmo.

Referências Bibliográficas

1. IV Diretrizes Brasileiras para o manejo da Asma. *J Bras Pneumol* 2006; 32(Supl 7):S447-74.
2. Qaseem A, Snow V, Fitterman N, Hornbake R, Lawrence VA, Smetana GW, Weiss K, Owens DK. Risk assessment for and strategies to reduce perioperative pulmonary complications for patients undergoing noncardiothoracic surgery: a guideline from the American College of Physicians. *Ann Intern Med* 2006; 144:575-80.
3. Pien LC, Grammer LC, Patterson R. Minimal complications in a surgical population with severe asthma receiving prophylactic corticosteroids. *J All Clin Immunol* 1988; 82:696-700.
4. Kalabin CS, Yarnold PR, Grammer LC. Low complication rate of corticosteroid-treated asthmatics undergoing surgical procedures. *Arch Intern Med* 1995; 155:1379-84.
5. Warner DO, Warner MA, Barnes RD, Offord KP, Schroeder DR, Gray DT, Yunginger JW. Perioperative respiratory complications in patients with asthma. *Anesthesiology* 1996; 85(3):460-7.
6. Arozullah AM, Daley J, Henderson WG, Khuri SF. Multifactorial risk index for predicting postoperative respiratory failure in men after major noncardiac surgery. The national veterans administration surgical quality improvement program. *Ann Surg* 2000; 232:242-53.
7. Arozullah AM, Khuri SF, Henderson WG, Daley J. Development and validation of a multifactorial risk index for predicting postoperative pneumonia after major noncardiac surgery. *Ann Intern Med* 2001; 135:847-57.
8. III Consenso Brasileiro no manejo da asma. *J Pneumol* 2002; 28(1):S22.
9. Bishop MJ, Cheney FW. Anesthesia for patients with asthma. *Anesthesiology* 1996; 85(3):455-6.
10. Brandus V, Joffe S, Benoit C, Wolff W. Bronchial spasm during general anesthesia. *Can Anaesth Soc J* 1970; 17:269-74.
11. Keenan RL, Boyan CP. Cardiac arrest due to anesthesia. *JAMA* 1985; 253:2373.
12. Pizov R, Brown RH, Weiss YS, Baranov D, Hennes H, Baker S, Hirshman CA. Wheezing during induction of general anesthesia in patients with and without asthma: a randomized, blinded trial. *Anesthesiology* 1995; 82(5):1111-6.
13. Hirshman CA. Perioperative management of the asthmatic patient. *Can J Anaesth* 1991; 38(40):R26-R32.
14. Juniper EF, Bousquet J, Abetz L, Bateman ED. Identifying 'well-controlled' and 'not well-controlled' asthma using the Asthma Control Questionnaire. *Respiratory Medicine* 2006 (100): 616-21.
15. Tirumalasetty J, Grammer LC. Asthma, surgery, and general anesthesia: a review. *J Asthma* 2006; 43:251-4.
16. Gennaro Liccardi, Antonello Salzillo, Matteo Sofia, Maria D'Amato, and Gennaro D'Amato. Bronchial asthma. *Curr Opin Anesthesiol* 2012; 25(1): 30-7.
17. Gershel JC, Goldman HS, Stein REK, Shelov SP, Ziprkowski M. The usefulness of chest radiographs in first asthma attacks. *N Engl J Med* 1983; 309: 336-9.
18. Weiss EB, Segal MS, eds. *Bronchial Asthma: mechanisms and therapeutics*. Boston: Little, Brown and Company 1976: 279.
19. Rock P, Rich PB. Postoperative pulmonary complications. *Curr Opin Anaesthesiology* 2003; 16:123-32.
20. Burburan SM, Xisto DG, Rocco PR. Anaesthetic management in asthma. *Minerva Anesthesiol* 2007; 73(6):357-65.
21. Barnes PJ. Muscarinic receptor subtypes in airways. *Life Sciences* 1993; 52:521-8.
22. Groeben H. Strategies in the patient with compromised respiratory function. *Best Pract Resear Clin Anaesth* 2004; 18:579-94.
23. Groeben H, Silvanus MT, Beste M, Peters J. Combined lidocaine and salbutamol inhalation for airway anesthesia markedly protects against reflex bronchoconstriction. *Chest* 2000; 118: 509-515.
24. Groeben H, Schlicht M, Stieglitz S, Pavlakovik G, Peters J. Both local anesthetics and salbutamol pretreatment affect reflex bronchoconstriction in volunteers with asthma undergoing awake fiberoptic intubation. *Anesthesiology* 2002; 97:1445-50
25. Djukanovic R, Wilson JW, Lai CKW, Holgate ST, Howarth PH. The safety aspects of fiberoptic bronchoscopy bronchoalveolar lavage, and endobronchial biopsy in asthma. *Am Rev Respir Dis* 1991; 143:772-7.
26. Chetta A, Foresi A, Bertorelli G, Pesci A, Olivieri D. Lung function and bronchial responsiveness after bronchial biopsy performed without premedication in stable asthmatic subjects. *Chest* 1992; 101:1563-8.

Danielle Cristine Campos Bedin
dani.bedin@gmail.com

Asma e comorbidades

Flávia de Almeida Filardo Vianna¹, Maria Amélia Carvalho S. Santos², Sérgio Roberto Nacif³, Sérgio Pontes Prado⁴

¹Chefe do Ambulatório de Asma do Hospital do Servidor Público Estadual de São Paulo

²Médica Assistente do Serviço de Doenças do Aparelho Respiratório do Hospital do Servidor Público Estadual de São Paulo

³Chefe do Ambulatório do Sono do Hospital do Servidor Público Estadual de São Paulo

⁴Residente (R2) do Serviço de Doenças do Aparelho Respiratório do Hospital do Servidor Público Estadual de São Paulo

Introdução

A asma é uma doença caracterizada por inflamação crônica das vias aéreas. Embora não exista cura, o controle é alcançado na maioria dos pacientes submetidos à educação, controle ambiental, afastamento dos gatilhos e tratamento farmacológico apropriado. Apesar disso alguns pacientes permanecem com pobre controle da doença.

Existem algumas comorbidades ou condições que podem estar associadas a essa doença, não necessariamente influenciando seu curso. No entanto, muitas vezes podem dificultar seu diagnóstico, manejo e acompanhamento. Os estudos mostram que o papel dessas condições na expressão clínica da asma não está completamente elucidado.¹

As principais comorbidades associadas à asma são: rinosinusites, refluxo gastro-esofágico, distúrbios psicológicos, obesidade e síndrome da apneia-hipopneia obstrutiva do sono.

Na figura 1 são mostradas várias outras condições e fatores que podem influenciar o controle da asma.

A prevalência de comorbidades na asma é particularmente alta naqueles pacientes com asma grave e pode influenciar diretamente o controle da doença.²⁻⁷ Em estudo de coorte do *National Heart, Lung and Blood Institute* a asma grave apresentou risco elevado para intolerância a aspirina, DRGE (41% versus 12-16%), história de sinusite (54% versus 33-37%) ou pneumonia (63% versus 35-36%) comparado a asma não grave.⁴ Em outra coorte, ENFUMOSA (*European Network for Understanding Mechanisms of Severe Asthma*) a asma grave esteve associada com obesidade, sensibilidade a aspirina e sinusite em mulheres e inversamente associada com atopia.⁵

Outro estudo realizado por *Ten Brinke et al.* revelou que as comorbidades estavam associadas com frequentes exacerbações na asma grave: doença sinusal grave (OR 3,7), DRGE (OR 4,9), infecções respiratórias recorrentes (OR 6,9), depressão (OR 10,8) e SAHOS (OR 3,4). A análise multivariada indicou que doença sinusal grave e distúrbios psicológicos foram os únicos fatores independentes



Fig 1. Comorbidades relacionadas à asma: DRGE: doença do refluxo gastro-esofágico, SAHOS: síndrome da apneia-hipopneia obstrutiva do sono, ABPA: aspergilose broncopulmonar alérgica, DPOC: doença pulmonar obstrutiva crônica. Adaptado de Boulet et al¹.

associados com exacerbações frequentes. Entretanto, essa última análise teve algumas limitações de metodologia.⁶

Finalmente, mais recentemente, *Cazzola et al.* analisando resultados da base de dados do Instituto de Saúde Italiano, verificou que a asma esteve fracamente associada a doença hipertensiva e cardiovascular. Além disso, embora ela estivesse fracamente associada à depressão, diabetes mellitus, dislipidemia, osteoporose e rinosinusites, ela estava fortemente associada à DRGE e rinite alérgica. Não havia influência da idade na associação da asma e comorbidades.⁸

Obesidade

A prevalência da obesidade vem aumentando ao redor do mundo, tornando-se um problema de saúde pública. Ela é definida pelo Índice de Massa Corpórea acima de 30 Kg/m². As células gordurosas parecem modificar a inflamação e os adipócitos variam de acordo com o tipo de gordura ou localização da célula.^{9,10}

Muitos estudos tem tentado caracterizar a associação da obesidade e asma em crianças e adultos. A maioria dos artigos na literatura demonstram uma relação da obesidade tanto com o desenvolvimento quanto com a gravidade da asma. Na maioria desses estudos a obesidade precede a asma.^{11,12}

O mecanismo pelo qual a obesidade influencia a asma ou os sintomas de asma não está estabelecido. Algumas possibilidades incluem alteração da resposta inflamatória, o aumento dos sintomas de asma devido ao peso e descondicionamento físico, efeitos funcionais nos mecanismos de respiração ou resposta inadequada aos corticóides inalatórios.^{13,14} Existem dados para justificar cada uma destas possibilidades, mas não há confirmação de qual é o fator mais importante.¹⁵

O maior efeito da obesidade na função pulmonar é a redução na capacidade residual funcional (CRF), tanto que indivíduos obesos respiram em baixos volumes pulmonares. Isso pode levar à redução do calibre das vias aéreas e aumento de sua resistência durante o volume corrente. Além disso, existem relatos que, independente dos volumes pulmonares, indivíduos obesos apresentam redução do calibre das vias aéreas.¹⁶

O tecido adiposo é um órgão endócrino ativo, com várias classes de mediadores inflamatórios denominados genericamente de adipocinas. Esse grupo inclui: leptinas, fator de necrose tumoral (TNF α), interleucina 6 e 10, adiponectinas, TGF β 1, eotaxinas e PCR. O quanto esse status pró-inflamatório da obesidade pode modular a inflamação nas vias aéreas é incerto.¹⁷

Um *workshop* realizado pela ATS (*American Thoracic Society*) reuniu especialistas nas áreas de obesidade e especialistas em asma, cujo objetivo foi revisar os conhecimentos a respeito das duas doenças e sua associação. Os especialistas concluíram que a obesidade foi um fator de risco para asma em todos os grupos demográficos estudados. A asma no obeso pode representar um fenótipo único, com maior gravidade da doença e que

não responde tão bem à terapia convencional. Os fatores que podem contribuir para a patogênese da asma no obeso incluem fatores mecânicos, fatores inflamatórios e resposta imune relacionada ao status de obesidade.¹⁸

Além disso, existem comorbidades importantes na obesidade como síndrome apneia-hipopneia obstrutiva do sono e doença do refluxo gastro-esofágico que funcionam como fatores confundidores dos sintomas da asma nesses pacientes.

O tratamento da asma no obeso não difere do paciente não obeso. Embora esses pacientes possam apresentar pior resposta aos corticóides inalatórios e associações com broncodilatadores de longa ação e também às xantinas.¹⁹⁻²¹ Muitos estudos relacionados à perda de peso cirúrgica ou induzida por dieta tem demonstrado melhora significativa no controle da asma e função pulmonar (medidas através da CVF, VEF1 e pico de fluxo).²²⁻²⁴ Porém isso não parece estar relacionado com qualquer mudança na inflamação eosinofílica e neutrofílica, e seus efeitos na hiperresponsividade das vias aéreas ainda precisam ser definidos.²⁵

As perspectivas futuras devem incluir estudos prospectivos de tratamento da asma nos indivíduos obesos usando múltiplos desfechos incluindo controle, fisiologia, stress oxidativo e inflamação das vias aéreas.

Distúrbios Psicológicos

As doenças crônicas, em geral, estão associadas a distúrbios psicológicos, dentre eles mais comumente depressão, ansiedade e síndrome do pânico.²⁶

Os distúrbios psicológicos e situações de stress têm sido apontados como fatores que influenciam o controle e manejo da asma, embora ainda permaneça incerto como esses distúrbios poderiam influenciar a expressão clínica da asma.^{27,28}

A ansiedade, com ou sem depressão, é o distúrbio psicológico mais comumente relacionada à asma.²⁹ Fatores psicológicos podem desencadear os sintomas de asma, afetando sua percepção e influenciando a adesão à medicação e acompanhamento da doença. Essa condição está associada a um aumento na utilização de emergências e admissão hospitalar.^{30,31} Entretanto, formas mais graves de doenças psicopatológicas, como distúrbio bipolar e esquizofrenia, não são observadas com maior frequência na asma.^{32,33}

Embora estudos tenham indicado que o tratamento da ansiedade e depressão possam melhorar os sintomas da asma, a metanálise da *Cochrane* realizada em 2006, não foi conclusiva quanto a melhora da asma com terapia cognitivo-comportamental, terapia de relaxamento e aconselhamento.³⁴ Treinamento com exercícios aeróbicos reduziu o stress e melhorou escore de depressão, assim como, aumentou o número de dias livres de sintomas de asma e melhorou o status de saúde de asma.

Embora recomendações definitivas não possam ser oferecidas, o bom senso e experiência clínica indicam que a

redução da ansiedade e depressão melhoram os desfechos na asma tanto pela mudança na percepção dos sintomas, quanto pela melhora na adesão.³⁵

Doenças das vias aéreas superiores

Transtornos de via aérea superior como rinite alérgica ou não alérgica e sinusites, estão comumente associadas à asma e influenciam no tratamento.^{1,8}

Asma e rinite alérgica frequentemente coexistem no mesmo paciente.³⁸ Vários estudos demonstram que entre as doenças atópicas, asma e rinite são das mais frequentes vistas em associação. A prevalência de rinite entre pacientes com asma é ao redor de 75 a 80%.³⁶ A rinite alérgica é frequentemente subdiagnosticada, subtratada e pode contribuir para o não controle da asma.³⁸ Vandenplas et al mostrou que rinite alérgica e não alérgica foi associada com risco aumentado de asma não controlada e com um significativo impacto negativo na qualidade de vida. Rinite alérgica também está associada ao risco aumentado de desenvolver asma.^{1,36,38}

Estudos mostram uma ligação entre asma e rinosinusites, esses achados estão de acordo com o fato de que a rinite alérgica é um fator de risco para sinusites e sabidamente asmáticos tem risco aumentado de sinusites.⁸ Evidências de sinusite avaliada por tomografia de seios da face pode estar presente em até 84% dos pacientes com asma grave.³⁸

A atopia não explica completamente a associação entre rinite e asma, a rinite é também comum em asma não alérgica independente da gravidade da asma.³⁸

Mesmo em pacientes com rinite que não tem asma alterações subclínicas inflamatórias de via aérea inferior podem ser detectadas.³⁸

O conceito de “vias aéreas unidas” foi baseado, “uma via aérea, uma doença” e sugeria que a doença das vias aéreas superiores e inferiores seriam manifestações de um mesmo processo inflamatório.^{1,38}

Vários mecanismos têm sido propostos para explicar a interação entre via aérea alta e baixa em rinite alérgica e asma. Os dois mais aceitos e provavelmente complementares são aumento da respiração oral e resposta sistêmica. Na rinite alérgica a filtração e o condicionamento nasal prejudicado levam a respiração bucal que pode resultar em aumento da exposição da via aérea baixa a alérgenos e outros gatilhos, isso leva a inflamação e hiperresponsividade brônquica. Essa inflamação com liberação de mediadores na via aérea ou na circulação periférica pode ter um importante papel na interação nasobronquial. A liberação sistêmica de mediadores inflamatórios e a liberação de progenitores de eosinófilos pela medula óssea podem agir em conjunto no processo de alergia das vias aéreas.^{1,37,38}

Outros mecanismos têm sido propostos como reflexo neural e aspiração do conteúdo nasal cuja influencia ainda está para ser obtida.^{1,37,38}

Tratamento da rinite pode afetar o controle da asma e pode ter impacto na obstrução da via aérea, mas um efeito direto do tratamento da rinite na inflamação da via aérea

inferior ainda precisa ser melhor estabelecido. Estudos mostram que quando o processo inflamatório da via aérea superior é adequadamente tratado, o controle da asma pode ser obtido.^{35,38}

Medicamentos como anti-IgE (Omalizumabe em asma grave insuficientemente controlada com terapia usual) e anti-leucotrienos (Montelukaste), agem em via aérea superior e inferior e podem estar associados com melhora concomitante da rinite e da asma.^{35,38}

Doença do refluxo gastro-esofágico

Tanto a asma quanto a doença do refluxo gastroesofágico (DRGE) são comorbidades comuns que interferem diretamente na qualidade de vida da população. Atualmente, sabe-se da relação que pode existir entre essas doenças, sendo que inclusive uma pode induzir o aparecimento da outra.^{35,39,40} Há estudos demonstrando uma prevalência variável da DRGE em indivíduos com asma, variando de 12 a 85%.³⁵

Pesquisas mostram que 77% dos asmáticos se queixam de refluxo enquanto 32-82% deles tem níveis de pH esofágico normais. Já 25-50% dos asmáticos não têm sintomas de refluxo, mas apresentam pH anormal.⁴¹

Em pacientes com asma cujos sintomas pioram após as refeições e naqueles que não respondem aos medicamentos habituais no tratamento da asma, a DRGE deve ser investigada. Assim, o refluxo é uma ocorrência comum em pacientes com asma.⁴²

O mecanismo que leva ao refluxo gastroesofágico (RGE) a interferir na asma é basicamente a presença de conteúdo ácido no esôfago e as microaspirações traqueais. O RGE, através da estimulação vagal, pode provocar broncoespasmo quando material gástrico reflui para as vias aéreas. Parece que tais evidências estão relacionadas principalmente com o volume e a velocidade do refluxo.^{42,43}

Já a aspiração proporcionaria aumento da resistência das vias aéreas por perda da integridade epitelial através do trauma ocasionado pela acidez gástrica. Acredita-se que esse seja o principal mecanismo causador de broncoconstrição quando se avalia a relação do refluxo com a asma.⁴⁰

Por sua vez, asma também pode propiciar o RGE por diversos mecanismos. Sabe-se que várias estruturas da junção esofagogástrica contribuem para evitar o refluxo, entre elas: o esfíncter esofágico inferior (EEI), o diafragma crural e o ligamento freio esofágico. Então, a asma, através da alteração do gradiente de pressão do EEI, modificaria essas estruturas de contenção anti-refluxo favorecendo o deslocamento de substâncias ácidas para a mucosa esofágica. Além disso, o próprio tratamento da asma com teofilinas, â-agonistas adrenérgicos e corticosteroides orais em altas doses, pode diminuir o tônus do EEI e predispor ao refluxo.^{42,44}

Com relação ao tratamento, assim como na fisiopatologia, existem controvérsias na asma induzida por refluxo. A recomendação atual é um teste empírico inicial com um inibidor de bomba de prótons (IBP) uma ou duas vezes ao dia por 2-3 meses, independentemente da existência de

sintomas dispépticos. Naqueles respondedores, deve-se instituir dose mínima do IBP para controlar os sintomas de refluxo e asma. Já nos não respondedores é importante a pesquisa de DRGE através da monitorização do pH e/ou impedância para confirmação de conteúdo ácido ou não ácido responsáveis pela exacerbação da asma.⁴²

Síndrome da apnéia obstrutiva do sono

Estudos recentes sugerem que a Síndrome da Apneia Obstrutiva do Sono (SAOS) é um fator de risco independente para exacerbações da asma devido ao reflexo neuro-mecânico vagal de broncoconstrição em consequência do esforço inspiratório contra a faringe fechada.⁴⁵ Outros fatores concorrentes para agravamento da asma incluem o processo inflamatório aumentado tanto local como sistêmico, presença do refluxo gastro-esofágico aumentado também devido ao aumento da pressão negativa intratorácica durante os eventos apneicos, favorecendo aspiração do conteúdo gástrico. Também ocorrem efeitos sobre a disfunção ventricular esquerda com as frequentes dessaturações da oxihemoglobina e pressão negativa intratorácica aumentada.⁴⁵

Outros estudos atuais comprovam que pacientes asmáticos estão mais propensos a desenvolver SAOS, principalmente com a doença mais grave e menor controle. Os fatores asmáticos comuns que podem promover SAOS são: obstrução nasal, redução do diâmetro das vias aéreas altas e aumento da sua colapsabilidade.⁴⁵

SAOS é uma comorbidade comum na asma, independente do IMC. Mais de 80% de pacientes asmáticos graves têm critérios polissonográficos pelo menos de SAOS moderada (IAH > 15/h).

