



FACULDADE DE MEDICINA DA UNIVERSIDADE DE COIMBRA

TRABALHO FINAL DO 6º ANO MÉDICO COM VISTA À ATRIBUIÇÃO DO GRAU DE MESTRE NO ÂMBITO DO CICLO DE ESTUDOS DE MESTRADO INTEGRADO EM MEDICINA

ANA MARTINS FERREIRA DOS SANTOS

ASMA GRAVE EM ADULTOS

FENÓTIPOS E NOVAS ABORDAGENS TERAPÊUTICAS

ÁREA CIENTÍFICA DE IMUNOALERGOLOGIA

TRABALHO REALIZADO SOB A ORIENTAÇÃO DE:

ANTÓNIO JOSÉ GARCIA SEGORBE LUIS

FEVEREIRO/2011

Trabalho final do 6º ano médico com vista à atribuição do grau de Mestre no âmbito do ciclo
de estudos de Mestrado Integrado em Medicina

Universidade de Coimbra

Ano lectivo 2010/2011

Fenótipos e Novas Abordagens Terapêuticas da Asma Grave em Adultos

Ana Martins Ferreira dos Santos

Orientador:

Prof. Dr. António José Garcia Segorbe Luís

À minha família...

AGRADECIMENTOS

Ao Professor Doutor António Segorbe Luís por todo o acompanhamento e orientação ao longo deste projecto, pelo estímulo dado à sua realização e pela disponibilidade sempre demonstrada.

À Enfermeira Margarida do Hospital de Dia do Serviço de Imunoalergologia dos Hospitais da Universidade de Coimbra (HUC), EPE pela indispensável colaboração e prestabilidade.

Ao Henrique pela preciosa ajuda, alento e paciência...

ÍNDICE

Agradecimentos	I
Índice	III
Lista de Imagens.....	VI
Lista de Tabelas.....	VIII
Lista de Gráficos.....	IX
Lista de Esquemas	X
Abreviaturas e Siglas	XI
Resumo	XV
Abstract.....	XVI
Palavras-chave.....	XVII
1 Introdução.....	1
2 Epidemiologia	5
2.1 Asma Grave no Mundo.....	5
2.2 Asma Grave em Portugal.....	7
3 Fenótipos	9
3.1 Fenótipos Clínicos	11
3.1.1 Asma com Tendência para Exacerbações	11
3.1.2 Asma Instável.....	12
3.1.3 Asma Associada a Obstrução Crónica	14
3.1.4 Asma Resistente ao Tratamento.....	17

3.1.5	Asma Associada à Sensibilidade à Aspirina	21
3.1.6	Outros Fenótipos Clínicos	22
3.2	Fenótipos Biológicos	27
3.2.1	Eosinofílica.....	28
3.2.2	Neutrofílica.....	33
3.2.3	Pauci-granulocítica.....	35
4	Diagnóstico.....	37
4.1	Definição de Severidade.....	38
4.2	Factores de Risco.....	41
4.2.1	Factores de Risco Exógenos.....	41
4.2.2	Factores de Risco Endógenos.....	42
4.3	Diagnóstico Diferencial.....	44
5	Terapêutica	46
5.1	Terapêutica de Fundo	47
5.1.1	Corticosteróides e Agonistas β_2 de Longa Acção	47
5.1.2	Inibidores dos Leucotrienos	50
5.1.3	Xantinas.....	50
5.1.4	Anti-colinérgicos.....	51
5.1.5	Cromonas	51
5.1.6	Imunomoduladores.....	52
5.1.7	Terapêutica Biológica	52

5.1.1	Novas Terapêuticas	59
6	Bibliografia	61

LISTA DE IMAGENS

Imagem 1.1 Esquema simplificado da patogenia da asma (2) (40)	1
Imagem 3.1 Histopatologia das vias aéreas de pequeno calibre na asma fatal. Observa-se o lúmen obstruído com um tampão mucoso que contém células inflamatórias, infiltrado de células inflamatórias na submucosa, metaplasia das células caliciformes, parede das vias aéreas espessada, com aumento do músculo liso, e aumento da espessura da membrana basal (2)	13
Imagem 3.2 Estrutura tridimensional de ADAM 33 (46)	15
Imagem 3.3 Localização de ADAM 33 nas proteínas no músculo liso das vias aéreas em uma amostra de biópsia brônquica de um doente com asma grave (46).....	15
Imagem 3.4 TC-AR do lóbulo superior direito de um doente com asma grave, evidenciando espessamento da parede brônquica (64)	16
Imagem 3.5 Imunocoloração de GR α , GR β e HDAC 2 em vias aéreas de doentes com asma moderada (<i>à esquerda</i>) e grave (<i>à direita</i>) (67)	18
Imagem 3.6 Seção transversal de um brônquio de pequeno calibre de um doente com asma crónica grave evidenciando um infiltrado eosinofílico na submucosa e na área do músculo liso. (64)	29
Imagem 3.7 Inflamação neutrofílica em uma biópsia endobrônquica de um doente com asma grave (5)	34
Imagem 3.8 Coloração com hematoxilina e eosina evidenciando a ausência de células precursoras de granulócitos, mas um processo activo epitelial e vascular, com produção de muco e edema da submucosa (5).....	36

Imagem 4.1 Imagens de TC-AR pulmonar de doentes com asma grave evidenciando brônquios normais (A), bronquiectasia (B e C) e espessamento da parede brônquica (C e D) (66).....	37
Imagem 4.2 Detecção de imunoperoxidase de <i>M. pneumoniae</i> em uma biópsia brônquica de um doente com asma grave (59)	43
Imagem 5.1 Acções do TNF α (37).....	53
Imagem 5.2 Coloração imunohistoquímica de secções de uma biópsia brônquica antes (à esquerda) e após (à direita) 16 semanas de tratamento com omalizumab. Os eosinófilos foram marcados com anticorpos contra: proteína catiónica eosinofílica (A e B); IgE na superfície celular (C e D); receptor de alta afinidade de IgE (E e F); IL 4 (G e H) (65).....	58
Imagem 5.3 Prevenção da migração de células inflamatórias nas vias aéreas através da modulação de receptores de quimiocinas (9)	59

LISTA DE TABELAS

Tabela 5.1 Potenciais alvos de novas terapêuticas anti-asmáticas (9)	60
--	----

LISTA DE GRÁFICOS

Gráfico 2.1 Prevalência da asma (em %, à esquerda) e taxa de mortalidade da asma (por 100.000 asmáticos, à direita) no mundo (Masoli M. <i>et al</i> Allergy 2004)	6
Gráfico 2.2 Taxa de mortalidade anual por asma em Portugal, por grupo etário (1994-2004) (4)	8
Gráfico 2.3 Taxa de mortalidade anual por asma em Portugal, por sexo (1980-2005) (4).....	8
Gráfico 3.1 Uma melhor caracterização fenotípica da asma possibilitará uma compreensão mais abrangente e integrada da doença. Embora os custos aumentem com o aumento da granularidade, a fenotipagem completa pode revelar fenótipos subclínicos, com vias fisiopatológicas distintas, o que permitirá a individualização do tratamento (42).....	10
Gráfico 3.2 Percentagem de pacientes com diagnóstico alternativo ou coexistente nos estudos de Belfast e de Brompton (25)	20
Gráfico 3.3 A asma de início precoce constitui um fenótipo mais alérgico do que a asma de início tardio (5)	23
Gráfico 3.4 Percentagem de exacerbações no grupo tratado de acordo com as <i>guidelines</i> (a cheio) e no grupo em que a terapêutica era ajustada de acordo com a eosinofilia na expectoração (a tracejado) (5).....	32

LISTA DE ESQUEMAS

Esquema 3.1 Sobreposição de fenótipos clínicos e biológicos na asma com início na infância (<i>early onset</i>) e na asma com início na idade adulta (<i>late onset</i>) (5).....	25
Esquema 5.1 Abordagem baseada no controlo para crianças com idade > 5 anos, adolescentes e adultos (39).....	46
Esquema 5.2 Mecanismo de acção do omalizumab na asma alérgica grave (37).....	55
Esquema 5.3 Selecção de doentes para terapêutica com omalizumab (50)	57