Tratamento da SAOS e asma com CPAP noturno é associado com melhora da qualidade de vida nos asmáticos.⁴⁶

Asmático obeso é um fenótipo cada vez mais frequente e há evidências que a obesidade aumenta a prevalência de asma, podendo precedê-la. Parece improvável que a associação Asma-Obesidade seja simplesmente devido à presença das comorbidades mais frequentes como a SAOS e a Doença do refluxo gastro-esofágico (GERD). Há evidências crescentes da associação da obesidade com a asma, ambos com prevalência crescente nas últimas décadas, como já citado anteriormente. A obesidade constitui um fator de risco para o desenvolvimento da asma como contribui para dificultar seu controle. A obesidade é associada a fenótipos da asma que incluem a asma alérgica de início precoce e asma não alérgica tardia. A patogênese da asma na obesidade é complexa envolvendo uma variedade de efeitos mecânicos, metabólicos e imunológicos que podem afetar as vias aéreas.⁴⁷

A obesidade é o principal fator de risco para desenvolvimento de SAOS, especialmente no homem adulto. Contribui mais frequentemente com a presença de distúrbio restritivo leve e redução da capacidade vital, mantendo preservada sua relação com o volume expiratório forçado do 1º segundo (VEF1). Também contribui para o aumento do

volume abdominal, reduzindo a expansão do diafragma e aumento da impedância mecânica da caixa torácica. Como consequência o obeso ventila em repouso em baixo volume pulmonar operacional, favorecendo a hiperinsuflação dinâmica com o exercício.

Portanto a redução dos volumes pulmonares encontrados na obesidade deve ser reconhecida. A associação da asma e SAOS é frequente, agravadas pela redução da função pulmonar encontrada na obesidade, reduzindo a qualidade de vida destes pacientes. A polissonografia pode identificar a presença da SAOS e o tratamento com CPAP é indicado para melhorar o sono destes pacientes e eventualmente reduzir a necessidade de medicações para controle da asma.⁴⁸

Referências bibliográficas

1. Boulet et al. Influence of comorbid conditions on asthma. *Eur Respir J* 2009; 33: 897-906
2. American Thoracic Society, Proceedings of the ATS workshop on refractory asthma: current understanding recommendations, and unanswered questions. *Am J Respir Crit Care Med* 2000; 162: 2341-2351.
3. Chanez P, Wenzel SE, Anderson GP, et al. Severe asthma in adults: what are the important questions? *J Allergy Clin Immunol* 2007; 119: 1337-1348.
4. Moore WC, Bleecker ER, Curran-Everett D, et al. Characterization of the severe asthma phenotype by the National Heart Lung and Blood Institute's Severe Asthma Research Program. *J Allergy Clin Immunol* 2007; 119: 405-413.
5. Wenzel SE, Busse WW, the National Heart Lung and Blood Institute's Severe Asthma Research Program. *J Allergy Clin Immunol* 2007; 119: 14-21.
6. Ten Brinke A, Sterk PJ, Masclee AA, et al. Risk factors of frequent exacerbations in difficult-to-treat asthma. *Eur Respir J* 2005; 5: 812-818.
7. Holgate ST, Holloway J, Wilson S, et al. Understanding the pathophysiology of severe asthma to generate new therapeutic opportunities. *J Allergy Clin Immunol* 2006; 117: 496-506.
8. Cazzola M, Calzetta I, Bettoncelli G, et al. Asthma and comorbid medical illness. *Eur Respir J*. 2010; 10, 1183.
9. Shore SA. Obesity and asthma possible mechanisms. *J Allergy Clin Immunol* 2008; 121: 1087-1093.
10. Pakhale S, Doucette S, Vandemheen K, et al. A comparison of obese and nonobese people with asthma exploring an asthma-obesity interaction. *Chest* 2010; 137: 1316-1322.
11. Guh DP, Zhang W, Bansback N et al. The incidence of comorbidities related to obesity and overweight: a systematic review and meta-analysis. *BMC Public Health* 2009; 9: 88.
12. Lessard A, Turcotte H, Boulet LP. Obesity and asthma: a specific phenotype? *Chest* 2008; 134: 317-323.
13. Humbert M, Boulet LP, Niven RM, Panahloo Z, Blogg M, Ayre G. Omalizumab therapy: patients who achieve greatest benefit for their asthma experience greatest benefit for rhinitis. *Allergy* 2009; 64: 81-84.
14. Baiardini I, Braidò F, Tarantini F et al. ARIA-suggested drugs for allergic rhinitis: what impact on quality of life? A GALEN review. *Allergy* 2008; 63: 660-669.
15. Price DB, Swern A, Tozzi CA, Philip G, Polos P. Effect of montelukast on lung function in asthma patients with an allergic rhinitis: analysis from the COMPACT trial. *Allergy* 2006; 61: 737-742.
16. King GG, Brown NJ, Diba C, et al. The effect of body weight on airway caliber. *Eur Respir J* 2005; 25 (5): 896-901.

17. Delgado J, Barranco P, Quirce S. Obesity and asthma. *J Investig Allergol Clin Immunol* 2008; 18 (6): 420-425.
18. Dixon AE, Holguin F, Sood A, Salome CM, Pratley RE, Beuther DA et al. An official American Thoracic Society Workshop Report: Obesity and Asthma. *Proc Am Thorac Soc* 2010; 7: 325-335.
19. Peters-Golden M, Swern A, Bird SS, Hustad CM, Grant E, Edelman JM. Influence of body mass index on the response to asthma controller agents. *Eur Respir J* 2006; 27: 495-503.
20. Boulet LP, Franssen E. Influence of obesity on response to fluticasone with or without salmeterol in moderate asthma. *Respir Med* 2007.
21. Dixon AE, Shade DM, Cohen RI, Skloot GS, Holbrook JT, Smith LJ et al. Effect of obesity on clinical presentation and response to treatment in asthma. *J Asthma* 2006; 43: 553-558.
22. Johnson JB, Summer W, Cutler RG, Martim B, Hyun DH, Dixit VD et al. Alternate day calorie restriction improves clinical findings and reduces markers of oxidative stress and inflammation in overweight adults with moderate asthma. *Free Radic Biol Med* 2007; 42: 665-674.
23. Hakala K, Stenius-Aarniala B, Sovijarvi A. Effects of weight loss on peak flow variability, airways obstruction, and lung volumes in obese patients with asthma. *Chest* 2000; 118: 1315-1321.
24. Maniscalco M, Zedda A, Faraone S, Cerbone MR, Cristiano S, Giardiello C, et al. Weight loss and asthma control in severely obese asthmatics females. *Respir Med* 2008; 102: 102-108.
25. Dixon AE, Pratley RE, Spaulding L, Kaminsky DA, Whittaker L, Forgione P, et al. Pathophysiological changes in asthma induced by weight loss. *Proc Am Thoracic Soc* 2008; 6: 328.
26. Atlantis E, Sullivan T, Sartorius N, Almeida OP. Changes in the prevalence of psychological distress and use of antidepressants or antianxiety medications associated of comorbid chronic diseases in the adult Australian population. *Aust N Z J Psychiatry* 2012; 46: 445-456.
27. Wright RJ, Rodriguez M, Cohen S. Review of psychosocial stress and asthma: an integrated biopsychosocial approach. *Thorax* 1998; 53: 1066-1074.
28. Steptoe A. Psychological aspects of bronchial asthma. 1984 In: *Contributions to Medical Psychology (volume 3)*. Rachhman F (Ed.) Pergamon Press, Oxford UK, 7-30.
29. Wang G, Zhou T, Wang L et al. Relationship between current psychological symptoms and future risk of asthma outcomes: a 12 month prospective cohort study. *J Asthma* 2011; 48: 1041-1050.
30. Lavoie KL, Bacon SL, Barone S, Cartier A, Ditto B, Labrecque M. What is worse for asthma control and quality of life: depressive disorders, anxiety disorders, or both? *Chest* 2006; 130: 1039-1047.
31. Forbes L, Harvey S, Newson R, et al. Risk factors for accident and emergency attendance for asthma in inner city children. *Thorax* 2007; 62: 855-860.
32. Channez P, Wenzel SE, Anderson GP et al. Severe asthma in adults: what are the important questions? *J Allergy Clin Immunol* 2007; 119: 1337-1348.
33. Ten Brinke A, Ouwerkerk ME, Bel EH, Spinhoven P. Similar psychological characteristics in mild and severe asthma. *J Psychosom. Res.* 2001; 50: 7-10.
34. Yorke J, Felming SL, Shulldham C. A systematic review of psychological interventions for children with asthma. *Pediatr Pulmonol* 2007;42: 114-124.
35. Ledford DK, Lockey RF. Asthma and comorbidities. *Curr Opin Allergy Clin Immunol* 2013; 13: 78-86.
36. Bisaccioni C, Aun MV et al. Comorbidities in Severe Asthma: frequency of rhinitis, nasal polyposis, gastroesophageal reflux disease, vocal cord dysfunction and bronchiectasis. *Clinics* 2009; 64(8):769-73.
37. Cazzola M, Segreti A, Calzetta L, Rogliani P. Comorbidities of asthma: current knowledge and future research needs. *Curr Opin Med* 2013, 19:36-41.
38. Boulet LP, Boulay ME. Expert Ver. Asthma-related comorbidities. *Respir Med* 2011, 5 (3), 377-393.
39. Havemann BD, Henderson CA, El-Serag HB. The association between gastro-oesophageal reflux disease and asthma: a systematic review. *Gut* 2007; 56:1654-1664.
40. Ratier JCA, Pizzichini E, Pizzichini M. Doença do refluxo gastroesofágico e hiperresponsividade das vias aéreas: coexistência além da chance? *J BrasPneumol.* 2011;37(5):680-688.
41. Charles A Onyekwere, Adeyeye OO, OgberaAO, Duro-Emmanuel F. Prevalence of gastroesophageal reflux disease. *Tropical Gastroenterology*2010;31(3):195-198.
42. Yuksel ES, Vaezi MF. New Developments in ExtraesophagealReflux Disease. *Gastroenterology &Hepatology* Volume 8, Issue 9 September 2012.
43. Aras *et al.* Gastroesophageal reflux disease in our asthma patients: the presence of dysphagia can influence pulmonary function. *Multidisciplinary Respiratory Medicine* 2012, 7:53.
44. Yuksel ES, Vaezi MF. Extraesophageal manifestations of gastroesophageal reflux disease: cough, asthma, laryngitis, chest pain. *Swiss Med Wkly.* 2012;142:w13544.
45. Alkhalil M; Schulman E and Getsy J. Obstructive Sleep Apnea Syndrome and Asthma: What Are the Links? *J Clin Sleep Med* 2009;5(1):71-78.
46. Mihaela Teodorescu et al. Association of Obstructive Sleep Apnea Risk or Diagnosis with Daytime Asthma in Adults. *J Asthma.* 2012 August ; 49(6): 620-628
47. Claude S.Farah and Cheryl M. Salome. Asthma and obesity: A known association but unknown mechanism. *Respirology* (2012) 17, 412-421.
48. Pradeepan S; Garrison G and Dixon AE. Obesity in Asthma: Approaches to treatment. *Curr Allergy Asthma Rep* 2013 Apr 26 (Epub ahead of print)

Educação e adesão em asma

Lílian S. Ballini Caetano¹, Claudia de Cassia Tanoue Hasegawa²

¹Doutora em Ciências pelo programa de pós-graduação em Pneumologia da Unifesp. Médica Assistente da Disciplina de Pneumologia da Unifesp.

²Pneumologista pela Disciplina de Pneumologia da Unifesp

Introdução

A asma é uma doença inflamatória crônica que compromete indivíduos de todas as faixas etárias e níveis socioeconômicos, cuja prevalência tem aumentado em todo o mundo^{1,2}; no Brasil, estima-se que existam cerca de 20 milhões de asmáticos.² Com tamanho impacto, é de se esperar que os custos gerados pela asma em nosso país sejam elevados.

Com os avanços tecnológicos, cada vez mais se estudam os mecanismos moleculares envolvidos na fisiopatologia da doença, tal conhecimento culminou no advento de corticoides inalatórios e broncodilatadores de longa-duração. Estas medicações foram um marco no tratamento da asma, pois permitiram melhor controle da doença; dados do DATASUS estimam que entre 2000 e 2010, as internações em pacientes acima de 20 anos reduziram 49%.²

No entanto, uma parcela dos pacientes permanece descontrolada e os índices de má-adesão ao tratamento continuam elevados. Múltiplos fatores contribuem para este cenário, o que revela a importância dos programas de educação em asma e de medidas que aumentam a aderência, permitindo melhor controle dos sintomas e qualidade de vida.

Educação em asma

Educação em asma engloba um conjunto de ações que auxiliam na compreensão do processo saúde-doença, no reconhecimento dos fatores desencadeantes de crises e na adesão ao tratamento. Os consensos recomendam que o plano educativo contemple o diagnóstico correto, tratamento adequado à gravidade e à idade, controle ambiental e adesão. Esses tópicos devem ser parte integrante do tratamento,

podendo ser abordados de várias formas e em equipe multidisciplinar, rotineiramente nas consultas.¹

Diversos estudos mostram que os pacientes integrantes de programas educativos apresentam redução do número de exacerbações, menor número de internações, redução dos custos com tratamento e maior adesão se comparados com pacientes em atendimento usual, conforme a Tabela 1.²⁻⁶

Com as medidas educativas, pacientes e cuidadores podem compreender que a asma é uma doença crônica e, se adequadamente tratada, permite boa qualidade de vida, aprendem a reconhecer os fatores desencadeantes das crises, os sintomas que indicam a necessidade de procurar um serviço de emergência, as formas de uso correto das medicações e, inclusive, permite aos profissionais da saúde conhecer as condições socioculturais de cada paciente, sua visão quanto à doença, as expectativas em relação ao tratamento e as dificuldades em seguir as recomendações.

Cada programa de educação em asma pode ser adaptado conforme a necessidade e os recursos disponíveis no local: equipe multidisciplinar, vídeos, atendimento em grupo, entre outros. Medidas simples e de baixo custo como abordagem verbal, cartazes e orientações por escrito também podem ser utilizadas.

As informações disponibilizadas podem ser direcionadas ao público em geral, aos profissionais de saúde, aos pacientes e aos familiares, devendo-se ajustar o conteúdo conforme o público-alvo.

Parceria Médico – Paciente

O vínculo estabelecido entre o paciente (ou seu cuidador) e o médico é o pilar do tratamento, permite que o paciente

Tabela 1. Comparação de uso de recursos entre pacientes que receberam orientações de educação em asma em comparação aos pacientes que não receberam. Adaptado de Oliveira, et al. 1999⁶.

	Educação (22)	Usual (20)	p
Internações	0	0,5 ± 0,8	0,08
Visitas a emergência	0,7 ± 1	2 ± 2	0,03
Sintomas noturnos	0,3 ± 0,5	0,7 ± 1	0,04
Frequência de sintomas	1,3 ± 0,69	2 ± 1	0,04
Qualidade de vida	28 ± 17	51 ± 19	0,0005
Limitação física	26 ± 23	51 ± 19	0,002
Frequência e gravidade	37 ± 17	69 ± 25	0,002
Adesão	13 ± 17	34 ± 25	0,07
Socioeconômico	33 ± 21	53 ± 20	0,004
Psicossocial	32 ± 18	49 ± 24	0,01

exponha suas particularidades, seus receios quanto aos efeitos colaterais, as dúvidas e, principalmente seus objetivos quanto ao tratamento.^{1,2} Com esta parceria, o paciente passa a assumir a responsabilidade sobre seu tratamento em conjunto com o médico.

O médico, dispondo de tais informações, pode planejar o tratamento conforme as necessidades de cada paciente, sanar as dúvidas e, junto com o paciente, estabelecer um plano de ação individualizado. Desta forma, cria-se uma confiança mútua que motiva o médico, o paciente e os familiares em seguir o tratamento.

É relevante ressaltar a importância da habilidade em comunicação para que as informações sejam claras, uniformizadas e adequadas a cada caso, lembrando-se de repeti-las a cada oportunidade para sedimentar o conteúdo que se deseja transmitir.

Adesão

A aderência pode ser definida como a capacidade do paciente em seguir uma prescrição e/ou orientação médica^{4,7,8} e cabe ao médico responsável checá-la durante as consultas, pois, a má-adesão está relacionada a maior número de exacerbações, mais hospitalizações, doença parcialmente ou não controlada e declínio de função pulmonar em longo prazo.^{1,7,8}

A má-adesão ao tratamento está presente em todas as doenças, principalmente nas condições crônicas. Alguns estudos mostram um índice ao redor de 30% a 50% de má-adesão em asma^{4,8}; estes índices são maiores em pacientes com início dos sintomas em idades mais precoces, curso de doença mais prolongado e menor nível socioeconômico⁹, e estão presentes em todos os níveis de gravidades de asma.

Poucos estudos publicados foram capazes de quantificar o impacto da má-adesão em asma, Williams e colaboradores estimaram que a cada aumento de 25% na adesão estava correlacionado a uma redução de 11% do risco de exacerbações.¹⁰ Existem diversas maneiras para checar o uso das medicações tais como contadores eletrônicos, contagem manual de cápsulas, informação de cuidador ou do próprio paciente e medidas simples como alarmes, avisos ou ligações periódicas podem ser úteis em evitar perda de doses.⁹

De forma geral, foca-se principalmente na adesão medicamentosa, porém, outras medidas também são importantes, como cessar o tabagismo, evitar exposições a aeroalérgenos, tratar rinossinusopatias e controle de comorbidades. Neste quesito, os programas de educação em asma têm importante papel em ensinar estratégias para evitar exacerbações e melhorar a adesão ao tratamento.

A boa aderência ao tratamento está relacionada à redução dos sintomas, menor número de exacerbações, melhor função pulmonar, porém, não tem correlação com menor gravidade da doença.⁴

Os dados expostos acima sinalizam a importância em buscar adesão dos pacientes ao tratamento, visando todos os benefícios descritos.

Uso dos Dispositivos Inalatórios

A principal importância das medicações inalatórias é permitir que o fármaco atue de forma local e em altas concentrações nos pulmões, com menores efeitos sistêmicos. O uso inapropriado dos dispositivos culmina em menor biodisponibilidade e maior absorção para a circulação sistêmica, reduzindo a eficácia terapêutica e aumentando os efeitos colaterais.

O uso de dispositivos inalatórios é relativamente novo na medicina, se comparados às medicações orais, a terapia inalatória tem menor adesão¹⁰, e diversos fatores podem estar relacionados, como a idade, crianças e idosos apresentam maior dificuldade em se adaptar; nível educacional, dificuldade em compreender o mecanismo de funcionamento, custo elevado da medicação, comorbidades que exijam uso de diversas outras medicações, efeitos colaterais, múltiplas doses diárias, doenças psiquiátricas que reduzam o autocuidado e baixa percepção dos sintomas.¹⁰

Recursos como vídeos e materiais impressos com instruções de uso dos dispositivos inalatórios podem auxiliar na retenção das informações, estudos mostraram bons resultados a curto e médio prazo com o uso de vídeos e em longo prazo com material impresso.¹²

A cada consulta deve-se observar a forma como o paciente usa a medicação, assim como esclarecer quais são os medicamentos de uso contínuo e quais os medicamentos de alívio. Cada paciente pode se adaptar melhor a depender do dispositivo escolhido pelo médico.

Reconhecimento de Gatilhos

O controle ambiental de aeroalérgenos como o tabaco, fumaça, animais domésticos, mofo e poeira, reduz sintomas e exacerbações^{1,2,13,14}, esta etapa corrobora com o tratamento medicamentoso e a não valorização das exposições dificulta no controle da doença, resultando em sintomas mais intensos². Os pacientes e cuidadores devem ser rotineiramente questionados e devidamente orientados sobre as exposições, principalmente em ambiente doméstico.^{13,14}

Dentre os fatores desencadeantes de exacerbações, a mudança climática e os agentes infecciosos são os mais comuns, outros fatores como exercício e alérgenos também são bem documentados^{13,14}. Estudos mostram que os médicos não costumam abordar este tema em consultas e, quando o fazem, o mais comumente abordado é o exercício.¹⁴

A história clínica é útil para o reconhecimento dos fatores capazes de provocar sintomas respiratórios e dos alimentos que desencadeiam reações alérgicas, os testes de IgE específica também colaboram na determinação dos alérgenos e podem ser boa ferramenta diagnóstica. Esta busca deve ser realizada em todas as gravidades de asma e, uma vez conhecido o agente causador, este deve ser evitado.^{1,2,14}

O programa de educação em asma deve abordar tanto medidas de reconhecimento de gatilhos como formas de evitá-los, por exemplo, encaminhar pacientes e familiares tabagistas para tratamento, adequada higienização do

ambiente, trocar roupas de cama semanalmente, evitar animais domésticos, combater o mofo, etc.^{1,2}

Plano de Ação Individualizado

Médico e paciente devem formar uma relação de parceria, de forma que juntos formulem um plano de cuidado individualizado, o qual pode ser baseado nos sintomas respiratórios ou no pico de fluxo expiratório (PFE) caso este seja disponível.^{1,2}

O plano de ação deve conter as seguintes orientações por escrito:

- medicações em uso diário com as dosagens e por qual período
- monitorização dos sintomas de asma
- sinais de exacerbação
- como proceder em caso de exacerbação
- sinais que indicam necessidade de procurar serviço de emergência

Estudos mostram benefícios do cuidado individualizado, com redução dos custos, menor necessidade de procurar serviços de emergência, redução das hospitalizações e menos sintomas noturnos.^{1,2} Em termos financeiros, os custos diretos com asmáticos não controlados é maior se comparado com os controlados, a maior parte com procura a serviços de emergência e internações.¹⁵

Em 2002 foi realizada uma análise comparativa entre pacientes em acompanhamento usual e pacientes em um programa de educação sem plano de ação escrito, apenas com orientações verbais por 06 meses, que mostrou redução das internações, redução dos custos diretos e redução da necessidade de idas a serviços de emergência, estes dados permitem concluir que mesmo em serviços com recursos escassos é possível implementar ações educativas.¹⁶

Uma revisão incluindo 36 ensaios clínicos randomizados, totalizando 6.090 adultos, Gibson e colaboradores concluiu que indivíduos em tratamento medicamentoso associado ao plano de ação individualizado apresentaram menos hospitalizações, menos consultas de urgência, menor perda de dias de trabalho e melhor qualidade de vida.¹⁷

Esses dados mostram a importância do plano de ação individualizado no tratamento da asma, os profissionais devem estar habilitados para usá-lo rotineiramente ao longo do acompanhamento, encorajando o paciente a participar das decisões sobre o futuro do tratamento.