ABREVIATURAS E SIGLAS

ABPA	Aspergilose broncopulmonar alérgica	<i>Allergic Bronchopulmonar Aspergillosis</i>
AINEs	Anti-inflamatórios não esteróides	
AQLQ	Questionário Sobre a Qualidade de Vida na Asma	<i>Asthma Quality of Life Questionnaire</i>
ATS	Sociedade Americana do Tórax	<i>American Thoracic Society</i>
BTS	Sociedade Britânica do Tórax	<i>British Thoracic Society</i>
CAMP	Programa de Gestão da Asma em Crianças	<i>Children's Asthma Management Program</i>
CO₂	Dióxido de carbono	
DPOC	Doença pulmonar obstrutiva crónica	
DRGE	Doença do refluxo gastroesofágico	
ECRHS	Questionário de Saúde Respiratória da Comunidade Europeia	<i>European Community Respiratory Health Survey</i>
ENFUMOSA	Rede Europeia para a Compreensão dos Mecanismos da Asma Grave	<i>European Network For Understanding Mechanisms Of Severe Asthma</i>
ERS	Sociedade Europeia Respiratória	<i>European Respiratory Society</i>
EV	Via endovenosa	

EUA	Estados Unidos da América	
FDA	Administração do Fármaco e da Alimentação	<i>Food and Drug Administration</i>
FeNO	Fracção de óxido nítrico exalado	<i>Fraction of exhaled nitric oxide</i>
FEV₁	Volume expirado forçado no primeiro segundo	<i>Forced expiratory volume in the first second</i>
GINA	Iniciativa Global para a Asma	<i>Global Initiative for Asthma</i>
GOAL	Ganho do Controlo Ótimo da Asma	<i>Gaining Optimal Asthma Control</i>
GR	Receptor de glucocorticóide	<i>Glucocorticoid receptor</i>
HAT	Histona acetiltransferase	
HDAC	Histona desacetilase	
HUC	Hospitais da Universidade de Coimbra	
IECAs	Inibidores da enzima de conversão da angiotensina	
Ig	Imunoglobulina	
IL	Interleucina	
LABA	Agonista β_2 de longa acção	<i>Long acting β_2 agonist</i>
LBA	Lavado broncoalveolar	

MDI	Inalador pressurizado	<i>Metered dose inhaler</i>
MMP 9	Metaloproteinase 9	
NAEPP	Programa Nacional de Educação e Prevenção da Asma	<i>National Asthma Education and Prevention Program Expert Panel Report</i>
NHLBI	Instituto Nacional do Coração, Pulmão e Sangue	<i>National Heart, Lung, and Blood Institute</i>
OMS	Organização Mundial de Saúde	
PEF	Débito expiratório máximo instantâneo	<i>Peak expiratory flow</i>
PGx	Farmacogenómica	<i>Pharmacogenomics</i>
PMA	Asma relacionada com a menstruação	<i>Perimenstrual asthma</i>
RAST	Teste radioalergoabsorvente	<i>Radioallergosorbent test</i>
RQLQ	Questionário sobre a Qualidade de Vida na Rinite	<i>Rhinitis Quality of Life Questionnaire</i>
Rx	Farmacológica	<i>Pharmacologic</i>
SARP	Programa de Pesquisa da Asma Grave	<i>Severe Asthma Research Program</i>
SIGN	Rede de Directrizes Intercolégias Escocesas	<i>Scottish Intercollegiate Guidelines Network</i>

SPAIC	Sociedade Portuguesa de Alergologia e Imunologia Clínica	
SpO₂	Saturação parcial de oxigénio	
SU	Serviço de Urgência	
TC-AR	Tomografia computadorizada de alta resolução	
TENOR	Epidemiologia e História Natural da Ocorrência de Asma e Regimes Terapêuticos	<i>The Epidemiology and Natural History Of Asthma Outcomes and Treatment Regimens</i>
TGFβ	Factor de transformação de crescimento β	<i>Transforming growth factor β</i>
TNFα	Factor de necrose tumoral α	<i>Tumor necrosis factor α</i>
UMA	Unidades-maço/ano	

RESUMO

Este trabalho tem por objectivo oferecer informação plena e fiável acerca da asma grave, dos seus fenótipos e novas bordagens terapêuticas, com especial interesse sobre a terapêutica biológica emergente com omalizumab, bem como fazer uma breve referência à epidemiologia da asma e ao diagnóstico do doente asmático difícil de controlar. A realização deste trabalho teve por base uma revisão actualizada da literatura, por forma a criar uma nova fonte literária de consulta acerca desta patologia.

A asma grave revela-se um tema actual e deveras pertinente, dada a necessidade em conhecê-la melhor, quer em termos biológicos, clínicos ou fisiopatológicos, o que nos permitiria defini-la e categorizá-la melhor. Uma compreensão aprofundada acerca da asma grave possibilitaria uma actuação mais eficaz, bem como o desenvolvimento de novas alternativas terapêuticas, contribuindo para um melhor controlo da doença. É de salientar as limitações que a asma grave impõe aos que dela padecem em termos de qualidade de vida, assim como o impacto económico que acarreta, apesar de corresponder apenas a uma minoria dos doentes asmáticos.

Ainda neste trabalho pretende-se fazer uma breve referência à resposta ao omalizumab instituída a um grupo seleccionado de doze doentes com asma grave do Hospital de Dia do Serviço de Imunoalergologia dos Hospitais de Universidade de Coimbra.

ABSTRACT

This work aims at providing full and reliable information about the severe asthma phenotypes and their new approach therapies, with particular interest in the emerging biological therapy with omalizumab, as well as a brief reference to asthma epidemiology and diagnosis of difficult to control asthma. This work was based on an updated review of the literature in order to create a new literary source query about this disease.

Severe asthma appears to be a topical and very relevant issue, given the need to know it better, both in terms of biological, clinical and pathophysiological features, enabling us to define it and categorize it better. A thorough understanding about the severe asthma would allow greater medical acting, as well as the development of new therapies to better control the disease. It should be noted the limitations severe asthma imposes on those who suffer from it, in terms of quality of life and the economic impact it causes, although it only surprisingly corresponds to a minority of asthma patients.

In this study we intend also to make a brief reference to the clinical response to omalizumab in a selected group of twelve patients with severe asthma treated in the Day Hospital Service of Allergology of the University Hospitals of Coimbra, Portugal.

PALAVRAS-CHAVE

Asma, asma grave, diagnóstico, fenótipos, terapêutica, omalizumab.

1 INTRODUÇÃO

A asma é uma doença inflamatória crónica da árvore brônquica caracterizada por sinais e sintomas respiratórios, obstrução das vias aéreas e hiperreactividade brônquica (1). A hiperreactividade das vias aéreas inferiores torna os doentes asmáticos particularmente sensíveis a uma ampla variedade de estímulos aparentemente inócuos (2), que desencadeiam episódios frequentes de pieira, dispneia, sensação de aperto torácico e tosse, especialmente à noite ou ao início da manhã (3). De um modo geral, o estreitamento das vias aéreas é reversível, contudo, alguns doentes com asma crónica podem padecer de uma componente de obstrução ventilatória irreversível. A sua evolução é também extremamente variável de indivíduo para indivíduo, quer espontaneamente, quer como resposta ao tratamento (2).