Conclusão

A asma é uma doença crônica de alta prevalência e impacto social. Na literatura existem diversos guidelines com recomendações específicas para o tratamento dos pacientes. O tratamento medicamentoso associado a medidas educativas mostra melhor resultado no controle da doença, maior adesão e melhor prognóstico em longo prazo.

Referências Bibliográficas

1. National Institute of Health. Global Initiative for Asthma – GINA. Global Strategy for Asthma Management and Prevention. 2012 [homepage da Internet: www.ginasthma.com]
2. Diretrizes da Sociedade Brasileira de Pneumologia e Tisiologia para o Manejo da Asma – 2012. J Bras Pneumol. 2012 (38), p. S1-S46
3. Baldacci, S. Maio, S. Simoni, M. Cerrai, S. Bobbotti, M. et al. The ARGAs study with general practitioners: Impact of medical education on asthma/rhinitis management. *Respiratory Medicine* 2012, 106, 777-785
4. Makela, MJ. Backer, V. Hedegaard, M. Larsson, K. Adherence to inhaled therapies, health outcomes and costs in patients with asthma and COPD. *Respiratory Medicine* 2013 xx, 1-10
5. Williams, KW. Word, C. Streck, MR. Titus, MO. Parental Education on Asthma Severity in the Emergency Department and Primary Care Follow-up Rates. *Clin Pediatr*, 2013
7. Oliveira, MA. Faresin. SM. Bruno, VF. Bittencourt, AR. Fernandes, AL. Evaluation of an educational program for socially deprived asthma patients. *Eur Respir J*. 1999, 14 (4) 908-914.
8. Jentzsch, NS. Camargos, P. Sarinho, ESC. Bousquet, J. Adherence rate to beclomethasone dipropionate and the level of asthma control. *Respiratory Medicine* 2012 106, 338-343
9. Suzuki, T. Saito, I. Adachi, M. Shimbo, T. Sato, H. Influence of Patients' adherence to Medication, Patient Background and Physicians' Compliance to Guidelines on Asthma Control. *Yakugaku Zasshi* 2011, 131 (1) 129-138
10. Strandbygaard, U. Thomsen, FS. Backer, V. A daily SMS reminder increases adherence to asthma treatment: A three-month follow-up study. *Respiratory Medicine* 2010 104, 166-171
11. Williams, LK. Peterson, EL. Wells, K. Ahmedani, BK. Kumar, R. et al. Quantifying the proportion of severe asthma exacerbations attributable to inhaled corticosteroid non-adherence. *J Allergy Clin Immunol*. 2011 128(6): 1185–1191
12. Modeling the Impact of Increased Adherence to Asthma Therapy
13. Amory Schlender¹, Peter E. Alperin¹, Helene L. Grossman¹, E. Rand Sutherland. *PLoS ONE* 2012 7(12): e51139.
14. Wilson, EAH. Park, DC. Curtis, LM. Cameron, KA, Clayman, ML, et al.
15. Media and memory: The efficacy of video and print materials for promoting patient education about asthma. *Patient Education and Counseling*, 2010 (80) 393–398
16. Washington, D. Yeatts, K. Sleath, B. Ayala, GX. Gillette, C. et al. Communication and education about triggers and environmental control strategies during pediatric asthma visits. *Patient Education and Counseling*, 2012 (86) 63–69
18. Rank, MA. Wollan, P. Li, JT, Yawn, BP. Trigger recognition and management in poorly controlled asthmatics. *Allergy Asthma Proc*. 2010 31(6): 99–105.
19. Santos, LA. Oliveira, MA. Faresin, SM. Santoro, IL. Fernandes, ALG. Direct costs of asthma in Brazil: a comparison between controlled and uncontrolled asthmatic patients. *Braz J Med Biol Res*, 2007 40(7) 943-948
20. Oliveira, MA. Muniz, MT. Santos, LA. Faresin, SM. Fernandes, ALG. Custo-efetividade de programa de educação para adultos asmáticos atendidos em hospital-escola de instituição pública. *J Pneumol* 2002 28(2).
21. Gibson PG, Powell H, Coughlan J, Wilson AJ, Abramson M, Haywood P, et al. Self-management education and regular practitioner review for adults with asthma. *Cochrane Database Syst Rev* 2003;(1):CD001117.

Avaliação do controle da asma

Abel de Barros Araújo Filho¹, Marcos de Carvalho Borges²

^{1,2}Departamento de Clínica Médica, Faculdade de Medicina de Ribeirão Preto da Universidade de São Paulo

Introdução

Uma das principais metas do tratamento da asma é obter e manter o controle adequado da doença a fim de reduzir a ocorrência de desfechos desfavoráveis, tais como morte, exacerbações e perda da função respiratória ao longo do tempo. A falta de controle da asma, além de afetar a qualidade de vida dos pacientes, aumenta os custos diretos com a doença, decorrentes de um maior número de consultas de emergência e de hospitalizações, assim como os custos indiretos, entre eles o absenteísmo escolar e no trabalho, perda da produtividade, morte precoce e restrição física, emocional e social. Desta forma, é fundamental determinar metas para atingir um controle adequado da asma.

Resumidamente, a avaliação de pacientes com asma envolve 5 características essenciais: grau de controle baseado em sintomas, uso de medicações de alívio, número e gravidade de exacerbações recentes, função pulmonar e risco de futuro evento adverso.

O controle da asma pode ser definido de várias maneiras e ter significados distintos para médicos, outros profissionais da saúde e pacientes. Na prática clínica, na maioria das vezes, o termo controle da asma é utilizado considerando apenas o controle das manifestações clínicas e funcionais da doença, embora alguns estudos

sugiram que outras características da asma também deveriam ser consideradas, como o controle da inflamação.

De acordo com o *Global Initiative for Asthma (GINA)*, após o início do tratamento, a asma deve ser classificada em controlada, parcialmente controlada e não controlada baseando-se na avaliação de sintomas, atividade física e função pulmonar (Tabela 1)¹. Assim, um paciente com asma controlada deve estar livre de sintomas diurnos, despertares noturnos, necessidade de medicação de resgate e limitação de atividades, além de possuir função pulmonar normal ou próxima ao normal e não apresentar exacerbações no último ano. Adicionalmente, o controle da asma pode também ser medido por biomarcadores e questionários.

Definição

O controle de asma é definido como a eliminação ou redução das várias manifestações da asma, atingido pelo tratamento farmacológico e/ou não-farmacológico, e engloba vários componentes, entre eles: nível de controle clínico, função pulmonar e risco de futuros eventos adversos, incluindo exacerbações, declínio acelerado de função pulmonar e efeitos colaterais do tratamento². A avaliação do controle clínico e funcional deve ser preferencialmente em relação às últimas quatro semanas³.

Tabela 1. Níveis de controle de asma*

A. Avaliação de controle clínico atual (preferencialmente durante 4 semanas)			
Característica	Controlada (todos os itens)	Parcialmente controlada(qualquer item presente)	Não controlada
Sintomas diurnos	< 2x / semana	> 2x / semana	3 ou mais itens da asma parcialmente controlada
Limitação de atividades	Nenhuma	Qualquer	
Sintomas noturnos / despertares	Nenhum	Qualquer	
Necessidade de medicação de resgate	< 2x / semana	> 2x / semana	
Função pulmonar (PFE ou VEF1)	Normal	< 80% previsto	
B. Avaliação de risco futuro (risco de exacerbações, rápido declínio de função pulmonar, efeito colaterais)			

Características que estão associadas a risco aumentado de evento adverso futuro:

- Mau controle clínico, exacerbações frequentes no último ano, qualquer admissão em centro de terapia intensiva, VEF1 baixo, exposição à fumaça de cigarro, medicações em altas doses

* Adaptada do *Global Initiative for Asthma (GINA)*¹

Controle clínico da asma

A avaliação do controle clínico da asma é fundamental, porém não é suficiente para classificar uma asma como controlada. Para avaliar o controle clínico da asma utilizam-se características como sintomas diurnos, capacidade de executar as atividades da vida diária, sintomas e despertares noturnos e utilização de medicamentos de resgate. Idealmente, objetiva-se que um paciente esteja livre de sintomas diurnos, de despertares noturnos e da necessidade de medicação de resgate; não apresente limitação de atividades; tenha exame físico respiratório normal; e seja capaz de realizar as atividades diárias, trabalhar e ter um convívio social e lazer adequados. Durante a avaliação do controle clínico, é fundamental questionar ativa e objetivamente sobre todos os aspectos relacionados ao controle clínico da asma, especialmente em pacientes crônicos, que, muitas vezes, consideram uma limitação imposta pela asma como um condição normal. Além disso, é de fundamental importância a avaliação da aderência ao tratamento, técnica de uso dos dispositivos inalatórios, tabagismo e comorbidades.

Função Pulmonar

A asma é uma síndrome com diversas apresentações clínicas (fenótipos), e não existe uma relação estreita entre as manifestações clínicas, como dispnéia e sibilos, e a função pulmonar. Desta forma, a avaliação objetiva da função pulmonar é uma parte importante no manejo do paciente com asma, tanto para o diagnóstico inicial quanto para avaliar a resposta ao tratamento e o controle da asma. Uma evidência que reforça a importância do uso da função pulmonar para o controle adequado da asma é o achado de que pacientes com baixos valores de volume expiratório forçado no primeiro segundo (VEF_1) têm um risco significativamente maior de procurar serviços de urgência.

Habitualmente, a avaliação da função pulmonar é feita pela espirometria simples com o uso de broncodilatador, e os seguintes parâmetros são utilizados: VEF_1 , VEF_1 /capacidade vital forçada (CVF), pico de fluxo expiratório (PFE), e resposta ao broncodilatador. Embora esses parâmetros sejam úteis no diagnóstico e monitorização da asma, a utilidade dessas medidas em melhorar os desfechos da asma permanece não completamente definida. Dentre esses parâmetros, o VEF_1 é uma medida objetiva e a mais utilizada. O VEF_1 pré-broncodilatador está mais associado ao controle de asma, enquanto o VEF_1 pós-broncodilatador está mais associado ao risco futuro de exacerbações. Medidas confiáveis requerem suspensão de broncodilatadores de ação prolongada (LABAs) por 12 horas e broncodilatadores de ação curta (SABAs) por 6 horas antes do exame.

Alternativamente à espirometria, em alguns estudos, medidas seriadas de PFE têm sido utilizadas como marcador de controle de asma, e correlacionam-se com gravidade da doença. Além disso, a variabilidade individual no PFE tem grande valor preditivo para exacerbação futura, sendo mais

importante do que a sua medida em valores absolutos. Porém, a utilidade clínica do PFE é limitada pela resistência do paciente em realizar os registros em casa e pela dificuldade de manter registros consistentes e confiáveis.

Biomarcadores

Nos últimos anos, tem crescido a procura por biomarcadores para auxiliar na avaliação do controle da asma. Dentre os inúmeros candidatos, podemos citar a pesquisa de eosinófilos no escarro induzido e a medida da fração de excreção de óxido nítrico (FeNO).

A presença de eosinofilia no escarro pode fornecer informação útil sobre o fenótipo e o controle da asma. Contagens baixas de eosinófilos no escarro predizem resposta a corticoide inalado e redução do risco de exacerbações, enquanto contagens elevadas (>10%) estão associadas a um risco aumentado de exacerbações. Além disso, mudanças de 50% na contagem de eosinófilos no escarro podem ser consideradas clinicamente significantes⁴. Entretanto, na prática clínica, a obtenção do escarro induzido pode ser difícil, contraindicada em alguns pacientes mais graves, e um eventual atraso entre a coleta e o processamento da amostra pode retardar o ajuste do tratamento. Desta forma, a avaliação da eosinofilia pelo escarro induzido tem sido reservada para pesquisas, casos específicos ou em centros com experiência na técnica.

A pesquisa da FeNO tem algumas vantagens sobre a contagem de eosinófilos no escarro. Medidas de FeNO podem ser realizadas rapidamente em ambiente de atenção primária, requerem menos conhecimento técnico e fornecem dados fisiológicos objetivos em tempo real. Entretanto, medidas de FeNO são menos úteis como biomarcador em pacientes em tratamento com corticoides. Um estudo recente mostrou que FeNO menor do que 45 ppb exclui asma bem-controlada com valor preditivo negativo próximo de 90%, mas somente em pacientes ainda não tratados ou em uso de dose baixa de corticoide inalatório. FeNO elevada sugere fenótipo grave e responsivo a corticoide. Uma redução maior do que 40% na FeNO é sinal de melhora do controle, e níveis de FeNO menores do que 30 ppb se correlacionam a menor risco de exacerbação em 3 meses⁵. Medidas de FeNO durante períodos de bom controle fornecem uma linha de base para comparação ao longo do tempo, sendo melhores do que medidas isoladas. Embora FeNO seja um biomarcador promissor na asma, o custo/benefício do seu uso na avaliação do controle da doença ainda requer mais estudos.

Até o presente, não há justificativa suficiente para o uso rotineiro de FeNO ou contagem de eosinófilos no escarro na prática clínica diária⁴.

Questionários

Existem diversos instrumentos validados para avaliar a asma, incluindo: Asthma Control Questionnaire (ACQ), Asthma Control Test (ACT), Asthma Therapy Assessment Questionnaire (ATAQ), e Asthma Control Scoring System

Tabela 2

MONITORANDO ASMA	GINA	ACQ7	ACT	ATAQ	ACSS
Sintomas diurnos	X	X	X		X
Sintomas noturnos	X	X	X	X	X
Atividades físicas	X	X	X	X	X
Uso de Beta 2 agonista	X	X	X	X	X
Exacerbações	X				
Dispneia e sibilos	X				
PFE e/ou VEF ₁	X	X			X
Escarro induzido		X			
Opinião do paciente sobre controle			X	X	

PFE: pico de fluxo expiratório, VEF1: volume expiratório forçado no primeiro segundo

(ACSS)⁶⁻⁹. Todos são úteis pois direcionam a coleta da história, estabelecem metas para manejo dos sintomas e orientam ajustes no tratamento.

As diretrizes mais amplamente seguidas para o tratamento de asma, como o GINA, utilizam escalas com variáveis categóricas para classificar a asma em controlada, parcialmente controlada ou não controlada, muitas vezes, baseada na opinião de especialistas. Uma série de escalas numéricas foram desenvolvidas para quantificar o controle da asma, entre eles o ACQ, ACT e ATAQ⁶⁻⁸. Cada questionário avalia um conjunto de variáveis distintas. A Tabela 2 mostra as variáveis avaliadas por cada questionário.

Atualmente, o questionário mais utilizado em estudos clínicos é o ACQ, que originalmente constava de 7 itens e posteriormente foi desenvolvida e validada uma versão com 5 itens. Escores no ACQ menores ou igual a 0,75 se correlacionam com asma bem-controlada, enquanto escores maiores ou igual a 1,5 se correlacionam com doença não-controlada. A mínima diferença clinicamente significativa é de 0,5 ponto^{6,10}.

Outro questionário que pode ser utilizado é o ACT, que inclui itens que levam em consideração a percepção subjetiva do paciente sobre controle da doença e o impacto no trabalho ou escola, não se limitando a variáveis fisiológicas ou sintomas. Em um estudo sobre controle de asma, escores no ACT menores ou igual a 19 se correlacionaram com doença parcialmente controlada ou não-controlada de acordo com os critérios GINA. Como ferramenta de screening, o ACT mostrou concordância com avaliação de especialistas entre 71 a 78% no que se refere a controle de asma e necessidade de mudança da terapia⁷.

O ACSS é uma ferramenta quantitativa de avaliação de controle de asma, desenvolvida por um grupo canadense. Inclui, além das medidas clínicas e fisiológicas, medida de inflamação de vias aéreas, através da análise de eosinófilos no escarro. Possui oito itens no total, os quais são pontuados em porcentagem, gerando um escore total de 100%. Uma pontuação de 100% indica controle total da asma, 80 a 99% indica controle adequado, 60 a 79% indica pobre controle, 40 a 59% indica controle muito pobre, e pontuação menor do que 40% indica ausência de controle⁹.

Em nossa opinião, na prática clínica, é mais importante se habituar a um questionário, conhecendo suas vantagens e limitações, do que conhecer superficialmente e utilizar diversos instrumentos.

Conclusão

Como a asma é uma síndrome com diversas manifestações clínicas, é fundamental a definição de metas para atingir o controle adequado da doença. Até o momento, não existe uma característica isolada que define a asma como controlada. Desta forma, diversas variáveis devem ser consideradas, como sintomas e exame físico, número e gravidade de exacerbações recentes, função pulmonar, biomarcadores, risco de futuro evento adverso e escores de controle obtidos por questionários. Considerando as inúmeras opções terapêuticas, a obtenção de um controle adequado é fundamental para bem estar do paciente e para evitar futuras complicações.

Referências Bibliográficas

1. Global Strategy for Asthma Management and Prevention: National Heart, Lung, and Blood Institute; National Institutes of Health; World Health Organization, 2012; 1 -96
2. Reddel HK, Taylor DR, Bateman ED, et al. An official American Thoracic Society/European Respiratory Society statement: asthma control and exacerbations: standardizing endpoints for clinical asthma trials and clinical practice. *Am J Respir Crit Care Med* 2009; 180:59-99
3. Diretrizes da Sociedade Brasileira de Pneumologia e Tisiologia para o Manejo da Asma - 2012. *Jornal Brasileiro de Pneumologia* 2012; 38:S1 - S46
4. Petsky HL, Cates CJ, Lasserson TJ, et al. A systematic review and meta-analysis: tailoring asthma treatment on eosinophilic markers (exhaled nitric oxide or sputum eosinophils). *Thorax* 2012; 67:199-208
5. Michils A, Baldassarre S, Van Muylen A. Exhaled nitric oxide and asthma control: a longitudinal study in unselected patients. *Eur Respir J* 2008; 31:539-546
6. Juniper EF, O'Byrne PM, Guyatt GH, et al. Development and validation of a questionnaire to measure asthma control. *Eur Respir J* 1999; 14:902-907
7. Nathan RA, Sorkness CA, Kosinski M, et al. Development of the asthma control test: a survey for assessing asthma control. *J Allergy Clin Immunol* 2004; 113:59-65

8. Skinner EA, Diette GB, Algatt-Bergstrom PJ, et al. The Asthma Therapy Assessment Questionnaire (ATAQ) for children and adolescents. *Dis Manag* 2004; 7:305-313
 9. LeBlanc A, Robichaud P, Lacasse Y, et al. Quantification of asthma control: validation of the Asthma Control Scoring System. *Allergy* 2007; 62:120-125
 10. Thomas M, Kay S, Pike J, et al. The Asthma Control Test (ACT) as a predictor of GINA guideline-defined asthma control: analysis of a multinational cross-sectional survey. *Prim Care Respir J* 2009; 18:41-49
-

Abel de Barros Araújo Filho
abelaraujo85@yahoo.com.br

Critérios diagnósticos de asma de difícil controle e terapia Anti-IgE

Roberto Stirbulov¹

Professor Adjunto da FCM da Santa Casa de São Paulo. Coordenador da Disciplina do Sistema Respiratório

Introdução

A asma é uma doença inflamatória crônica, de mediação poligênica e multifatorial, com substrato fisiopatológico próprio e que leva a alterações morfológicas e funcionais das vias aéreas, acometendo também o interstício peribronquiolar e septal.

Como qualquer doença crônica persistente de mediação genética, o objetivo do tratamento não é a cura, mas o controle da doença. Particularmente na asma, a definição do que é controle é complexa e varia de acordo com o ponto de vista e qualificação daquele que tenta fazê-la. O GINA (*Global Initiative for Asthma*) e as Diretrizes da Sociedade Brasileira de Pneumologia e Tisiologia para o Manejo da Asma recomendam que os pacientes devam ser classificados como controlados, parcialmente controlados e não controlados. Esse estado de controle deve ser periodicamente diagnosticado e monitorizado nas sucessivas avaliações ao longo da vida do paciente asmático.^{1,2}

Há de se levar em conta a diferença entre controle e gravidade. Enquanto o controle da asma expressa a intensidade com que as manifestações da asma estão

suprimidas pelo tratamento, a gravidade refere-se à quantidade de medicamento necessária para atingir o controle e aos aspectos fenotípicos da doença, como padrões inflamatórios e anátomo-patológicos os quais estão também, relacionado ao remodelamento tecidual.

O controle das limitações atuais deve ser preferencialmente avaliado em relação às últimas quatro semanas e inclui sintomas, despertares noturnos, necessidade de medicação de alívio, limitação de atividades físicas e intensidade da limitação ao fluxo aéreo. Com base nesses parâmetros, a asma pode ser classificada em três grupos distintos: asma controlada, asma parcialmente controlada e asma não controlada. A prevenção de riscos futuros inclui reduzir a instabilidade da asma, suas exacerbações, a perda acelerada da função pulmonar e os efeitos adversos do tratamento (Quadro 1). O tratamento da asma é baseado no estado de controle e feito em etapas. Quando da persistência do estado de não controlado, afastados todos os fatores descontroladores, devemos aumentar a etapa de tratamento, elevando-se as doses atuais e acrescentando mais medicamentos controladores. (Quadro 2)

Quadro 1 - Critérios para o diagnóstico do estado de controle da asma. (Diretrizes da SBPT para o manejo da asma-2012)

Avaliação do controle clínico atual (preferencialmente nas últimas quatro semanas)			
Parâmetros	Asma controlada Todos os parâmetros abaixo	Asma parcialmente controlada Um ou dois dos parâmetros abaixo	Asma não controlada Três ou mais dos parâmetros da asma parcialmente controlada
Sintomas diários	Nenhum ou ≤ 2 por semana	Três ou mais por semana	
Limitação de atividades	Nenhuma	Qualquer	
Sintomas/despertares noturnos	Nenhum	Qualquer	
Necessidade de medicação de alívio	Nenhuma ou ≤ 2 por semana	Três ou mais por semana	
Função pulmonar (PFE ou VEF) ^{3*}	Normal	< 80% predito ou do melhor prévio (se conhecida)	
Avaliação dos riscos futuros (exacerbações, instabilidade, declínio acelerado da função pulmonar e efeitos adversos)			
Características que estão associadas com aumento dos riscos de eventos adversos no futuro: mau controle clínico, exacerbações frequentes no último ano, ⁴ admissão prévia em UTI, baixo VEF ₁ , exposição à fumaça de tabaco e necessidade de usar medicação em altas doses ⁵ .			

¹Por definição, uma exacerbação em qualquer semana é indicativa de asma não controlada. Qualquer exacerbação é indicativa da necessidade de revisão do tratamento de manutenção. ²Valores pré-broncodilatador sob o uso da medicação controladora atual. ³Não aplicável na avaliação do controle da asma em crianças menores de cinco anos. Adaptado de Global Initiative for Asthma e Pedersen et al.^{1,2}

Quadro 1 - Critérios para o diagnóstico do estado de controle da asma. (Diretrizes da SBPT para o manejo da asma-2012)

NÍVEL DO CONTROLE		AÇÃO		
CONTROLADA		Manter o tratamento e identificar a menor dose para manter o controle		
PARCIALMENTE CONTROLADA		Considerar aumentar a dose para atingir o controle		
NÃO CONTROLADA		Aumentar etapas até conseguir controle		
EXACERBAÇÃO		Tratar como exacerbação		
ETAPAS DO TRATAMENTO*				
ETAPA 1	ETAPA 2	ETAPA 3	ETAPA 4	ETAPA 5
EDUCAÇÃO E CONTROLE AMBIENTAL				
BD de curta ação por demanda		BD de curta ação por demanda		
Opções de medicamentos controladores para as etapas 2 a 5 [†]	Selecione uma das opções abaixo <i>Dose baixa de CI</i> Antileucotriênicos	Selecione uma das opções abaixo <i>Dose baixa de CI + LABA</i> Dose média ou alta de CI Dose baixa de CI + triflina de liberação lenta	Selecione uma das opções abaixo <i>Dose moderada ou alta de CI + LABA</i> Dose moderada ou alta de CI + LABA + antileucotriênicos Dose moderada ou alta de CI + LABA + triflina de liberação lenta	Adicionar um ou mais em relação à etapa 4 Corticóide oral na dose mais baixa possível Tratamento com anti-IgE

A Asma de Difícil Controle (ADC) tem aspectos fenotípicos específicos, entre os quais se destacam resposta inadequada aos medicamentos controladores, grande potencial para remodelamento tecidual, grande acometimento de pequenas vias aéreas e resistência elevada aos corticosteroides. Os portadores dessa condição apresentam exacerbações graves e comorbidades consequentes às doses elevadas dos medicamentos controladores, incluindo corticosteroides orais (diabetes, obesidade, hipertensão arterial sistêmica, osteoporose) e relacionadas à própria condição mórbida, como insuficiência respiratória crônica e distúrbios do sono.

Critérios diagnósticos da asma de difícil controle

Pacientes que atingem a etapa 4 de tratamento com dificuldade em atingir o controle da doença podem ser considerados portadores da asma de difícil controle, quando ascenderão para a etapa 5 de tratamento (Quadro 2).^{1, 2} Portanto, a ADC pode ser definida como asma insuficientemente controlada apesar de uma estratégia terapêutica apropriada e ajustada ao nível de gravidade clínica (Nível 4, I Diretrizes da SBPT para o manejo da asma; GINA 2011) indicada por especialista ou centro de referência.³

O diagnóstico de ADC só deve ser estabelecido após rigorosa e minuciosa avaliação, por período que varia entre 3 e 6 meses, sendo essencial descartar doenças concomitantes ou que simulam asma e controlar ou excluir seus fatores agravantes ou exacerbantes.

O diagnóstico correto de ADC é feito quando se detecta falha na resposta ao tratamento adequado e ajustado ao grau de gravidade clínica. Contudo, muitas doenças podem simular a ADC e outras podem exacerbá-la. Portanto, para

garantir um diagnóstico correto, certos requisitos obtidos em avaliações sistemáticas devem ser preenchidos para confirmar o diagnóstico de asma e descartar outras condições mórbidas que a simulam. De acordo com a atualização de 2008 do Consenso Latino-Americano de Asma de Difícil Controle,³ determinados pré-requisitos são necessários para que o correto diagnóstico de ADC seja feito, os quais estão descritos abaixo:

Confirmar a limitação ao fluxo aéreo e sua gravidade, cuja análise deve incluir a espirometria (curva volume-tempo e curva fluxo-volume) e a monitorização do pico de fluxo expiratório (PFE). O diagnóstico de limitação ao fluxo aéreo é estabelecido pela redução da relação VEF_1/CVF , e a intensidade dessa limitação é determinada pela redução percentual do VEF_1 em relação ao seu previsto. A redução persistente da Capacidade Vital e/ou Capacidade Vital Forçada, afastados distúrbios restritivos, pode representar hiperinsuflação pulmonar, decorrente de acometimento importante de pequenas vias aéreas, o que torna o controle da asma mais difícil. O diagnóstico de certeza dessa condição pode ser feito através da Pletismografia, que identifica aumento de resistência ao fluxo aéreo em pequenas vias e a elevação do Volume Residual.

A medida da variação diurna exagerada do PFE é uma forma mais simples mas menos acurada de diagnosticar a limitação ao fluxo aéreo na asma.¹⁰ Medidas matinais e vespertinas do PFE devem ser obtidas durante duas semanas. A diferença entre os valores matinais e vespertinos é dividida pelo maior valor e expressa em percentual. Em geral, variações diurnas superiores a 20% são consideradas positivas. Variações acima de 30% aponta para asma grave, passível de exacerbações importantes.

Considerar o diagnóstico diferencial com outras doenças respiratórias e não respiratórias que possam apresentar sintomas respiratórios similares aos de asma e causar erros diagnósticos e terapêuticos. Por isso, é necessário analisar cuidadosamente os critérios utilizados para estabelecer o diagnóstico de asma e, em cada passo, realizar provas oportunas para descartar essas outras doenças. Os diagnósticos diferenciais mais frequentes são: alveolite alérgica extrínseca, pneumonia eosinofílica crônica (é necessário considerar que 40% a 50% dos pacientes com pneumonia eosinofílica crônica são asmáticos), bronquiectasias, fibrose cística, estenoses traqueais, tumores traqueais, corpo estranho, disfunção de cordas vocais, síndrome de hiperventilação, DPOC, sequelas de tuberculose, traqueo-broncomalácia, doenças intersticiais, insuficiência cardíaca, pneumonias de hipersensibilidade, tromboembolismo pulmonar crônico ou de repetição. Convém ressaltar que frequentemente pacientes portadores dessas morbidades são encaminhados aos ambulatórios de pneumologia com o diagnóstico de ADC, principalmente por apresentarem refratariedade à terapêutica convencional para asma.

Identificar comorbidades e fatores descontroladores e exacerbantes, dentre os quais destacam-se a doença nasossinusal, doença do refluxo gastroesofágico, discinesia de cordas vocais, medicamentos descontroladores (como beta-bloqueadores, ácido acetil-salicílico e outros anti-inflamatórios não hormonais), aspergilose, distúrbios psiquiátricos e tabagismo. Este último, além de promover sintomas respiratórios, pode causar diminuição da resposta aos corticosteroides inalatórios e sistêmicos.

Garantir o tratamento adequado e seu correto cumprimento. O paciente asmático deve ser tratado adequadamente, de acordo com a gravidade de sua doença. Ou seja, o tratamento deve incluir, pelo menos, corticosteroides inalatórios em doses altas e β_2 agonistas de ação prolongada. Muitos casos de suposta ADC referem-se simplesmente a um cumprimento inadequado do tratamento por parte do paciente e são, na realidade, casos de asma mal controlada. Somente 30% a 50% dos pacientes asmáticos seguem corretamente seu tratamento. Em vista disso, o médico deverá investigar o cumprimento e a adesão ao tratamento cada vez que estiver diante de uma resposta terapêutica inesperada. O cumprimento da terapia antiasmática prescrita depende, de muitos fatores. Alguns estão diretamente relacionados aos medicamentos empregados e outros às características do paciente. Dentre os primeiros, cabe citar o tipo de dispositivo, a via de administração do medicamento, a complexidade dos esquemas terapêuticos ou uma inadequação destes ao nível intelectual do paciente, o que determina a incompreensão das instruções. Outros fatores associados ao medicamento são os temores de seus possíveis efeitos secundários, o

elevado custo ou a inadequada disponibilidade no sistema de saúde. Em certas ocasiões, a causa de falta de adesão ao tratamento está relacionada às características particulares do paciente, como alterações do equilíbrio emocional (especialmente com traços depressivos), sociopatias (como o alcoolismo ou o isolamento social), alterações da personalidade ou a falta de apoio familiar, que distorcem a atitude do indivíduo perante a doença, assim como sua percepção da gravidade do processo. O uso correto da via inalatória, que é a recomendada para o tratamento da asma, requer certo treinamento e preparação específica. A equipe da saúde não deve somente explicar ao paciente as características do dispositivo de inalação escolhido, mas também mostrar seu uso correto na prática e reavaliar a destreza do paciente em sua utilização a cada visita.

O diagnóstico da asma de difícil controle deve ser feito preferencialmente por especialistas com avaliação criteriosa, quando se vai estabelecer o diagnóstico de certeza de asma, excluir diagnósticos diferenciais, pesquisar, controlar ou excluir fatores exacerbantes e saber se está havendo inadequação do tratamento.

Em sua primeira etapa, diante da suspeita de ADC e cumprido os pré-requisitos destacados anteriormente, os pacientes que estando no nível 4 de tratamento e não atingem o controle- têm indicação de submeter-se a teste terapêutico com doses de 40 a 60mg de corticosteroides orais por um período de até 2 semanas. Caso o controle não seja obtido ou o paciente não tolere a redução progressiva da dose, confirma-se o diagnóstico de ADC. Pesquisa-se a adesão novamente e assegura-se o tratamento correto, inclusive com doses elevadas de corticosteroides inalatórios associados a beta-agonistas de ação prolongada e inclusão de terceiro ou quarto fármaco. Caso ainda ocorra insucesso, o paciente passa a receber tratamento adicional, que pode ser realizado com medicamentos anti-IgE.

Fatores que podem influenciar no diagnóstico da ADC

No processo de diagnóstico de ADC, reiteramos que o médico deve ficar atento a alguns fatores para que não se estabeleçam diagnósticos falso-positivos. Destacam-se o uso inadequado dos dispositivos inalatórios; efeitos adversos dos medicamentos utilizados na manutenção da asma; manifestação de outras doenças que simulam a asma; uso concomitante de medicamentos que podem dificultar o controle da doença como betabloqueadores e inibidores de enzima de conversão da angiotensina e exposição ambiental e/ou profissional agressiva, com ênfase ao tabagismo.

Em uma segunda fase, estabelecido o diagnóstico de ADC, deve-se levar em conta outros aspectos que podem fazer parte de seu complexo fenotípico e dificultar o manejo, desde o diagnóstico até o tratamento.

Remodelamento de vias aéreas. Pode ser definido como um conjunto de alterações estruturais das vias aéreas e

interstício pulmonar que acarretam distúrbios funcionais de gravidade proporcional. Esse fenômeno decorre do processo inflamatório crônico e tem aspecto fenotípico variável entre os asmáticos, com diferentes padrões de intensidade e rapidez de desenvolvimento. Sabe-se que quanto mais intenso e rápido, maior a gravidade e a dificuldade de controle da asma. Algumas alterações já são conhecidas e consagradas como resultados do processo de remodelamento na asma. Entre elas destacam-se: hiperplasia e hipertrofia da musculatura lisa; desnudamento do epitélio brônquico com exposição de neurorreceptores que estimulam o broncoespasmo; infiltrado celular da adventícia; espessamento da porção reticular da membrana basal; perda das dobraduras do epitélio brônquico; elastólise do interstício peribronquiolar com perda da sustentação elástica dos bronquíolos; hiperplasia glandular com hiperprodução de muco; espessamento da lâmina própria da musculatura brônquica. Todas essas alterações vão acarretar os seguintes fenômenos: aumento da hiper-reatividade brônquica; aumento da obstrução; diminuição da reversibilidade; redução da resposta dos receptores β_2 às substâncias broncodilatadoras endógenas e exógenas.⁵

Existe evidente proporcionalidade entre o remodelamento, gravidade da asma e dificuldade de controle. O fenômeno de elastólise no interstício peribronquiolar tem como repercussão a hiperinsuflação pulmonar persistente, devido ao fechamento precoce das pequenas vias aéreas durante a expiração. A redução da capacidade vital e capacidade inspiratória observadas na espirometria simples no período intercrítico não deixam de ser marcadores indiretos de gravidade da asma. Estudos realizados em asmáticos portadores de asma quase fatal mostram que elevação do volume residual e redução da capacidade vital são marcadores indiretos de elevação de mortalidade pela asma.⁵

Vignola⁶ publicou, em 2004, estudo no qual estabeleceu um escore de manifestações radiológicas observadas na tomografia computadorizada de tórax de alta resolução. A conclusão do estudo foi que nos portadores de asma grave o escore tomográfico se assemelhava ao daqueles pacientes portadores de DPOC. Essa observação coincide com a redução de reversibilidade aos broncodilatadores observada em doentes asmáticos graves.

Acometimento das pequenas vias aéreas. As alterações estruturais decorrentes do processo inflamatório da asma nas vias aéreas menores que dois milímetros têm sido cada vez mais considerados na fisiopatologia da asma de difícil controle. As pequenas vias aéreas do pulmão são aquelas com diâmetro menor que 2mm, estando localizadas entre os brônquios da 17ª e 18ª geração. Somadas, correspondem a 80% da superfície pulmonar. Em indivíduos normais, as pequenas vias são responsáveis por 10% da resistência aérea. Sabe-se hoje que, diferente do que se imaginava, essa região sofre o mesmo processo inflamatório próprio da asma, observado nas vias aéreas de maior calibre. No entanto, a

repercussão nas provas de função pulmonar convencionais utilizadas na prática clínica diária são pouco evidentes. Sendo assim, essa região tem sido chamada de zona de silêncio e seu acometimento pelo processo inflamatório deve ser aventado sempre que houver persistência de sintomas como tosse e opressão torácica, associada à ausência de manifestações funcionais. A realização de exames complementares mais sofisticados, como a medida de resistência e condutância, pode determinar a disfunção das pequenas vias aéreas, incluindo resposta terapêutica.^{7,8}

As maiores evidências do acometimento das pequenas vias aéreas na asma são observadas por meio do estudo anatomopatológico de fragmentos de pulmão, obtidos, mais frequentemente, em estudo de necropsia de pacientes que morreram em um ataque de asma.^{5,8}

Simões e colaboradores⁵ observaram, por meio da análise anatomopatológica de pacientes que morreram por asma, predominância de processo inflamatório de pequenas vias aéreas, acometimento da região externa dos bronquíolos e infiltração do interstício septal com evidências de elastólise.

O acometimento das pequenas vias aéreas pode ser avaliado por meio do aprisionamento ou alçapamento de ar (*air trapping*) regional, observado na tomografia computadorizada de alta resolução (TCAR), representado por áreas segmentares de atenuação aérea ou hiperinsuflação regional. Essa manifestação é mais evidente na fase expiratória ou na vigência de broncoprovocação.

Laurent⁹ estabeleceu uma análise semiquantitativa de aprisionamento de ar, obtida com TCAR, dependendo da extensão do segmento onde se observou baixa atenuação. O estudo foi realizado em asmáticos, sadios não fumantes e sadios fumantes. O maior escore de atenuação (aprisionamento de ar) foi observado nos asmáticos. Esse encontro apresentou correlação com a redução do FEF25-75, comprovando maior acometimento das pequenas vias aéreas nos indivíduos asmáticos.

Goldin¹⁰ analisou a atenuação de imagem na TCAR, indicativo de aprisionamento regional de ar, antes e depois da broncoprovocação com metacolina, em indivíduos normais e asmáticos. Observou que nos asmáticos ocorreu significativa elevação da atenuação nos asmáticos após a broncoprovocação, diferente do que foi observado nos participantes normais. Mais uma vez, evidenciou-se acometimento das pequenas vias aéreas nos portadores de asma.

As evidências acima não deixam dúvidas quanto ao envolvimento das pequenas vias aéreas na asma, mesmo naquelas classificadas como leve. No entanto, as provas de função pulmonar de uso corrente são inadequadas para medir o aumento de resistência neste segmento das vias aéreas. Dessa forma, o médico não tem levado em consideração o processo inflamatório nessa região, principalmente quando ocorre falta de controle com a terapêutica inalatória consagrada.

Nenhum método diagnóstico disponível na prática clínica corrente tem, isoladamente, a capacidade em medir com

acurácia e precisão o envolvimento das pequenas vias aéreas nos asmáticos. Portadores de asma leve, ocasionalmente respondem com aumento da capacidade vital forçada após a administração de broncodilatador. Sugere-se que a redução do volume residual seria a razão para essa observação, o que pode ser confirmado com a pletismografia. Certamente, o acometimento das pequenas vias aéreas é o substrato fisiopatogênico para tal manifestação.

Resistência aos corticosteroides. O tipo genético é mais raro e seu substrato é a redução do número absoluto de receptores de corticosteroide e ausência generalizada de resposta às doses elevadas de CE. Além disso, observa-se redução dos efeitos colaterais dessa substância. No tipo adquirido ocorre diminuição na afinidade dos receptores de CE e aumento da atividade do Fator Nucleolar Kapa Beta e da *Activator Protein 1*, mediadores inflamatórios importantes na asma. O paciente portador desse tipo de resistência tem ativação persistente de linfócitos T, resposta eosinopênica reduzida pela utilização de corticoides. Nesse caso reverte-se a resistência com utilização de doses elevadas de CE com consequente elevação dos efeitos adversos, alguns dos quais sérios.

Dentre os motivos mais frequentes de resistência aos corticosteroides, destacam-se :

- Farmacocinéticas, que podem ser secundárias à absorção incompleta dos glicocorticoides por transtornos gastrointestinais, falha enzimática de conversão da forma inativa e interações medicamentosas com outros fármacos indutores do citocromo P-450.

- Anatômicas, que é devida às alterações estruturais decorrentes do processo de remodelamento brônquico, como hipertrofia e hiperplasia da musculatura lisa e espessamento da membrana basal.