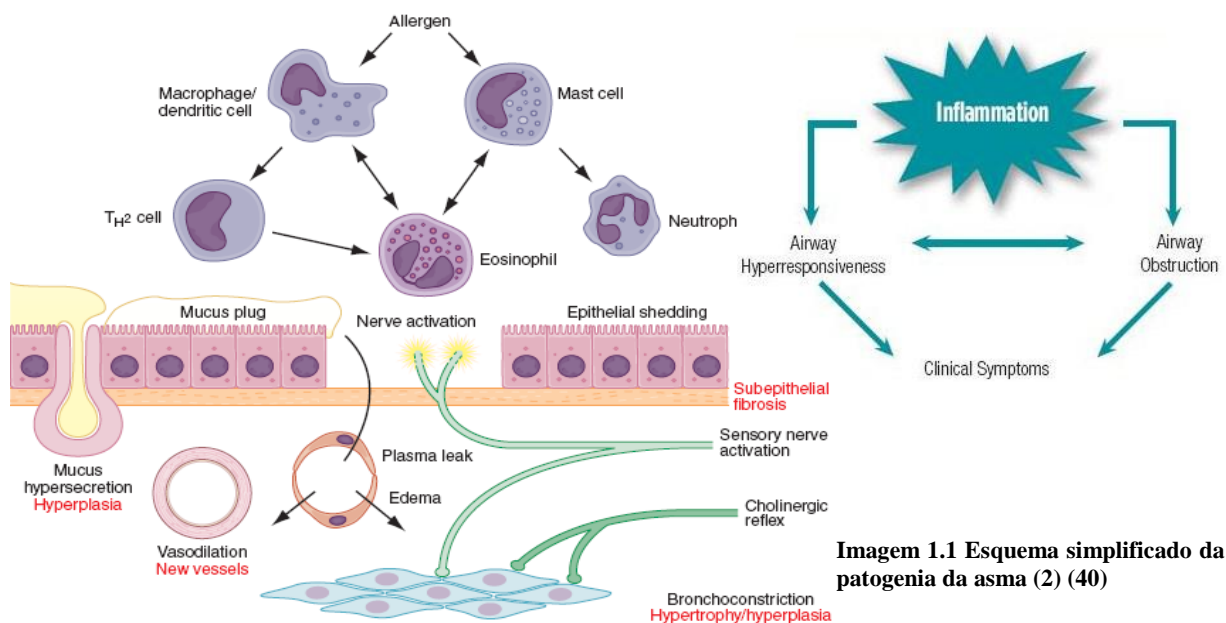


Imagem 1.1 Esquema simplificado da patogénia da asma (2) (40)

A prevalência crescente da asma em todo o mundo, o impacto que tem sobre a qualidade de vida dos doentes e os custos económicos que acarreta com a assistência médica motivaram diversas pesquisas sobre os seus mecanismos e tratamento (2). A descoberta de um padrão inflamatório crónico nas vias aéreas possibilitou, nos últimos 20-30 anos, o controlo clínico

da maioria destes doentes com a administração regular de corticosteróides inalados e de agonistas β_2 de longa acção (4) (5).

No entanto, em um pequeno subgrupo de doentes com asma grave não é possível controlar a doença. Estes apresentam sintomas persistentes, obstrução das vias aéreas habitualmente pouco reversível, exacerbações frequentes e graves, utilização repetida de serviços de saúde e necessidade de doses elevadas de medicação inalada. Alguns deles necessitam inclusive de corticoterapia oral. Diversos grupos de trabalho desenvolvidos na Europa e nos Estados Unidos da América (EUA) sugerem que características como menos atopia, função pulmonar deteriorada e antecedentes de pneumonia podem existir no contexto de asma grave, mas não nas suas formas mais moderadas. Na Europa verifica-se uma maior prevalência da asma grave no sexo feminino, o que não acontece nos EUA (5). Os doentes com asma grave são também particularmente susceptíveis a determinadas comorbilidades que acabam por funcionar como factores de risco endógenos para a severidade da doença (6).

Para além da sua má qualidade de vida e de apresentarem maiores índices de morbidade e da mortalidade que os restantes asmáticos, estes doentes são responsáveis por grande parte dos custos associados à asma (1) (4).

Sally Wenzel, que muito tem publicado sobre este tema, questiona-se se a asma grave será uma doença distinta, um grupo de doenças ou simplesmente uma forma agravada da asma ligeira/moderada (5). Vários estudos têm demonstrado que a asma grave constitui uma patologia heterogénea, e que portanto pode ser subdividida em diversos fenótipos baseados em características clínicas, etiológicas e fisiopatológicas, diferentes das da asma moderada (5) (6) (7) (8).