A confirmação da resistência aos corticosteroides pode ser feita pelo teste de Brompton.¹¹ Consiste na administração a pacientes com prova broncodilatadora positiva, de um ciclo de 40mg diários de corticosteroides orais, por duas semanas, duplicando-se a dose mais duas semanas caso não se tenha resposta terapêutica inicial. Caso o paciente não apresente melhora clínica e funcional, considera-se que o teste é positivo para a presença de resistência ao corticosteroide.

Terapia Anti-IgE

A maior atenção dada nos últimos anos à asma de difícil controle (ADC) contribuiu para o aprofundamento das pesquisas e o consequente surgimento de novos medicamentos voltados para o seu tratamento. Alguns, como o omalizumabe ou anti-imunoglobulina E (anti-IgE), foram incorporados de pronto às etapas das diretrizes em todo o mundo enquanto outros, como mepolizumabe, tralokinumabe, lebrikizumabe, tiotrópio, etarnecept, golimumabe e infliximabe, ainda estão tendo sua indicação mais precisa investigada

O omalizumabe é um anticorpo monoclonal recombinante humanizado que se liga à imunoglobulina E (IgE) livre e impede as respostas por ela mediadas. O omalizumabe

reconhece somente a IgE e se liga a todas as formas circulantes, não importando a especificidade do alérgeno. Esta anti-IgE inibe as respostas induzidas pelo alérgeno independentemente da especificidade deste. Não se liga à IgE que já está na superfície das células e elimina a IgE circulante formando trímeros ou hexâmeros através do sistema reticuloendotelial.¹⁵

O omalizumabe está indicado para asma de difícil controle em pacientes acima de 6 anos que apresentem um componente de atopia demonstrado preferencialmente por testes cutâneos positivos (*prick test*) ou reatividade *in vitro* (*rast*) a alérgenos inaláveis comuns.¹⁶ Pode-se aceitar a história médica pregressa como definidora do componente atópico. Os pacientes precisam também apresentar níveis de IgE total sérica entre 30 e 1500UI/mL. De acordo com os critérios das etapas de tratamento adotados pelo *Global Initiative for Asthma* (GINA) e pelas Diretrizes Brasileiras para o manejo da Asma, está indicado para pacientes no estágio 5.^{1,2} (Quadro 2)

O omalizumabe é prescrito por via subcutânea a cada 2 ou 4 semanas (14 ou 28 dias), de acordo com os níveis séricos de IgE total e peso, na dose de 0,016mg/kg/IgE, por meio de tabela customizada (tabelas 2 e 3). Aplicação deve ser em ambiente hospitalar, em local equipado para atendimento de urgência (carrinho de parada, material de entubação, oxigênio). Observação obrigatória por 2 horas na primeira vez e uma hora nas subsequentes. Não é indicado para tratar estado de mal asmático. Não se deve suspender ou diminuir abruptamente o corticoide inalatório ou oral.

Não existe um fator preditor de resposta como também não existe um desfecho determinante de eficácia da medicação. O que se faz hoje é prescrever por um período mínimo de 16 semanas observando melhora nos seguintes desfechos: qualidade de vida, função pulmonar, despertar noturno, sintomas diários, exacerbações, uso da medicação de resgate, uso de corticoides sistêmicos, visitas não agendadas a consultórios médicos, idas a emergências, hospitalizações. Todos estes itens compoem o que vem sendo chamado de avaliação global da efetividade do tratamento (GETE).^{17,18} Caso o paciente não tenha apresentado boa resposta, suspende-se o tratamento. Contudo, se a resposta for adequada, mantém-se a medicação por tempo indeterminado, pois os estudos publicados até agora não definem o período da prescrição. Por ser uma medicação que não altera a produção de IgE mas apenas a bloqueia, depreende-se que seja de uso crônico. Não existe indicação para solicitação de níveis séricos de IgE total ao longo do tratamento para eventual reavaliação. Os kits comerciais disponíveis em laboratórios de análises clínicas dosam a IgE total e não a livre (dosada apenas em protocolos de pesquisa clínica em função do custo elevado). Portanto, ao pedir a dosagem durante o tratamento, os níveis deverão estar elevados (até 10 vezes) pois refletirão a IgE livre + a conjugada nos complexos omalizumabe/IgE.

Tabela 2: ADMINISTRAÇÃO A CADA 4 SEMANAS. Doses de Xolair® (mg por dose) administradas por injeção subcutânea a cada 4 semanas

Nível de IgE basal (UI/mL)	Peso corpóreo (kg)									
	> 20-25	> 25-30	> 30-40	> 40-50	> 50-60	> 60-70	> 70-80	> 80-90	> 90-125	> 125-150
≥ 30-100	75	75	75	150	150	150	150	150	300	300
> 100-200	150	150	150	300	300	300	300	300		
> 200-300	150	150	225	300	300					
> 300-400	225	225	300							
> 400-500	225	300								
> 500-600	300	300								
> 600-700	300									

Administração a cada duas semanas:
Veja Tabela 3

Tabela 3: ADMINISTRAÇÃO A CADA 2 SEMANAS. Doses de Xolair® (mg por dose) administrado por injeção subcutânea a cada 2 semanas

Nível de IgE basal (UI/mL)	Peso corpóreo (kg)														
	> 20-25	> 25-30	> 30-40	> 40-50	> 50-60	> 60-70	> 70-80	> 80-90	> 90-125	> 125-150					
> 30-100	Administração a cada 4 semanas; veja Tabela 2								225	300					
> 100-200	Administração a cada 4 semanas; veja Tabela 2								225	300					
> 200-300	Administração a cada 4 semanas; veja Tabela 2								225	375					
> 300-400	Administração a cada 4 semanas; veja Tabela 2								225	300	300	450	525		
> 400-500	Administração a cada 4 semanas; veja Tabela 2								225	225	300	375	375	525	600
> 500-600	Administração a cada 4 semanas; veja Tabela 2								225	300	300	375	450	450	600
> 600-700	Administração a cada 4 semanas; veja Tabela 2								225	225	300	375	450	450	525
> 700-800	225	225	300	375	450	450	525	600							
> 800-900	225	225	300	375	450	450	525	600							
> 900-1000	225	300	375	450	525	600									
> 1000-1100	225	300	375	450	600										

NÃO ADMINISTRAR – não há dados disponíveis para recomendação de dose

Em relação à segurança, alguns eventos adversos chamaram a atenção e vêm sendo acompanhados:

1. Anafilaxia: incidência de 0.1%. 40% das vezes após a primeira dose. Alguns até 24 horas após aplicação. Poucos casos após dois anos de uso.¹⁹

2. Reações locais: dor, equimose, eritema, calor local, queimação, dor em ferroada, prurido, formação urticariforme, endurecimento, tumoração e inflamação já foram observados. Ocorrem, em sua maioria, dentro de uma hora após a injeção, duram menos de 8 dias e geralmente diminuem de frequência nas aplicações subsequentes.

3. Neoplasias: tipos celulares e órgãos de origem heterogênea, sem casos considerados relacionados à droga por um painel de oncologistas independentes em condições cegas, revisão de literatura sem uma clara ligação entre a IgE elevada na asma e o risco de câncer. Os dados clínicos não sugerem uma relação causal entre o omalizumabe e o câncer até o momento.²⁰

4. Aumento do risco de infestações por helmintos: único estudo a avaliar essa relação, não mostrou significância estatística.²¹

Referências bibliográficas

1. Global initiative for Asthma (GINA)–Update 2011. Available from: www.ginasthma.com
2. Diretrizes da Sociedade Brasileira de Pneumologia e Tisiologia para o Manejo da Asma. V38 , Suplemento 1. p. S1-S46. Abril 2012
3. Neffen HE, Talamo C, Colodenco D, Verano RJD, Barillas JMR, Stirbulov R, et AL. Consenso Latino-Americano sobre asma de difícil controle. *Drugs of Today* 2009;45(3):7-43.
4. Workshop on refractory asthma. *Am J Respir Crit Care Med*. 2000;162:2341-51.
5. Simões SM, Santos MA, Oliveira MS, Fontes ES, Fernezlian,S, Garippo AL, et al. Inflammatory cell mapping of the respiratory tract in fatal asthma *Clin & Exp Allergy*. 2005;35(5):602-11.
6. Vignola AM et al. Airway remodelling assessed by sputum and high-resolution computed tomography in asthma and COPD. *Eur Resp J*. 2004;24:910-17.
7. Hamid Q, Song Y, Kosimbos TC, et al. Inflammation of small airways in asthma. *J Allergy Clin Immunol*. 1997;100:44-51.
8. Haley KJ. Inflammatory cell distribution within and along asthmatic airways. *Am J Respir Crit Care Med*. 1998; 158(2):565-72.
9. Laurent F, Latrabe V, Raherison C, Marthan R, Tunon-de-Lara JM. Functional significance of air trapping detected in moderate asthma. *Eur Radiol*. 2000;10:1404-10.

10. Goldin GG. Airway Hyperreactivity: Assessment with Helicoidal Thin-Section CT. *Radiology*.1998;288:321-9.
11. Leung DY, Bloom JW. Update on glucocorticoid action and resistance. *J Allergy Clin Pharmacol*. 2004;4:257-62.
12. Juniper EF, O'Byrne PM, Guyatt GH, Ferrie PJ, King DR. Development and validation of a questionnaire to measure asthma control. *Eur Respir J*. 1999;14(4):902-7.
13. Nathan RA, Sorkness CA, Kosinski M, Schatz M, Li JT, Marcus P, et al. Development of the asthma control test: a survey for assessing asthma control. *J Allergy Clin Immunol*. 2004;113(1):59-65.
14. LeBlanc A, Robichaud P, Lacasse Y, Boulet LP. Quantification of asthma control: validation of the Asthma Control Scoring System. *Allergy*. 2007;62(2):120-5.
15. Rolinck-Werninghaus C, Wahn U, Hamelmann E. Anti-IgE therapy in allergic asthma. *Current Drugs Therapy – inflammation & allergy*. 2005;4:551-64.
16. Humbert M, Beasley R, Ayres J et al. Benefits of omalizumab as add-on therapy in patients with severe persistent asthma who are inadequately controlled despite best available therapy (GINA 2002 step 4 treatment): INNOVATE. *Allergy* 2005; 60:309-316.
17. Holgate ST. How to evaluate a patient's response to anti-IgE. *Eur Respir Rev* 2007;16(104):78-84.
18. Brusselle G, Michils A, Louis R et al. Real-life effectiveness of omalizumab in patients with severe persistent allergic asthma: the PERSIST study. *Respir Med* 2009;103:1633-42.
19. Rodrigo GJ, Neffen H, Castro-Rodriguez JA. Efficacy and safety of subcutaneous omalizumab versus placebo as add-on therapy to corticosteroids for children and adults with asthma: a systematic review. *Chest* 2011;139(1):28-35.
20. Busse W, Buhl R, Vidaurre CF et al. Omalizumab and the risk of malignancy: results from a pooled analysis. *J Allergy Clin Immunol* 2012;129:983-9.
21. Cruz A, Lima F, Sarinho E et al. Safety of anti-immunoglobulin E therapy with omalizumab in allergic patients at risk of geohelminth infection. *Clin and Exper Allergy* 2007;37:197-207.

Roberto Stirbulov
stirbul@uol.com.br

Novos tratamento de manutenção da asma

Guilherme Eler de Almeida¹, Felipe Xavier de Melo², Bianca Coutinho Pina Ferreira³, Rafael Stelmach⁴

^{1,2,3}Médicos Residentes da Disciplina de Pneumologia da Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo / Hospital das Clínicas

⁴Professor Livre Docente da Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo / Hospital das Clínicas

Introdução

A asma é uma das doenças crônicas mais comuns, acometendo cerca de 300 milhões de pessoas no mundo. No Brasil, estima-se que haja aproximadamente 20 milhões de asmáticos, considerando uma prevalência em torno de 10%.¹ Dentre todos os casos, 5% a 10% são considerados portadores de asma grave, sendo que menos de 5% encaixam-se no espectro de asma de difícil controle, ou seja, permanecem inadequadamente controlados, apesar da terapia com medicamentos inalatórios em doses máximas.² Pensando nesses pacientes, várias drogas vêm sendo estudadas, com intuito de melhorar a abordagem e o controle da doença.

Novos corticóides inalatórios

Corticóides inalatórios (CI) são, atualmente, a base do tratamento farmacológico da asma persistente, devido a sua propriedade pulmonar de controle da inflamação das vias aéreas. A eficácia clínica depende de suas características de depósito, formulação, dispositivo inalatório, além das propriedades intrínsecas dos corticóides.³

Novas abordagens para essa terapêutica envolvem a tentativa de desenvolvimento do CI ideal, aquele que apresente perfil com menos efeitos sistêmicos, maior deposição pulmonar em pequenas vias aéreas e menor deposição em vias aéreas superiores, e duração de efeito prolongada.³

As formulações de partículas pequenas recentemente desenvolvidas, como a ciclesonida e a beclometasona, especialmente aquelas em dispositivos a base de propelente de hidrofluoroalcano (HFA) apresentam deposição pulmonar otimizada, com provável melhora clínica, e, no caso da ciclesonida, conjugação lipídica com o pulmão, resultando em duração prolongada e possibilitando dose única diária.³

Um estudo de dose-resposta com a beclometasona avaliou eficácia clínica da medicação em HFA comparado com CFC, observando melhor eficácia clínica com o primeiro obtida por maiores ganhos de VEF1 com mesmas doses da medicação.⁴ Estudos envolvendo a flunisolida também sugeriram maior eficácia clínica após introdução do HFA.⁴

A capacidade de ligação proteica observada na ciclesonida reduz o tempo de clearance sistêmico e a incidência de efeitos adversos. Outra vantagem observada na ciclesonida é o fato da medicação ser uma pró-droga, com ativação após o contato com o pulmão, apresentando dessa forma menores efeitos adversos em vias aéreas

superiores, como candidíase e disfonia.⁵

Dessa forma, os CI de pequenas partículas trouxeram ganho em redistribuição da dose para vias aéreas, com menor deposição em orofaringe, maior efeito na periferia pulmonar, com pequena evidência de melhora de eficácia clínica e efeitos adversos sistêmicos.³

Tiotrópio

Para os pacientes que permanecem não controlados a despeito de terapêutica otimizada, está em estudo a adição do Tiotrópio ao esquema de tratamento. Um estudo recente⁶ sintetizou o resultado de dois trials (PrimoTinA-asthma 1 e 2) que incluíram pacientes asmáticos sintomáticos (ACQ-7 $\geq 1,5$) com limitação funcional ao fluxo aéreo no pós-BD, já em uso de LABA ($\beta 2$ adrenérgico de longa duração) + CI. Foram seguidos por um período de 48 semanas, aleatorizados para o uso de Tiotrópio ou placebo em adição ao tratamento já em curso. O estudo mostrou ganho funcional tanto no VEF1 de pico (3 horas após a administração) e no pico de fluxo expiratório (PFE). Mostrou também redução no risco de exacerbações graves (NNT 15 durante as 48 semanas) por: a) diminuição de 21% quando exacerbação foi definida por piora clínica com necessidade de introdução ou aumento de duas vezes na dosagem de corticoide oral por no mínimo 3 dias; e b) redução de 31% no risco, quando consideradas como piora progressiva dos sintomas ou queda $\geq 30\%$ dos valores de PFE por pelo menos dois dias, todos com significância estatística. Além disso, houve melhora nos escores de controle e qualidade de vida em asma e na quantidade de dias livres de sintomas, todos sem significância estatística em um ou ambos trials.

A melhora funcional, que variou de ganho médio de 86 – 154 ml de VEF1 (ganho < 10% do predito), foi obtida num contexto de pacientes já em uso de broncodilatador, mantendo sintomatologia e obstrução ao fluxo aéreo. O efeito adicional do Tiotrópio nestes pacientes pode se dever ao diminuto tamanho das partículas dispensada pelo dispositivo utilizado, facilitando o alcance das pequenas vias (névoa), e reduzindo o aprisionamento aéreo⁷. Especula-se sobre o seu efeito anti-inflamatório, mostrado pela redução na fração exalada de óxido nítrico⁸ ou por sinergismo medicamento ao nível de receptores moleculares entre LABAs e Tiotrópio⁹, com ambas hipóteses carecendo de mais estudos para comprovação.

B2 Agonista de ultra longa duração

Estudos tem mostrado benefícios do uso de de B2 agonistas de ultra longa duração, para pacientes com asma, isoladamente ou em associação com corticoide inalatório, administrados uma vez ao dia.

Num estudo¹⁰, o uso inalatório do Indacaterol isolado, em diversas doses (100-600mcg/dia), promoveu broncodilatação persistente por 24horas, com maior aumento de VEF1 (180-260ml), maior VEF1 na área sob a curva em 22 e 24h, além de maior VEF1 em qualquer medida entre 5 minutos e 24 horas após inalação, quando comparado com placebo. Algumas dosagens também foram superior ao Salmeterol, com boa segurança clínica e resultados semelhantes em outros estudos.¹¹ Mostrou-se inclusive maior segurança cardiovascular, quando comparado ao uso de Formoterol ou Salmeterol.¹²

Resultados semelhantes foram encontrados com o uso do Vilanterol. Um estudo¹³ (que incluiu 4 trials) - com pacientes com asma leve a moderada - mostrou efeito broncodilatador persistente em 24horas com aumento médio do VEF1 que variou de 203-276ml e 242-321 ml, 5 minutos e 23-24horas respectivamente após a inalação de doses de 25-100mg de Vilanterol isolado, uma vez ao dia, com boa segurança clínica.^{13,14}

Estudos pré-clínicos com Abediterol mostraram em espécimes de pulmão humano um tempo para início de ação semelhante ao formoterol (7-10minutos), com meia vida de ação semelhante ao indacaterol (690 minutos). Em cobaias a inalação de Abediterol inibiu a broncoconstrição induzida por Acetilcolina, com maior potência e tempo de meia vida que o salmeterol e formoterol, sendo semelhante ao indacaterol. Em cães o efeito superou o do indacaterol, com menor efeito cardiovascular em FC.¹⁵ Outros como o Olodaterol e Carmoterol entre outros¹¹ vem sendo estudados, isoladamente ou em associação com CI.

Cabe salientar que a segurança do uso de LABAs em indivíduos asmáticos vem sendo avaliada num trial ainda em andamento, que pretende incluir >50000 indivíduos, com resultados previstos para 2017.¹⁶

Inibidores de fosfodiesterase

Tendo como base o antigo uso de inibidores não seletivos de fosfodiesterase (PDE), como a teofilina, buscou-se o estudo de inibidores mais seletivos, com enfoque em PDE 3 e/ou 4, enzimas responsáveis pelo metabolismo do AMP cíclico em músculo liso pulmonar de vias aéreas e células inflamatórias, respectivamente.¹⁷ Dessa forma, inibidores de PDE4 foram desenvolvidos, buscando benefício no tratamento de doenças respiratórias como a asma.

Estudos pré-clínicos em modelos de inflamação pulmonar alérgica documentaram a redução de recrutamento de eosinófilos, da hiperresponsividade brônquica e do remodelamento de vias aéreas com a administração de inibidores de PDE4, porém sem identificação da isoforma específica responsável pelas alterações observadas¹⁷ (PDE4A, PDE4D ou PDE4B).