A prevalência da asma grave não é exacta, mas estima-se que corresponda a cerca de 10% da população asmática, dependendo da definição de gravidade da asma utilizada (1) (4).

Ainda não existe portanto uma só definição de asma grave, universalmente aceite, sendo uma das principais razões o facto de uma multiplicidade de doentes poder ser englobada neste conceito. Esta falta de exactidão faz com que na literatura sejam encontradas diversas designações para a mesma síndrome: *asma crónica grave*, *asma refractária*, *asma persistente*, *asma irreversível*, *asma resistente à terapêutica*, *asma de difícil controlo*. Várias definições têm sido propostas por recomendações nacionais e internacionais, grupos de trabalho e *workshops*, tendo por base a clínica, função pulmonar, frequência das exacerbações, recurso aos serviços de saúde e tipo de medicação efectuada, especialmente o recurso a altas doses de corticosteróides (4).

Muitos biomarcadores genéticos e pulmonares específicos foram propostos para distinguir a asma moderada da asma grave, mas apenas para alguns foi provada a sua eficácia em estudos. Possíveis marcadores incluem o factor de transformação de crescimento β (TGF β), interleucina (IL) 11, factor de necrose tumoral α (TNF α) e IL 8. Ainda não foram identificados marcadores que possam ser detectados por métodos não invasivos, ou que permitam adivinhar o prognóstico da doença (5).

Muitos aspectos estão ainda por esclarecer na asma grave e só o estudo de um número elevado de doentes, quer crianças, quer adultos, poderá clarificar questões que se encontram por responder. Para isso é necessário identificar correctamente estes doentes, submetê-los a um rigoroso protocolo de estudo, que deve afastar todos os factores que possam contribuir para a dificuldade de controlo, e avaliar as suas características clínicas, imunológicas e fisiopatológicas.

ASMA GRAVE

Fenótipos e Novas Abordagens Terapêuticas

É importante que num futuro que se deseja próximo se caracterizem melhor os diferentes fenótipos da asma grave. Tal permitirá conhecer melhor a sua fisiopatologia, mecanismos subjacentes, história natural e prognóstico, bem como estabelecer a ligação entre doença e genótipo. Tudo isso levará à descoberta de melhores estratégias terapêuticas com os medicamentos actualmente disponíveis, e abrirá portas para a criação de novos fármacos (4).

2 EPIDEMIOLOGIA

2.1 Asma Grave no Mundo

A asma é uma das doenças crónicas mais prevalentes em todo o mundo, atingindo actualmente cerca de 300 milhões de pessoas de todos os grupos etários e espera-se que atinja os 400 milhões nos próximos 15-20 anos (9). Afecta aproximadamente 5-20% da população na Europa, América do Norte e Austrália, verificando-se uma prevalência crescente, especialmente entre a população pediátrica e idosa (1) .

A maioria dos doentes com asma responde bem à terapêutica comum. Porém, 5-10% de doentes apresentam asma grave que frequentemente não responde à medicação habitual. Estes doentes são responsáveis por mais de 50% dos custos financeiros associados a esta patologia (9). A asma, especialmente a sua forma severa, tem um forte impacto em termos económicos e sociais, quer directos, quer indirectos. Os custos directos prendem-se com consultas médicas (muitas não programadas), idas ao serviço de urgência, internamentos hospitalares, medicação e exames complementares de diagnóstico (4). A título de exemplo, a asma grave foi responsável por cerca de 71000 admissões hospitalares no Reino Unido no ano de 2004 (10). Os custos directos, em estimativa, correspondem a cerca de 60% do total de gastos. Os custos indirectos estão relacionados com o absentismo laboral ou escolar por parte do doente ou dos acompanhantes (e conseqüente decréscimo da produtividade), número de baixas, aposentações prematuras e a anos de vida potencialmente perdidos relacionados com a mortalidade. Existem ainda custos não quantificáveis que estão relacionados com as repercussões na qualidade de vida, incluindo aspectos psicológicos e de relacionamento, como ficou provado em vários estudos, como o de Andrew Lloyd *et al* para o *General Practise Airways Group* (4) (10).