Diversos estudos clínicos vêm demonstrando possível benefício de inibidores de PDE4, como a inibição de fase da resposta alérgica tardia em 30% dos pacientes com asma alérgica após administração de CDP840.¹⁸ Ou a redução similar após 7-10 dias de uso de roflumilaste¹⁹, ou ainda a melhora de VEF1 basal e redução de sintomas com 2 semanas de MK-0359. Além disso, após duas semanas de administração de roflumilaste, ocorreu redução de 30-50% na contagem de eosinófilos e níveis de proteína catiônica de eosinófilos no escarro.²⁰ Um estudo de não inferioridade comparou o uso de roflumilaste 500 mcg/dia por via oral com beclometasona inalatória 400mcg/dia em pacientes asmáticos, observando ausência de diferença estatisticamente significativa com relação a melhora de função pulmonar, sintomas de asma e uso de medicação de resgate.²¹

Apesar da melhora observada em estudos pré-clínicos, houve pouco efeito dos inibidores de PDE4 em broncoconstrição aguda por resposta alérgica, o que é compatível com a ausência de efeito em inibição de mastócitos e da função do músculo liso de vias aéreas. O desenvolvimento de inibidores PDE3/4 possibilitaria em uma só medicação tanto a atividade broncodilatadora quanto antiinflamatória.¹⁷

Bloqueadores do processo alérgico

A terapia de inibição/bloqueio específica vem sendo usada nas doenças alérgicas há tempos. Os dados sugerem que este tipo de abordagem pode não só diminuir sintomas, como prevenir novas sensibilizações.²²

A imunoglobulina E (IgE) tem papel importante na patogênese das doenças alérgicas, inclusive a asma. O Omalizumabe é o agente anti IgE indicado para pacientes maiores de 12 anos de idade, com asma alérgica persistente moderada a grave, IgE sérica entre 30 e 700 UI/mL, teste cutâneo ou IgE específica positivos e sem controle adequado dos sintomas, apesar da terapia otimizada com CI. Seu mecanismo de ação é se ligar à cadeia pesada de IgE, que é o mesmo local de ligação de basófilos, mastócitos e outras células²⁴. Um estudo que randomizou 850 pacientes, para receber Omalizumabe ou placebo por 48 semanas, mostrou uma redução de 25% na taxa de exacerbações no grupo do medicamento.²⁵

O tratamento é feito com uma dose calculada a partir do peso e do nível sérico de IgE (0.016 mg/kg por UI/mL de IgE por mês), com aplicação no subcutâneo, por um período mínimo de 12 semanas. Os possíveis efeitos colaterais são urticária e anafilaxia, reações no local da administração, susceptibilidade a parasitoses e síndrome de Churg-Strauss.²⁶

Outras drogas que reduzam os níveis de IgE vêm sendo estudadas. Um anticorpo monoclonal contra o receptor CD23 mostrou redução de IgE sérica em estudo fase I. A síntese de IgE também pode ser suprimida pela inibição das interleucinas 4 (IL-4) e 13 (IL-13).²⁷ Em um estudo preliminar, os pacientes foram randomizados para receber um dos dois

anticorpos anti IL-13 (um que bloqueia a IL-13 e IL-4 e outro, apenas a IL-13) ou placebo. O anticorpo que inibia ambas as interleucinas mostrou redução na queda de VEF1 no 14º dia após medicamento, porém não se manteve no 35º dia. O outro anticorpo não demonstrou benefício.²⁸

A interleucina 5 (IL-5) age no recrutamento de eosinófilos para a via aérea. Assim, levantou-se a hipótese de que anticorpos anti IL-5 (mepolizumab, reslizumab) teriam benefício naqueles pacientes com asma não controlada e eosinofilia persistente de via aérea. O estudo DREAM²⁹ avaliou três doses de mepolizumab (75mg, 250mg e 750mg) em 621 pacientes com exacerbações graves recorrentes e evidência de inflamação eosinofílica. Observou-se diminuição na taxa de exacerbações com todas as doses, principalmente com 750mg (redução de 52%), porém não houve melhora dos sintomas e da função pulmonar. Outro estudo menor, com 61 pacientes, demonstrou diminuição na taxa de exacerbações e melhora na qualidade de vida.³⁰

Conclusão

Novos medicamentos vêm sendo estudados para o manejo dos pacientes asmáticos, em especial daqueles de difícil controle sintomático. Muitos deles, por serem administrados em dose única diária, trazem o benefício adicional de facilitar aderência, além da possibilidade de uso combinado às terapias tradicionais. Algumas medicações, como o omalizumabe, a beclometasona HFA e a ciclesonida já estão disponíveis no mercado, porém alguns deles levam a um alto custo do tratamento. Já o tiotrópio, o indacaterol e o roflumilaste estão liberados exclusivamente para o tratamento da DPOC. Importante salientar que a Beclometasona HFA está sendo distribuída gratuitamente como consequência do protocolo e diretrizes nacionais de asma.

O conhecimento dos múltiplos fatores envolvidos na falta de controle dos pacientes portadores de asma grave permite a melhor seleção daqueles que se beneficiariam de terapêutica adicional. Identificação de fatores que dificultam o controle da asma, como as comorbidades e adesão/adequação ao tratamento inalado, são fundamentais para prescrição de outros medicamentos para além da tradicional dupla CI e LABA. Cabe ao pneumologista discernir qual a melhor medicação a adicionar quando o paciente não responde ao tratamento de manutenção habitual.

Referências Bibliográficas

1. Diretrizes da Sociedade Brasileira de Pneumologia e Tisiologia para o Manejo da Asma – 2012. *J Bras Pneumol.* v.38, Suplemento 1, p.S1-S46 Abril 2012
2. Barnes PJ, Woolcock AJ. Difficult asthma. *Eur Respir J.* 1998; 12(5): 1209-18
3. Gentile DA, Skoner DP. New asthma drugs: small molecule inhaled corticosteroids. *Curr Opin Pharmacol.* 2010 Jun;10(3):260-5
4. Busse WW, Brazinsky S, Jacobson K, et al. Efficacy response of inhaled beclomethasone dipropionate in asthma is proportional to dose and is improved by formulation with a new propellant. *J Allergy Clin Immunol* 104:1215–1222, 1999.
5. Richter K, Kannies F, Biberger C, et al. Comparison of the oropharyngeal deposition of inhaled ciclesonide and fluticasone propionate in patients with asthma. *J Clin Pharm* 45:146–152, 2005.
6. Kerstjens HA, Engel M, Dahl R, et al. Tiotropium in asthma poorly controlled with standard combination therapy. *N Engl J Med.* 2012 Sep 27;367(13):1198-207.
7. Bel EH. Tiotropium for Asthma - Promise and Caution. *N Engl J Med.* 2012 Sep 27;367 (13):1257-9
8. Fardon T, Haggart K, Lee DK, et al. A proof of concept study to evaluate stepping down the dose of fluticasone in combination with salmeterol and tiotropium in severe persistent asthma. *Respir Med* 2007;101:1218-28.
9. Barnes PJ. Muscarinic autoreceptors in airways: their possible role in airway disease. *Chest* 1989;96:1220-1
10. Sugihara N, Kanada S, Haida M, et al. 24-h bronchodilator efficacy of single doses of indacaterol in Japanese patients with asthma: A comparison with placebo and salmeterol. *Respiratory Medicine* (2010) 104, 1629-1637
11. Cazzola M, Calzetta L, Matera MG. B2-adrenoceptor agonists: current and future direction. *British Journal of Pharmacology* (2011) 163 4–17
12. Battram C, Charlton SJ, Cuenoud B, et al. In vitro and in vivo pharmacological characterization of 5-[(R)-2-(5,6-diethylindan-2-ylamino)-1-hydroxy-ethyl]-8-hydroxy-1H-quinolin-2-one (indacaterol), a novel inhaled beta(2) adrenoceptor agonist with a 24-h duration of action. *J Pharmacol Exp Ther.* 2006 May;317(2):762-70.
13. Kempford R, Norris V, Siederer S. Vilanterol trifenate, a novel inhaled long-acting beta2 adrenoceptor agonist, is well tolerated in healthy subjects and demonstrates prolonged bronchodilation in subjects with asthma and COPD. *Pulmonary Pharmacology & Therapeutics* 26 (2013) 256-264
14. Busse WW, O'Byrne PM, Bleecker ER, et al. Safety and tolerability of the novel inhaled corticosteroid fluticasone furoate in combination with the β_2 agonist vilanterol administered once daily for 52 weeks in patients ≥ 12 years old with asthma: a randomised trial. *Thorax.* 2013 Jun;68(6):513-20
15. Aparici M, Gomez-Angelats, Vilella D, et al. Pharmacological Characterization of Abediterol, a Novel Inhaled β_2 -Adrenoceptor Agonist with Long Duration of Action and a Favorable Safety Profile in Preclinical Models. *The Journal of Pharmacology and Experimental Therapeutics*, 2012. 342:497–509
16. Chowdhury BA, Seymour SM, Levenson MS. Assessing the Safety of Adding LABAs to Inhaled Corticosteroids for Treating Asthma. *N Engl J Med* 2011; 364:2473-2475
17. Page C.P., Spina D. Selective PDE inhibitors as novel treatments for respiratory diseases. *Curr Opin Pharmacol.* 2012;12:275–286.
18. Harbinson PL, MacLeod D, Hawksworth R, O'Toole S, Sullivan PJ, Heath P, Kilfeather S, Page CP, Costello J, Holgate ST, Lee TH: The effect of a novel orally active selective PDE4 isoenzyme inhibitor (CDP840) on allergen-induced responses in asthmatic subjects. *Eur Respir J* 1997, 10:1008-1014.
19. van Schalkwyk E, Strydom K, Williams Z, Venter L, Leichtl S, Schmid-Wirlitsch C, Bredenbrocker D, Bardin PG: Roflumilast, an oral, once-daily phosphodiesterase 4 inhibitor, attenuates allergen-induced asthmatic reactions. *J Allergy Clin Immunol* 2005, 116:292-298.

20. Gauvreau GM, Boulet LP, Schmid-Wirlitsch C, Cote J, Duong M, Killian KJ, Milot J, Deschesnes F, Strinich T, Watson RM et al.: Roflumilast attenuates allergen-induced inflammation in mild asthmatic subjects. *Respir Res* 2011, 12:140.
21. Bousquet J, Aubier M, Sastre J, Izquierdo JL, Adler LM, Hofbauer P, Rost KD, Harnest U, Kroemer B, Albrecht A, Bredenbroker D: Comparison of roflumilast, an oral antiinflammatory, with beclomethasone dipropionate in the treatment of persistent asthma. *Allergy* 2006, 61:72-78.
22. Pauliczak R. New horizons in allergy diagnostics and treatment. *Pol Arch Med Wewn.* 2013.
23. Brown R, Turk F, Dale P, Bousquet J. Cost-effectiveness of omalizumab in patients with severe persistent allergic asthma. *Allergy* 2007; 62:149
24. Easthope S, Jarvis B. Omalizumab. *Drugs* 2001; 61:253
25. Hanania NA, Alpan O, Hamilos DL, et al. Omalizumab in severe allergic asthma inadequately controlled with standard therapy: a randomized trial. *Ann Intern Med* 2011; 154:573
26. Lin RY, Rodriguez-Baez G, Bhargava GA. Omalizumab-associated anaphylactic reactions reported between January 2007 and June 2008. *Ann Allergy Asthma Immunol* 2009; 103:442
27. de Vries JE, Carballido JM, Aversa G. Receptors and cytokines involved in allergic TH2 cell responses. *J Allergy Clin Immunol* 1999; 103:S492
28. Gauvreau GM, Boulet LP, Cockcroft DW, et al. Effects of interleukin-13 blockade on allergen-induced airway responses in mild atopic asthma. *Am J Respir Crit Care Med* 2011; 183:1007
29. Pavord ID, Korn S, Howarth P, et al. Mepolizumab for severe eosinophilic asthma (DREAM): a multicentre, double-blind, placebo-controlled trial. *Lancet* 2012; 380:651
30. Haldar P, Brightling CE, Hargadon B, et al. Mepolizumab and exacerbations of refractory eosinophilic asthma. *N Engl J Med* 2009; 360:973

Guilherme Eler de Almeida
guieler@yahoo.com.br

Termoplastia brônquica no tratamento endoscópico da asma

Paulo Francisco Guerreiro Cardoso¹, Marcia Jacomelli², Adalberto Sperb Rubin³

¹Departamento de Cardiopneumologia, Disciplina de Cirurgia Torácica, InCor-Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo, São Paulo (SP) Brasil.

²Serviço de Endoscopia Respiratória, InCor-Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo, São Paulo (SP) Brasil.

³Disciplina de Pneumologia, Universidade Federal de Ciências da Saúde de Porto Alegre, Porto Alegre (RS) Brasil.

Introdução

A asma grave está associada a um processo inflamatório crônico cujo produto final será o remodelamento das vias aéreas resultante de múltiplos fatores, dentre os quais destacam-se o espessamento gradual de paredes brônquicas; a hiperplasia glandular com aumento da secreção mucóide; o aumento da vascularização e a hipertrofia da musculatura lisa das vias aéreas (MLVA). O aumento da massa muscular lisa potencializa a contratilidade da MLVA em resposta a uma variedade de estímulos, apresentando particular importância clínica e fisiopatológica na asma.¹

O tratamento adequado da asma requer uma estratégia complexa que inclui desde a educação, o controle de aspectos comportamentais e ambientais, até as intervenções medicamentosas cujo objetivo final será o de minimizar riscos, reduzir custos e melhorar a qualidade de vida dos pacientes. O desenvolvimento de novos medicamentos associados a programas de educação e a introdução de diretrizes para o tratamento da asma têm resultado em um melhor controle da doença. Isto se faz notar pela redução significativa da mortalidade pela doença, a qual decresceu 26% entre 1999 e 2009 nos EUA.² No Brasil, a mortalidade proporcional por asma ainda é baixa (0,41%), predominando no adulto jovem, contabilizando 18,7% das hospitalizações por causas respiratórias e 2,6% de todas as internações em 2005, a um custo de 96 milhões de reais.³

A despeito das medidas terapêuticas e de controle da doença, entre 5% e 10% dos pacientes possuem sintomas persistentes, função pulmonar alterada e exacerbações frequentes.⁴ Estes pacientes portadores de asma de difícil controle são os que possuem morbi-mortalidade relacionadas à doença mais elevadas, e demandam mais recursos para o controle e tratamento da doença.⁵

Nos asmáticos graves e de difícil controle, a contratatura da MLVA contribui para a manutenção dos sintomas da doença.⁶ A hipertrofia da MLVA com a potencialização de sua contratilidade em resposta aos estímulos são fatores preponderantes no agravamento dos sintomas nestes casos.⁷

A termoplastia brônquica foi desenvolvida como abordagem mecânica e não medicamentosa de ablação da

MLVA por via broncoscópica através da administração local de energia térmica por ondas de radiofrequência, com base no princípio de que a redução da contratilidade e/ou da quantidade de MLVA reduzirá sintomas e o número de episódios de exacerbação em asmáticos.⁸

O método foi aprovado recentemente na Europa e América do Norte, e encontra-se em vias de aprovação no Brasil para o tratamento de asma de difícil controle.

Nesta revisão abordaremos as bases fisiopatológicas da termoplastia, bem como a seleção dos pacientes, o equipamento utilizado e a metodologia de realização do procedimento, as implantações de um Programa de termoplastia e os resultados dos estudos disponíveis no momento.

Bases fisiopatológicas

O conceito da obstrução variável do fluxo aéreo em asma, responsável pelos sintomas deve-se primordialmente à constrição das vias aéreas. Esta, por seu turno, é determinada principalmente pela contratatura reacional da MLVA aos estímulos. Considerando-se que todas as vias aéreas acima dos bronquíolos respiratórios contém MLVA, podemos ter uma estimativa da magnitude do problema. A contratilidade desta MLVA é capaz de reduzir o calibre das vias aéreas, podendo até ocluir-las por completo.

Dentre os objetivos com a terapêutica disponível atual disponível para asma está a redução e prevenção da contratilidade exacerbada da MLVA, de forma a reduzir a limitação ao fluxo aéreo e consequentemente a ocorrência de sintomas e exacerbações. Dentre os fármacos mais utilizados situam-se os beta-2 agonistas de longa e curta duração que visam o relaxamento da MLVA, sendo capazes de melhorar os sintomas em grande parcela dos pacientes asmáticos. Apesar disto, muitos pacientes se mostram refratários aos efeitos destas drogas, persistindo com sintomas intensos que requerem outras modalidades terapêuticas para a prevenção do broncoespasmo.⁵

A existência e função da MLVA ainda é motivo de debate e controvérsia. Alguns autores sustentam que a MLVA seria apenas vestigial, o que antagoniza com o fato da literatura descrever uma variedade de funções para MLVA, dentre as

quais destacam-se desde um auxílio peristáltico a exalação e a eliminação de muco; a promoção de fluxo venoso e linfático, até a estabilização e proteção da via aérea.^{9,10} Apesar de toda a especulação em torno do assunto, há consenso entre os autores que os eventos contráteis descontrolados da MLVA em resposta a estímulos estão implicados na hiperreatividade brônquica encontrada na asma. Outro ponto importante reside o fato da MLVA em asmáticos ser particularmente suscetível a estímulos, podendo atuar como fator adjuvante ao processo inflamatório, contribuindo assim para o remodelamento brônquico.¹¹

O mecanismo de ação da termoplastia brônquica baseia-se na aplicação local controlada de energia térmica a partir de radiofrequência na parede interna das vias aéreas que, por sua vez, causa um dano térmico com atrofia subsequente da MLVA.⁹ Esta “termoablação” foi observada experimentalmente em vias aéreas de cães, nos quais a MLVA foi substituída por tecido fibroso.⁴ É possível que outros componentes das vias aéreas, tais como inervação, vascularização, recrutamento inflamatório, integridade do epitélio e alterações na produção de muco também sejam alterados pela termoablação local. Embora não haja confirmação destes achados em estudos clínicos e experimentais, teoricamente qualquer alteração nesses componentes poderia contribuir potencialmente para um melhor controle da doença.¹²

Seleção de pacientes

Estudos clínicos sugerem que a termoplastia está indicada em pacientes com asma grave persistente e asma de difícil controle nos quais, apesar do tratamento otimizado e embasado em diretrizes internacionais¹³, não se alcance o controle da doença.¹⁴

Os pacientes devem ser selecionados para termoplastia segundo critérios rígidos conforme os descritos na Tabela abaixo.

A extensão das indicações da termoplastia para indivíduos com asma de menor gravidade ainda não encontra respaldo na literatura uma vez que até o momento os pacientes que se tem beneficiado da termoplastia nos estudos clínicos são portadores de asma grave, nos quais o procedimento se mostrou capaz de reduzir significativamente a frequência de

exacerbações, uso de medicação de resgate e das visitas a serviços de emergência.

Pelo exposto acima, a recomendação é que a termoplastia deva ser realizada em centros de referência de tratamento da asma que possuam equipe treinada em broncoscopia intervencionista e que se submetam à um programa de treinamento prévio na termoplastia brônquica.

Equipamento e metodologia do procedimento

O equipamento que compõe o Sistema Alair® (Alair®; Asthmatx-Boston Scientific, Boston, MA, EUA) utilizado para termoplastia brônquica consiste de um gerador de radiofrequência e um cateter dedicado (Figuras 1 e 2).



Fig. 1 - Gerador de radiofrequência utilizado no sistema Alair® (Boston Scientific, Boston, MA, EUA). Imagem cedida por cortesia da Boston Scientific Corporation.



Fig. 2 - Cateter utilizado para termoplastia brônquica no sistema Alair® (Boston Scientific, Boston, MA, EUA). Imagem cedida por cortesia da Boston Scientific Corporation.

Critérios de Indicação da Termoplastia

- Idade \geq 18 anos
- Cessação do tabagismo 12 meses antes do procedimento Portadores de asma persistente grave e asma de difícil controle diagnosticada com reversibilidade de VEF_1 ou hiperreatividade brônquica
- Espirometria com $VEF_1 \geq 60\%$ pré-broncodilatador
- Paciente sintomático, mesmo na vigência de tratamento adequado (fluticasona ou equivalente em dose ≥ 500 mg/dia e β_2 -agonistas de longa duração)
- Ausência de comorbidades instáveis que impeçam a realização de broncoscopia sob sedação (comorbidades cardiovasculares, diabetes tipo I, epilepsia)
- Ausência de infecções em atividade
- Ausência de marca-passo ou neuroestimulador

O sistema gerador é acionado por pedal, liberando a energia de radiofrequência monopolar de 480 kHz por um período de 10 segundos. Isto gera e transmite calor (65°C) através dos eletrodos de uma cateter dedicado que contém um sensor de temperatura. Ao ser acionado, o gerador emite um sinal sonoro repetitivo que muda de tom quando a energia é desligada automaticamente ao término do tempo de contato com a parede da via aérea.

O cateter foi desenhado de forma que permita sua introdução através do canal de trabalho de 2mm de diâmetro de um broncofibroscópio convencional. A utilização de broncofibroscópio terapêutico com canal de trabalho mais amplo facilita a aspiração de secreções, entretanto dificulta o acesso à via aérea mais distal, sobretudo no tratamento dos lobos superiores. O cateter compõe-se de uma bainha isolada em cuja extremidade há quatro eletrodos retráteis com o formato de uma cesta expansível (*basket*) de pequenas dimensões e um sensor de temperatura. Ao ser avançado através do broncofibroscópio até a via aérea distal visível (brônquios segmentares e subsegmentares), a cesta é expandida de modo que os quatro eletrodos toquem simetricamente a circunferência da parede da via aérea (Figura 3). Após cada ativação, a cesta é retraída e o cateter é reposicionado a intervalos de 5 milímetros em sentido proximal, a partir dos brônquios subsegmentares até os lobares.

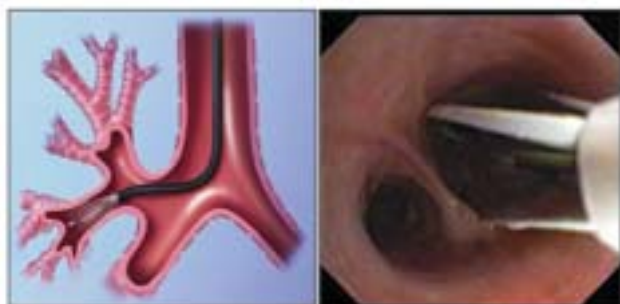


Fig. 3 - Desenho esquemático do procedimento (esquerda) e procedimento em curso (direita) demonstrando o cateter com os eletrodos expandidos tocando a circunferência da parede brônquica durante a termoplastia.

Imagem cedida por cortesia da Boston Scientific Corporation.

O tratamento completo consiste de três sessões, com um intervalo de três semanas entre cada sessão. Um tratamento usual envolve a seguinte sequência: o lobo inferior direito é tratado na primeira sessão; na segunda trata-se o lobo inferior esquerdo e na terceira sessão ambos os lobos superiores são tratados. Esta estratificação e o tempo entre os tratamentos sucessivos fundamenta-se na necessidade de permitir ao paciente que se recupere funcionalmente após as etapas da termoplastia, reduzindo-se assim a incidência de efeitos adversos.

Uma sessão típica de termoplastia consiste em uma média de 50-100 ativações com uma duração usualmente entre 30 a 60 minutos. Um procedimento é considerado tecnicamente adequado quando todas as vias aéreas distais aos brônquios

principais com calibre entre 3mm e 10mm tenham sido tratadas. O lobo médio não é tratado uma vez que a sua superfície brônquica é relativamente pequena, ao mesmo tempo que a anatomia brônquica local favoreceria potencialmente o risco de perfuração da pleura visceral e pneumotórax. Embora tecnicamente simples, a termoplastia é um procedimento tedioso que exige do examinador conhecimento da anatomia brônquica e uma atitude disciplinada para o seu sucesso.

A termoplastia brônquica pode ser realizada sob sedação e anestesia tópica com lidocaína 1%, preferencialmente assistida por anestesista e com o paciente monitorizado. A intubação orotraqueal não é desejável, uma vez que adiciona estímulo a uma via aérea potencialmente hiperreativa, enquanto que o procedimento realizado sob máscara laríngea é mais seguro e eficiente no que tange à manutenção de ventilação adequada durante o procedimento. A presença do anestesista é muito importante pelos motivos acima, em adição ao fato do nível de sedação precisar ser ajustado constantemente para que o paciente se mantenha imóvel e com o máximo de ablação dos reflexos sem a necessidade de curarização.

O preparo do paciente requer a manutenção da sua medicação usual incluindo o corticóide inalatório, a administração prévia de broncodilatadores (por exemplo, salbutamol) e de corticóide via parenteral (por exemplo, metilprednisolona). Após o procedimento, o paciente deverá permanecer em observação por cerca de 2 horas na área de recuperação, monitorizado com oximetria de pulso e recebendo oxigênio suplementar até o completo despertar.

Dada a gravidade da asma destes pacientes, é fundamental que se reconheça e valorize precocemente os sinais de broncoespasmo, tais como dispnéia e hipoxemia. Para tanto torna-se indispensável que a equipe de enfermagem seja treinada no manuseio destes pacientes, que difere do paciente usual da sala de recuperação das unidades de endoscopia.

Com preparo adequado e controle prévio dos sintomas, as complicações peri-procedimento são infrequentes, enquanto que as mais frequentes são geralmente tardias, incluindo as exacerbações da asma e infecções que ocorrem nas primeiras semanas após o tratamento, reduzindo-se após 6 a 12 meses.¹⁵ Isto exige constante vigilância e disponibilidade por parte da equipe médica que assiste ao paciente no acompanhamento imediato e tardio ambulatorial após a termoplastia.

Programa de termoplastia brônquica

Dadas as características peculiares do procedimento e do paciente em si, o recomendável é que se realize a termoplastia dentro de um “Programa”, e não apenas como um procedimento isolado de endoscopia respiratória. Idealmente, um Programa de tratamento endoscópico de asma deverá reunir recursos humanos e materiais direcionados ao procedimento e ao paciente, em centro de referência de Pneumologia com serviço de endoscopia respiratória que execute endoscopia intervencionista

regularmente e que possua uma sala de recuperação equipada com oxímetro, oxigênio, ar comprimido e vácuo. Como dito no item anterior, no que se refere ao pós-procedimento, o treinamento da equipe médica e de enfermagem é fundamental para que o procedimento possa ser realizado com sucesso, de forma eficiente e com a máxima segurança para o paciente. O procedimento não necessita ser realizado em centro cirúrgico uma vez que as intercorrências eventuais são essencialmente clínicas, e os custos inerentes à utilização de sala cirúrgica findam por aumentar desnecessariamente o custo final do procedimento.

O Programa deverá visar a otimização de recursos e pessoal em torno de uma terapia que, estima-se, será de custo relativamente alto em nosso meio, ao mesmo tempo que facilitará o acompanhamento pré e pós-procedimento. No âmbito de estudos clínicos multicêntricos, observamos que a realização do procedimento dentro de um Programa desta natureza traz mais segurança para o paciente e para o médico assistente, ao mesmo tempo que melhora a aderência do paciente aos tratamentos convencionais que deverão ser mantidos após o término das sessões de tratamento endoscópico. Por tratar-se de doença crônica, é imperativo que paciente mantenha o vínculo com o médico assistente que o acompanha, enquanto que os médicos e enfermagem do Programa atuarão auxiliando o paciente durante as sessões de tratamento e nas eventuais intercorrências, sempre mantendo comunicação com o médico assistente de origem.

Do ponto de vista prático, a equipe de um Programa de Termoplastia deve compor-se de um pneumologista clínico, um especialista em endoscopia respiratória com experiência em intervenção e duas enfermeiras treinadas na área de clínica pneumológica e endoscopia. O centro deverá possuir uma suíte de endoscopia equipada com aparelhos de broncoscopia flexível diagnóstica e terapêutica, equipamento de anestesia, anestesista com experiência em sedação para endoscopia intervencionista. Apesar do caráter ambulatorial do procedimento, as eventuais intercorrências que requeiram admissão hospitalar deverão ser feitas em unidade de internação pneumológica capacitada a atender estes pacientes.

As internações em UTI são infrequentes, e a necessidade de intervenção cirúrgica se resume ao manuseio do pneumotórax, o qual também é infrequente mas requer que o centro que se propõe a realizar o procedimento possua um cirurgião torácico.

Resultados dos estudos experimentais e clínicos

Os estudos experimentais preliminares foram realizados em cães com diferentes temperaturas aplicadas na via aérea (55°C, 65°C, 75°C). Demonstrou-se que a aplicação local de 65°C ou 75°C associavam-se a ablação mais eficaz da MLVA conforme avaliado pelo diâmetro médio da via aérea no teste de metacolina. Histologicamente os efeitos da termoplastia restringiam-se à parede da via aérea, sem danos mensuráveis

às estruturas vizinhas e que ao longo de 3 anos de observação, havia redução ou eliminação completa MLVA sem evidência de dano ao parênquima ou no epitélio e estrutura brônquica.¹⁶

O estudo clínico inicial incluiu pacientes com indicação de lobectomia por neoplasia pulmonar. O lobo a ser ressecado era tratado entre 1 e 3 semanas antes da cirurgia sendo eleita a temperatura de 65°C para termoplastia. Os efeitos histopatológicos na via aérea dos lobos ressecados foram semelhantes aqueles observados no estudo anterior.¹⁷

Mais tarde, 16 asmáticos leves foram tratados e acompanhados por 2 anos com poucos efeitos adversos observados, sendo que a maioria apresentou resolução completa em 7 dias. Houve melhora clínica e funcional durante este período, inclusive com melhora da hiperreatividade brônquica, redução do uso de medicamentos e suspensão da corticoterapia oral.^{18 19 14} A partir deste estudo foram iniciados os estudos randomizados para confirmar a eficácia clínica e segurança da termoplastia brônquica.

Em um estudo (*AIR-asthma intervention research trial*) foram incluídos 112 asmáticos com asma persistente moderada ou grave e considerados estáveis por seis semanas antes da inclusão no estudo.¹⁵ Os pacientes foram randomizados em dois grupos: tratamento convencional e tratamento convencional + termoplastia. Após um ano de acompanhamento, o grupo tratado com termoplastia apresentou redução significativa do número de exacerbações, melhora no pico de fluxo matinal, melhora nos escores do questionário de qualidade de vida e de sintomas, aumento na porcentagem de dias livres de sintomas e redução do uso de medicação de resgate. O grupo tratado com termoplastia também apresentou um aumento na ocorrência de efeitos adversos precocemente, igualando-se ao grupo de tratamento convencional após 6 semanas até 1 ano. Entretanto, houve aumento no número de hospitalizações por asma exacerbada nesse grupo. Em uma análise post hoc, os pacientes que utilizavam doses maiores de um corticoide inalatório (> 1.000µg de beclometasona) apresentaram benefícios ainda superiores aos observados na população total estudada.

Em outro estudo (*RISA-research in severe asthma trial*), foram avaliados eficácia e segurança da termoplastia em asmáticos persistentes graves usuários de doses altas de corticoide inalatório (> 750 µg de fluticasona ou equivalente) e β₂-agonistas de longa duração. Foram randomizados 15 pacientes para a termoplastia, comparados a 17 controles submetidos apenas ao tratamento convencional, sendo que a metade dos pacientes em ambos os grupos fazia uso de corticoide oral. A análise após o primeiro ano de inclusão demonstrou um maior número de internações no grupo tratado (sete internações em 4 pacientes) durante o período de tratamento (até seis semanas após o último procedimento), não sendo observadas internações no grupo controle durante esse período. Dentre as sete internações, cinco foram motivadas por exacerbação da asma e duas por colapso

lobar (lobo inferior), revelando uma incidência maior de complicações após a termoplastia nos pacientes graves em comparação com os resultados de estudos anteriores. A ocorrência de sintomas respiratórios foi maior durante o período nos pacientes submetidos à termoplastia. Ao fim do primeiro ano, a incidência de efeitos adversos e de hospitalizações foi semelhante entre os grupos. Os pacientes tratados apresentaram melhora clínica, melhora do volume expiratório forçado no primeiro minuto, reduziram o uso de medicação de resgate e apresentaram melhoras nos escores de controle da asma. O estudo concluiu que, embora tenha havido um incremento da morbidade logo após o tratamento, os benefícios da termoplastia em asmáticos persistentes graves se mantiveram ao final de um ano foram significativos, o que já havia sido demonstrado na análise post hoc em outro estudo.¹²

Um terceiro estudo (AIR2 *trial*) incluiu 288 pacientes divididos em 2 grupos, sendo que no grupo placebo os asmáticos foram submetidos ao procedimento endoscópico similar à termoplastia, porém sem ativação e liberação de energia por radiofrequência nas vias aéreas. O termoplastia e a broncoscopia placebo foram realizadas por pesquisadores cegos para a avaliação/acompanhamento clínico dos pacientes, sendo o estudo duplo-cego, controlado com placebo e randomizado. Foram incluídos pacientes com diagnóstico de asma grave que, a despeito do uso de altas doses de corticoides inalatórios e β_2 -agonistas de longa duração, persistiam sintomáticos (termoplastia em 196 e broncoscopia placebo em 101 pacientes). Ambos os grupos apresentaram uma melhora significativa nos escores do AQLQ (*asthma quality of life questionnaire*), apesar de que, no grupo termoplastia, 81% dos pacientes alcançaram uma pontuação $\geq 0,5$ (considerada melhora clínica) contra apenas 63% no grupo placebo. Os desfechos secundários, como uso de medicação de resgate, escore de sintomas, dias livres de sintomas e pico de fluxo matinal, foram melhores no grupo tratado do que no grupo placebo, embora sem diferenças significativas. Durante o período após o tratamento, o número de exacerbações graves foi significativamente inferior no grupo termoplastia em relação ao grupo placebo. Foram realizadas 558 ativações no grupo tratado, não se observando pneumotórax, hemoptise significativa, necessidade de intubação ou de ventilação mecânica nem óbitos. Apesar da termoplastia ter se relacionado a um número maior de internações durante o tratamento, houve uma redução no número de internações e de visitas a emergência até o final do primeiro ano de análise. Dentre os efeitos adversos observados em ambos os grupos após o tratamento, houve um aumento transitório dos sintomas da asma, cuja resolução se deu em torno de uma semana. Concluiu-se que a termoplastia resultou em melhora na qualidade de vida e redução da ocorrência de exacerbações para os asmáticos graves, quando comparados ao grupo placebo.¹

Asmáticos graves não controlados são responsáveis por

uma parcela significativa dos gastos e da frequência de utilização de serviços de saúde pública.^{20,21} A melhora na qualidade de vida desses pacientes está diretamente associada à redução de gastos em saúde na asma.^{22,23}

Apesar dos benefícios descritos nos estudos clínicos com a termoplastia brônquica, ainda existem dúvidas quanto à segurança desse tratamento, bem como a possibilidade de dano tecidual brônquico ou pulmonar a longo prazo. Nesse particular, os dados recentes sobre a segurança envolvendo os três grandes ensaios clínicos já citados¹⁻¹⁴⁻⁹ foram publicados recentemente incluindo cinco anos de acompanhamento pós-termoplastia. Não foram verificadas complicações clínicas ou deterioração da função pulmonar. A comparação entre a incidência de hospitalizações por sintomas respiratórios não revelou diferenças entre o primeiro ano de acompanhamento e os quatro seguintes, demonstrando um perfil positivo de segurança tardia para o procedimento. Uma análise dos resultados de tomografia computadorizada de tórax cinco anos após o tratamento em 15 pacientes, também não foram observadas alterações anatômicas significativas, comprovando a ausência de deformidades anatômicas tardias.²⁴

Duas revisões sobre o tópico foram publicadas recentemente concluindo que a despeito de não haver uma compreensão mais ampla dos mecanismos de funcionamento do procedimento a longo prazo, ambas enfatizaram a segurança e eficácia do procedimento.^{25,26}

Conclusão

A termoplastia brônquica inicia uma nova etapa na busca do controle adequado da asma em asmáticos graves. A sua utilização na prática clínica com o consequente acúmulo de experiência no método, auxiliarão a estabelecer o seu papel nas atuais diretrizes de tratamento de pacientes portadores de asma de difícil controle. Os resultados dos estudos disponíveis ainda permitem concluir pela segurança e eficácia do procedimento em asma grave.

Referências Bibliográficas

1. Castro M, Rubin AS, Laviolette M, et al. Effectiveness and safety of bronchial thermoplasty in the treatment of severe asthma: a multicenter, randomized, double-blind, sham-controlled clinical trial. *American journal of respiratory and critical care medicine* 2010; 181:116-124
2. Association AL. Trends in Asthma Morbidity and Mortality, Setembro 2012
3. Stirbulov R. IV Diretrizes Brasileiras para o Manejo da Asma. *J Bras Pneumol* 2006; 32:s447-s474
4. Moore WC, Bleecker ER, Curran-Everett D, et al. Characterization of the severe asthma phenotype by the National Heart, Lung, and Blood Institute's Severe Asthma Research Program. *The Journal of allergy and clinical immunology* 2007; 119:405-413
5. Wenzel S. Severe asthma in adults. *American journal of respiratory and critical care medicine* 2005; 172:149-160
6. Woodruff PG, Fahy JV. Airway remodeling in asthma. *Seminars in respiratory and critical care medicine* 2002; 23:361-367

7. ATS. Proceedings of the ATS workshop on refractory asthma: current understanding, recommendations, and unanswered questions. American Thoracic Society. *Am J Respirat Crit Care Med* 2000; 162:2341-2351
8. Borger P, Tamm M, Black JL, et al. Asthma: is it due to an abnormal airway smooth muscle cell? *American journal of respiratory and critical care medicine* 2006; 174:367-372
9. Cox PG, Miller J, Mitzner W, et al. Radiofrequency ablation of airway smooth muscle for sustained treatment of asthma: preliminary investigations. *The European respiratory journal : official journal of the European Society for Clinical Respiratory Physiology* 2004; 24:659-663
10. Mitzner W. Airway smooth muscle: the appendix of the lung. *American journal of respiratory and critical care medicine* 2004; 169:787-790
11. Seow CY, Fredberg JJ. Historical perspective on airway smooth muscle: the saga of a frustrated cell. *Journal of applied physiology* 2001; 91:938-952
12. Pavord ID, Cox G, Thomson NC, et al. Safety and efficacy of bronchial thermoplasty in symptomatic, severe asthma. *Am J Respir Crit Care Med* 2007; 176:1185-1191
13. Tudorache V. [GINA (Global Initiative for Asthma) 2006—a chapter in the bronchial asthma chronicles, or something else?]. *Pneumologia* 2007; 56:5-6
14. Cox G, Miller JD, McWilliams A, et al. Bronchial thermoplasty for asthma. *American journal of respiratory and critical care medicine* 2006; 173:965-969
15. Cox G, Thomson NC, Rubin AS, et al. Asthma control during the year after bronchial thermoplasty. *The New England journal of medicine* 2007; 356:1327-1337
16. Danek CJ, Lombard CM, Dungworth DL, et al. Reduction in airway hyperresponsiveness to methacholine by the application of RF energy in dogs. *Journal of applied physiology* 2004; 97:1946-1953
17. Miller JD, Cox G, Vincic L, et al. A prospective feasibility study of bronchial thermoplasty in the human airway. *Chest* 2005; 127:1999-2006
18. Martin N, Pavord ID. Bronchial thermoplasty for the treatment of asthma. *Current allergy and asthma reports* 2009; 9:88-95
19. Rubin AS, Cardoso PF. [Bronchial thermoplasty: report on the first endoscopic treatment for asthma in Latin America]. *Jornal brasileiro de pneumologia : publicacao oficial da Sociedade Brasileira de Pneumologia e Tisiologia* 2008; 34:59-62
20. Holgate ST, Polosa R. The mechanisms, diagnosis, and management of severe asthma in adults. *Lancet* 2006; 368:780-793
21. Schatz M, Zeiger RS, Mosen D, et al. Asthma-specific quality of life and subsequent asthma emergency hospital care. *The American journal of managed care* 2008; 14:206-211
22. Eisner MD, Ackerson LM, Chi F, et al. Health-related quality of life and future health care utilization for asthma. *Annals of allergy, asthma & immunology : official publication of the American College of Allergy, Asthma, & Immunology* 2002; 89:46-55
23. Magid DJ, Houry D, Ellis J, et al. Health-related quality of life predicts emergency department utilization for patients with asthma. *Annals of emergency medicine* 2004; 43:551-557
24. Thomson NC, Rubin AS, Niven RM, et al. Long-term (5 year) safety of bronchial thermoplasty: Asthma Intervention Research (AIR) trial. *BMC pulmonary medicine* 2011; 11:8
25. Thomson NC, Bicknell S, Chaudhuri R. Bronchial thermoplasty for severe asthma. *Current opinion in allergy and clinical immunology* 2012; 12:241-248
26. Wahidi MM, Kraft M. Bronchial thermoplasty for severe asthma. *American journal of respiratory and critical care medicine* 2012; 185:709-714

Paulo Francisco Guerreiro Cardoso
cardosop@gmail.com

Regressão de Poisson

Renata Ferrari¹, Laura Miranda de Oliveira Caram², Sergio Alberto Rupp Paiva³, Suzana Erico Tanni⁴

¹Fisioterapeuta Doutora em Fisiopatologia em Clínica Médica da Faculdade de Medicina de Botucatu- UNESP

²Fisioterapeuta Mestre em Fisiopatologia em Clínica Médica da Faculdade de Medicina de Botucatu – UNESP

³Professor Titular da Disciplina de Clínica Médica da Faculdade de Medicina de Botucatu – UNESP

⁴Médica Doutora da Disciplina de Pneumologia da Faculdade de Medicina de Botucatu – UNESP

Em estudos clínico e epidemiológicos, os modelos comumente utilizados são os modelos estatísticos e analíticos que, de acordo com Conceição et al. (2001), “constituem ferramentas extremamente úteis para resumir e interpretar dados. Em particular, estes modelos podem facilitar a avaliação da forma e da intensidade de associações de interesse nestes estudos”.¹

Os modelos estatísticos para estudos transversais são vários e dependem da distribuição da variável resposta. O modelo para avaliar a relação entre uma ou mais variáveis explicativas (variáveis independentes, preditoras ou covariáveis) (x_1, x_2, \dots, x_n) e uma única variável resposta contínua (variável dependente, prevista) (y) é a análise de regressão linear.² A análise de regressão que envolve apenas uma variável explicativa é chamada de regressão linear simples, enquanto a análise envolvendo duas ou mais variáveis explicativas é denominada regressão linear múltipla.³ Os modelos que avaliam desfechos que não apresentam distribuição normal são definidos por uma distribuição de probabilidade. O modelo de regressão logística é utilizado quando a variável de desfecho é binário aleatório.⁴ Seu desfecho (estimador) de risco é dado em razão de chances ou *odds ratio*, que avalia a relação entre a chance de um indivíduo exposto possuir condição de interesse do estudo, em comparação a outro indivíduo não exposto.

O modelo de regressão de Poisson também pode ser utilizado nos estudos transversais quando se considera o tempo de seguimento constante. O seu resultado (estimador) será dado em razão de prevalência, que avalia a prevalência da condição de interesse do estudo exposta em relação à prevalência do grupo não exposto.⁵ Este modelo tem sido aplicado em estudos epidemiológicos de delineamento complexo.⁵

Nos estudos longitudinais o modelo de regressão de Poisson também é muito utilizado por apresentar característica de análise de dados contados na forma de proporções ou razões de contagem, ou seja, leva em consideração o total de pessoas com uma determinada doença, ou eventos relacionados a uma determinada doença.^{6,4} O seu nome deriva da distribuição de Poisson, a qual é uma distribuição matemática frequentemente utilizada para descrever a probabilidade de ocorrência dos dados

de contagem. Além disso, em sua definição é determinado que a variável aleatória “X” seja o número de eventos em um determinado tempo, os eventos são independentes entre si, os eventos são aleatórios e os eventos apresentam a mesma probabilidade no intervalo de tempo observado. Portanto, os dados que não seguem uma distribuição normal e são não negativos, em forma de contagem, indicam a possibilidade de aplicação da regressão de Poisson. Essa é uma ferramenta importante na análise de estudos epidemiológicos quando se deseja controlar possíveis fatores de confusão.