ASMA GRAVE

Fenótipos e Novas Abordagens Terapêuticas

Em 2000, o custo da asma na União Europeia era avaliado em 21 bilhões de euros por ano, correspondendo a um total de 853 euros anuais por doente. Em 2004 nos EUA os custos da asma foram estimados em 16 bilhões de dólares. Análises do impacto económico da asma revelam, consistentemente, que a maioria dos custos se relaciona com a falta de controlo da doença (4).

Relativamente à mortalidade devido à asma, estima-se que ocorram cerca de 250 óbitos anuais por todo o mundo (9). Mau controlo terapêutico, factores psicológicos e comportamentais e, mais uma vez, a severidade da doença têm sido implicados em exacerbações fatais em doentes asmáticos (11).

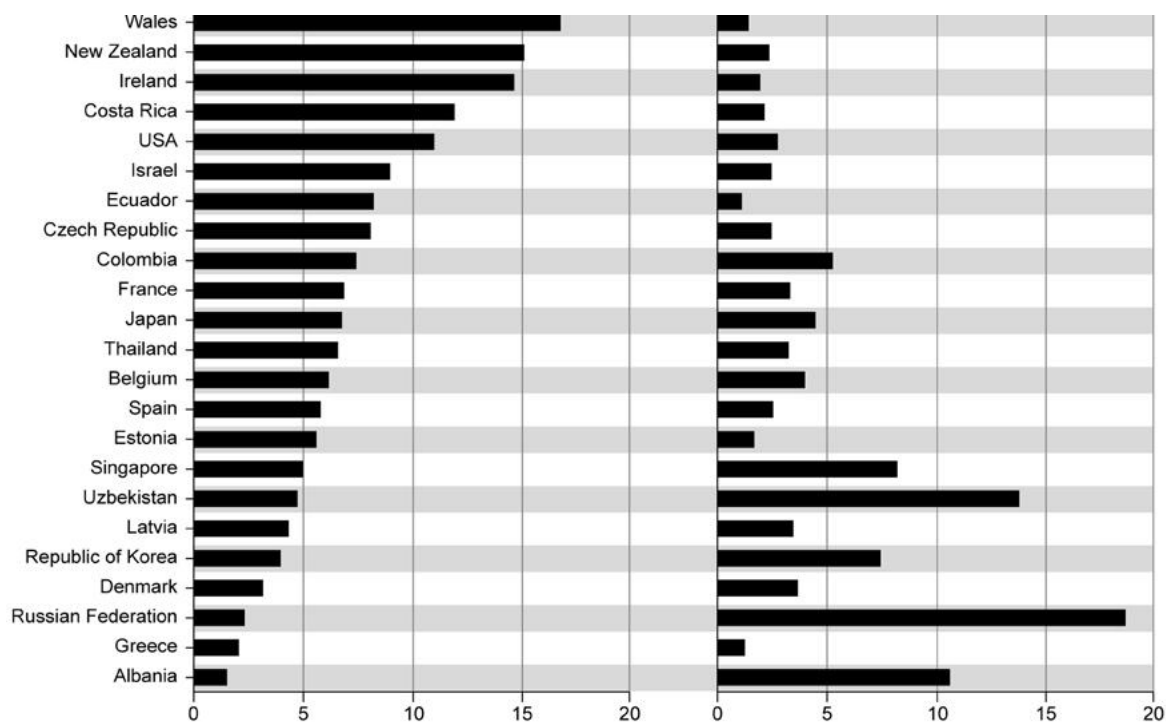


Gráfico 2.1 Prevalência da asma (em %, à esquerda) e taxa de mortalidade da asma (por 100.000 asmáticos, à direita) no mundo (Masoli M. *et al* Allergy 2004)