Nos estudos que envolvem pacientes com doença pulmonar obstrutiva crônica (DPOC) e asma o uso da regressão de Poisson pode ser utilizado para verificar a taxa de ocorrência de exacerbações da doença. Exacerbações frequentes estão associadas com declínio mais rápido da função pulmonar,⁷ recorrentes exacerbações⁸, impacto significativo na qualidade de vida dos pacientes^{9,10} e aumento da mortalidade.¹¹ Portanto, a diminuição do número de exacerbações é um objetivo chave dos ensaios clínicos para tratamento da DPOC e asma e o modelo de Poisson pode ser empregado como ferramenta de análise nestes estudos de contagem de exacerbações. Entretanto, nestes estudos longitudinais temos que avaliar se a variável resposta (o número de exacerbações) segue os critérios da distribuição de Poisson, ou seja, a variável resposta é na forma de contagem, se os eventos os eventos observados no período do estudo são aleatórios, independentes entre si e apresentam a mesma probabilidade de ocorrer no período do estudo.⁴

A taxa de exacerbação nestas doenças de vias aéreas pode ser calculada dividindo-se o número de exacerbações de cada paciente durante o acompanhamento pelo tempo que cada paciente foi monitorado. A taxa média do grupo é então estimada utilizando-se a média, ou, em alguns casos, a mediana destas taxas individuais. Esta abordagem, com base na média simples das taxas individuais, é chamada não ponderada, uma vez que cada paciente contribui igualmente para a média do grupo, independentemente de seu tempo de permanência no acompanhamento. A segunda abordagem consiste em estimar a taxa média diretamente, reunindo todos os pacientes em um grupo de tratamento e dividindo-se o número total de exacerbações no grupo pelo

tempo total de acompanhamento. Esta abordagem é chamada ponderada uma vez que, dividindo-se o número total de exacerbações pela duração total do tempo do paciente no acompanhamento, a taxa média resultante é equivalente ao peso da taxa individual de cada paciente pelo seu tempo de acompanhamento. Esta abordagem produz uma melhor estimativa, ou, em termos estatísticos, a estimativa de máxima verossimilhança, uma vez que é imparcial para a probabilidade de uma exacerbação em pequeno intervalo de tempo. Para esta abordagem ponderada, a distribuição de Poisson pode ser empregada para o número total de exacerbações em cada grupo estudado. Tal distribuição assume que as exacerbações podem ocorrer repetidamente, mas que elas acontecem de forma aleatória e independentemente do tempo de acompanhamento. A razão da taxa de exacerbação entre os grupos é então estimada utilizando-se o modelo de regressão de Poisson.

A técnica de regressão de Poisson, no entanto, não leva em conta a variabilidade entre os pacientes e os dados de exacerbação são mais dispersos do que se esperaria para uma distribuição de Poisson. Para algumas doenças, como a DPOC, os pacientes variam intrinsicamente na sua tendência para exacerbar, pois pode haver mais pacientes do que o esperado que têm exacerbações muito frequentes em um ano e, ao mesmo tempo, muito mais pacientes que podem não ter exacerbações.¹² Nesse caso é necessário se fazer algum tipo de correção. A correção utilizada com mais frequência é a chamada “*overdispersion*”, na qual as variações observadas são proporcionalmente ampliadas em relação à variação esperada pela distribuição de Poisson. Esta correção estima a variabilidade na taxa de exacerbação entre os pacientes.¹³ As duas correções comumente usadas são as correções de variância e de Pearson. Esta correção aumenta o erro padrão da estimativa de tratamento para permitir uma variabilidade nas taxas entre pacientes, que não está completamente explicado pela distribuição de Poisson.¹² Como resultado, o valor de p e o intervalo de confiança em torno da razão de taxa de exacerbação será baseada na soma dos dois componentes de variância, nomeadamente as variabilidades intra e inter sujeitos, em vez de apenas sobre a variabilidade intra-sujeito, que é usada com a abordagem de Poisson padrão com nenhum parâmetro de *overdispersion*. Em caso de dúvida sobre a possibilidade de tal heterogeneidade nas taxas de exacerbação, é aconselhável sempre usar essa abordagem geral em primeiro lugar e, assim, avaliar a significância do parâmetro *overdispersion* dos resultados.¹²

A representação das probabilidades da distribuição de Poisson encontra-se na Figura 1 (Adaptado de Schmidt, 2003¹⁴), onde y indica uma variável qualquer de desfecho e foram atribuídos quatro valores (1, 2, 4, 6) para a média (μ). Observa-se um achatamento da curva e o seu deslocamento para a direita quando μ aumenta. À medida que μ aumenta, a curva aproxima-se de uma distribuição normal.

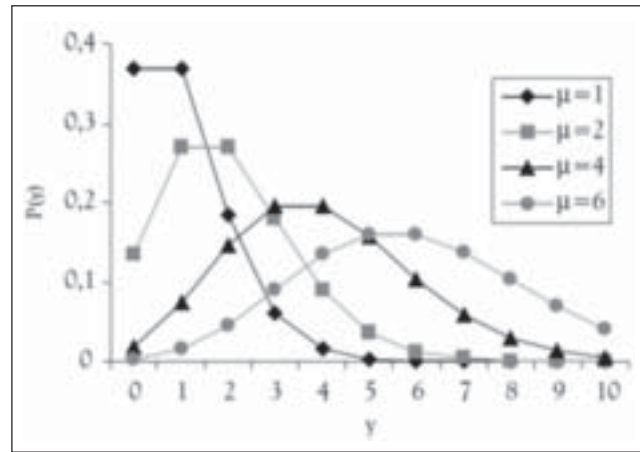


Fig. 1 - Gráfico da distribuição de Poisson para 4 valores de μ .
Fonte: Adaptado de SCHMIDT (2003).

Assim, os modelos de regressão de Poisson apresentam contagem de um desfecho ao longo do tempo¹⁵ podem ser expresso pela fórmula:

$$\log\left(\frac{n}{t}\right) = \beta_0 + \beta_1 X_1 + \dots + \beta_k X_k$$

Onde n é a contagem de eventos para cada paciente (o número de exacerbações), t é o tempo de ocorrência (período do estudo), Xi são as covariáveis (ex: função pulmonar, qualidade de vida e etc), e $\hat{\beta}$ são os coeficientes para as covariáveis, que expressam o logaritmo do risco relativo. Da mesma forma que o modelo de Cox, se considerar o tempo constante para todos os pacientes, o modelo estima a razão de prevalência, e o método de variância robusta pode contornar o problema de variância superestimada.¹⁶

Em resumo, a análise estatística das exacerbações em estudos clínicos e epidemiológicos é um desafio, mas por outro lado, existem ferramentas de análises estatísticas que podem ser empregadas para estes desafios na pesquisa.

Referências Bibliográficas

1. Conceição GMS, Saldiva PHN, Singer JM. Modelos MLG e MAG para análise da associação entre poluição atmosférica e marcadores de morbi-mortalidade: uma introdução baseada em dados da cidade de São Paulo. Rev Bras Epidemiol. 2001; 4:206-19.
2. Martins LC. Relação entre poluição atmosférica e algumas doenças respiratórias em idosos: avaliação do rodízio de veículos no município de São Paulo. São Paulo, 2000. 97 f. Dissertação (Mestrado em Ciências) - Faculdade de Medicina, Universidade de São Paulo.
3. Hair JF, Tatham RL, Anderson RE, Black W. Análise multivariada de dados. São Paulo: Bookman, 2005.
4. Tadano YS, Ugaya CML, Franco AT. Método de regressão de poisson: metodologia para avaliação do impacto da poluição atmosférica na saúde populacional. Ambiente & Sociedade. 2009; 12:405-14.
5. Francisco PM, Donalisio MR, Barros MB, Cesar, CL, Carandina L, Golgbaum M. Medidas de associação em estudo transversal com delineamento complexo: razão de chances e razão de prevalência. Rev Bras Epidemiol. 2008; 11: 347-55.

6. McCullagh P, Nelder JA. Generalized linear models. 2 ed. Flórida, EUA: Chapman & Hall, 1989.
7. Donaldson GC, Seemungal TAR, Bhowmik A, Wedzicha JA. Relationship between exacerbation frequency and lung function decline in chronic obstructive pulmonary disease. *Thorax*. 2002; 57:847-52.
8. Miller MK, Lee JH, Miller DP, Wenzel SE; TENOR Study Group. Recent asthma exacerbations: a key predictor of future exacerbations. *Respir Med*. 2007; 101:481-9.
9. Spencer S, Calverley PMA, Burge PS. Impact of preventing exacerbations on deterioration of health status in COPD. *Eur Respir J*. 2004;23:698-702.
10. Schatz M, Mosen D, Apter AJ, Zeiger RS, Vollmer WM, Stibolt TB, et al. Relationship of validated psychometric tools to subsequent medical utilization for asthma. *J Allergy Clin Immunol*. 2005; 115:564-70.
11. Soler-Cataluña JJ, Martínez-García MÁ, Román Sánchez P, Salcedo E, Navarro M, Ochando R. Severe acute exacerbations and mortality in patients with chronic obstructive pulmonary disease. *Thorax* 2005;60:925-31.
12. Suissa S. Statistical treatment of exacerbations in therapeutic trials of chronic obstructive pulmonary disease. *Am J Respir Crit Care Med*. 2006; 173:842-46.
13. de Melo MN, Ernst P, Suissa S. Rates and patterns of chronic obstructive pulmonary disease exacerbations. *Can Respir J*. 2004; 11:559–64.
14. Schmidt CMC. Modelo de regressão de Poisson aplicado à área da saúde. 2003. 98 f. Dissertação (Mestrado em Modelagem Matemática) – Programa de Pós-Graduação da Universidade Regional do Noroeste do Estado do Rio Grande do Sul, Ijuí (RS), 2003.
15. Barros A, Hirakata V. Alternatives for logistic regression in cross-sectional studies: an empirical comparison of models that directly estimate the prevalence ratio. *BMC*. 2003; 3:21.
16. Coutinho LMS, Scazufca M, Menezes PR. Métodos para estimar razão de prevalência em estudos de corte transversal. *Rev Saúde Pública*. 2008; 42:992-8.

Suzana Erico Tanni
suzanapneumo@hotmail.com

Seretide® xinafoato de salmeterol, propionato de fluticasona. **APRESENTAÇÕES:** **Seretide®** é apresentado em dois inaladores distintos: **Seretide® DISKUS** e **Seretide® SPRAY**, ambos para inalação oral apenas. **Seretide® DISKUS** é apresentado na forma de pó, lacrado em um invólucro laminado metálico, que deve ser aberto apenas quando o medicamento for usado pela primeira vez, acondicionado em um dispositivo plástico em forma de disco, contendo um strip com 28 ou 60 doses nas apresentações: **50/100mcg; 50/250mcg; 50/500mcg**. **Composição:** Cada dose de **Seretide® DISKUS** contém: xinafoato de salmeterol 72,5 mcg (equivalente a 50mcg de salmeterol) e propionato de fluticasona 100 mcg; 250 mcg ou 500 mcg. Excipiente: Lactose qsp 1 dose. **Seretide® SPRAY** é um aerossol para inalação, consistindo de uma suspensão de salmeterol e propionato de fluticasona no propelente HFA134A (sem CFC), contida em um recipiente de liga de alumínio lacrado com uma válvula medidora, contendo 120 doses nas apresentações: **25/50mcg; 25/125mcg; 25/250mcg**. **Composição:** Cada dose de **Seretide® SPRAY** contém: xinafoato de salmeterol 36,3 mcg (equivalente a 25 mcg de salmeterol) e propionato de fluticasona 50 mcg; 125 mcg ou 250 mcg. Veículo: propelente HFA134A qsp 75mg. **INDICAÇÕES:** **Seretide®** está indicado no tratamento de manutenção da asma (doenças obstrutivas reversíveis do trato respiratório) e doença pulmonar obstrutiva crônica (DPOC), incluindo bronquite crônica e enfisema pulmonar. **POSOLOGIA:** **Seretide®** deve ser utilizado regularmente, mesmo quando os pacientes estejam assintomáticos. Pacientes devem ser reavaliados regularmente para o adequado ajuste posológico e controle da asma ou DPOC. **Adultos e adolescentes acima de 12 anos: Seretide® DISKUS:** 50/100, 50/250 ou 50/500mcg - uma inalação, duas vezes ao dia. **Para o tratamento da DPOC na dose 50mcg/500mcg**, duas vezes ao dia, foi demonstrado que o **Seretide®** reduz a mortalidade por todas as causas. **Seretide® SPRAY:** 25/50, 25/125 ou 25/250mcg - duas inalações, duas vezes ao dia. **Crianças acima de 4 anos: Seretide® DISKUS:** 50/100 mcg - uma inalação, duas vezes ao dia. **Seretide® SPRAY:** 25/50 mcg - duas inalações, duas vezes ao dia. **CONTRAINDICAÇÕES:** o uso de **Seretide®** é contraindicado em pacientes com hipersensibilidade conhecida a qualquer componente da fórmula. **PRECAUÇÕES:** **Seretide®** não deve ser usado no alívio dos sintomas agudos. Nesta circunstância, deve ser utilizado um broncodilatador de ação rápida (salbutamol, por exemplo). O paciente deve ser avisado para manter sua medicação de alívio sempre disponível. O aumento do uso de agonistas de receptores adrenérgicos β_2 de curta ação para controle dos sintomas indica deterioração do controle da asma. A deterioração repentina e progressiva do controle da asma é potencialmente uma ameaça à vida e deve-se considerar aumento de corticoterapia. O tratamento com **Seretide®** não deve ser suspenso abruptamente. **Seretide®** deve ser administrado com cautela à pacientes portadores de tuberculose pulmonar ativa ou quiescente e à pacientes portadores de tireotoxicose. Verificou-se um aumento da notificação de pneumonia em estudos de pacientes com DPOC que receberam salmeterol/propionato de fluticasona. Aumento da pressão arterial sistólica (PAS) e frequência cardíaca, podem ocasionalmente ser observados. Pode ocorrer hipocalcemia transitória. Efeitos sistêmicos podem ocorrer com o uso de corticoides inalatórios em altas doses por períodos prolongados, no entanto este efeito é mais frequentemente observado com o uso de corticoides orais. Alguns efeitos sistêmicos prováveis incluem síndrome de Cushing ou manifestações Cushingóides, supressão adrenal, retardo no crescimento de crianças e de adolescentes (crianças recebendo tratamento com corticoide inalatório a longo prazo devem ter seu crescimento monitorado), diminuição na densidade óssea, catarata e glaucoma. Pacientes submetidos a situações de estresse ou em transferência de terapia de corticoides orais para via inalatória necessitam de cuidado especial e de monitorização regular da função adrenocortical. A suspensão da terapia sistêmica deve ser gradual e pacientes podem necessitar de terapia complementar com corticoides em caso de crise. Houve relatos raros de aumento da glicemia. Foi demonstrado um aumento significativo das mortes relacionadas à asma em pacientes que receberam xinafoato de salmeterol (estudo SMART). Dados desse estudo sugeriram que afro-americanos podem apresentar um risco maior de eventos respiratórios graves ou de morte ao usar xinafoato de salmeterol, em comparação a placebo. Não se sabe se isso se deve a fatores farmacogenéticos ou a outros fatores. Como em outras terapias inalatórias, pode ocorrer broncoespasmo paradoxal, com aumento na dificuldade de respirar, após a dose. Este quadro deve ser imediatamente revertido com o uso de um broncodilatador de ação rápida e o uso de **Seretide®** deve ser interrompido. Foram relatadas palpitações subjetivas durante o tratamento com agonistas β_2 , que tendem a ser transitórios e diminuir com a terapia regular. **INTERAÇÕES MEDICAMENTOSAS:** O uso concomitante de β -bloqueadores seletivos e não-seletivos deve ser evitado, a menos que existam razões suficientes para associação destes. Sob circunstâncias normais, baixas concentrações plasmáticas do propionato de fluticasona são alcançadas após inalação. Portanto, é improvável a ocorrência de interações medicamentosas clinicamente significativas. Efeitos sistêmicos, tais como síndrome de Cushing e supressão adrenal foram observados em pacientes sob o uso de propionato de fluticasona e ritonavir (inibidor potente do CYP3A4). Por isso, o uso concomitante com ritonavir deve ser evitado. Aconselha-se cautela ao co-administrar inibidores potentes do CYP3A4 (p. ex. cetoconazol), pois pode aumentar a exposição sistêmica à fluticasona. Da mesma forma pode haver aumento significativo da concentração plasmática de salmeterol. Isso pode levar a um prolongamento do intervalo QTc. **GRAVIDEZ E LACTAÇÃO:** O uso somente deve ser considerado se o benefício esperado para a mãe for maior que qualquer risco para o feto. **REAÇÕES ADVERSAS:** candidíase oral e orofaríngea, pneumonia em pacientes com DPOC, reações cutâneas de hipersensibilidade, dispnéia/broncoespasmo e reações anafiláticas, hiperglicemia, ansiedade, distúrbios do sono, mudanças comportamentais como hiperatividade e irritabilidade (principalmente em crianças), cefaleia, tremor, palpitação e arritmias cardíacas, como fibrilação atrial, taquicardia supraventricular e extra-sístoles, disfonía, irritação em orofaringe, contusões, cãibra, artralgia, angioedema e possíveis efeitos sistêmicos (ver item Precauções). **SUPERDOSAGEM:** não existem relatos de superdosagem com o uso de **Seretide®**. Os sintomas de superdosagem para o salmeterol são tremor, cefaleia, taquicardia, elevação PAS e hipocalcemia. A inalação de propionato de fluticasona em doses muito acima daquelas recomendadas pode levar à supressão temporária da função adrenal, podendo levar a uma crise adrenal aguda, principalmente em crianças. **ARMAZENAGEM:** Manter o produto na embalagem original, em temperatura inferior a 30°C. Proteger da luz e congelamento. **VENDA SOB PRESCRIÇÃO MÉDICA. GlaxoSmithKline Brasil Ltda. Estrada dos Bandeirantes, 8.464 – Rio de Janeiro – RJ. CNPJ: 33.247.743/0001-10. Indústria Brasileira. A bula completa do medicamento e outras informações estão à disposição, sob solicitação, ao Serviço de Informação Médica 0800 701 22 33 ou sim.brasil@gsk.com. Reg. MS 1.0107.0230. mBL_seret_diskus_spray_GDS30_IPI15v1 e GDS30_IPI14_v1**

Material de divulgação exclusiva para profissionais de saúde habilitados a prescrever ou dispensar medicamentos. Recomenda-se a leitura da bula e da monografia do produto antes da prescrição de qualquer medicamento. Mais informações à disposição sob solicitação ao serviço de informação médica (DDG 08007012233 ou <http://www.sim-gsk.com.br>). Para notificar eventos adversos ocorridos durante o uso de medicamentos da GlaxoSmithKline, entre em contato diretamente com o Departamento de Farmacovigilância da empresa pelo e-mail farmacovigilancia@gsk.com ou através do representante do grupo de empresas GSK.

CRATIVA - BR3FC/11B12 - JAN'13



Estrada dos Bandeirantes, 8464
Jacarepaguá - Rio de Janeiro - RJ - CEP 22783-110
CNPJ: 33247743/0001-10



Seretide[®]

xinafoato de salmeterol
propionato de fluticasona



Seretide[®] é a terapia combinada que provou alcançar e manter o controle da asma definido pelo GINA.¹

Melhora a qualidade de vida, reduz a mortalidade e a progressão da DPOC.²

Seretide[®] Diskus[®] é o dispositivo preferido* dos pacientes.³

* Em comparação ao Turbuhaler[®] e Aerolizer[®].

O uso de Seretide[®] é contraindicado em pacientes com hipersensibilidade conhecida a qualquer componente da fórmula. Aconselha-se cautela ao coadministrar inibidores potentes do CYP3A4 (p. ex., cetoconazol).

Referências: 1. BATEMAN, ED, et al. Can guideline-defined asthma control be achieved? The Gaining Optimal Asthma Control study. *Am J Respir Crit Care Med*, 170(8): 836-44, 2004. 2. CALVERLEY, PMA, et al. Salmeterol and fluticasone propionate and survival in chronic obstructive pulmonary disease. *N Engl J Med*, 356(8): 775-89, 2007. 3. CANÇADO, JED, et al. Preferência dos pacientes entre dispositivos inalatórios de pó seco para tratamento da asma. *Pulmão RJ*, 13(2): 86-89, 2004.