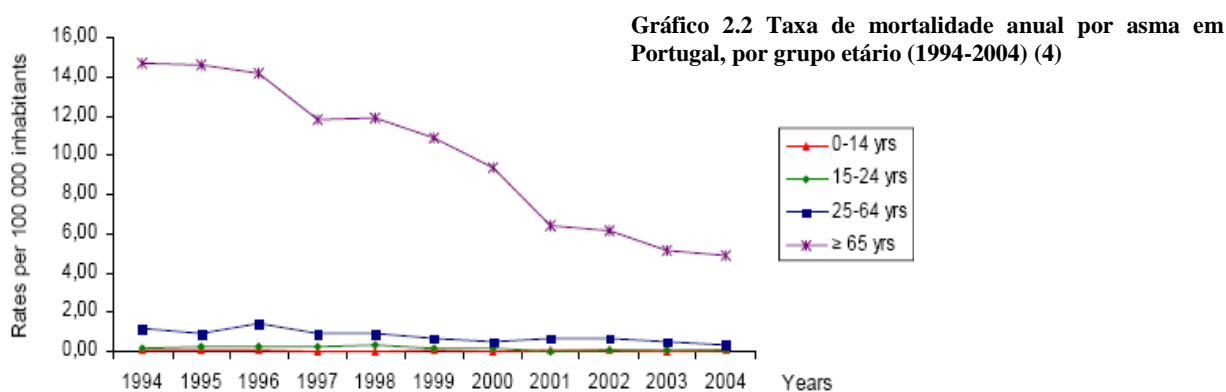
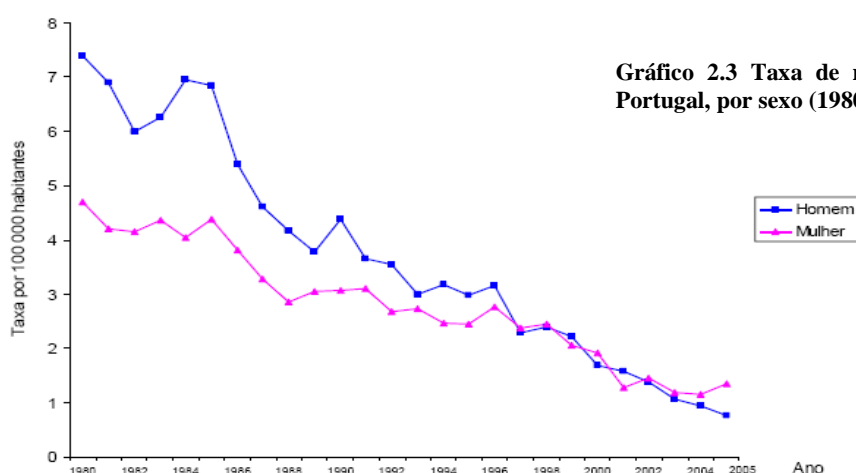
2.2 Asma Grave em Portugal

Calcula-se que a asma afecta cerca de 600.000 pessoas no nosso país. Verifica-se uma elevada prevalência em todos os grupos etários, atingindo cerca de 5% da população adulta portuguesa (12). Tal como se verifica em muitos outros países, em Portugal também é uma patologia responsável por elevados custos: estima-se que o custo total em saúde da população asmática seja 4 vezes superior ao da população geral. Uma estimativa do custo total anual da asma em Portugal, seguindo a metodologia proposta no *European Lung White Book*, permitirá encontrar um valor global superior a 117 milhões de euros, correspondendo os gastos com a medicação a cerca de 20% do total. É de referir, contudo, que não existem estudos epidemiológicos relacionados com a estimativa da asma grave em Portugal.

Desde o início dos anos 90 o nosso país colaborou no *European Community Respiratory Health Survey* (ECRHS), no qual participaram na primeira fase indivíduos com idades entre os 20 e os 44 anos. Graças a esse estudo foi possível conhecer a prevalência nacional de asma (4.5%), e também por regiões. Em todas as regiões estudadas, cerca de 10% da população referia, no último ano, episódios simultâneos de sibilância e dispneia e que acordava por dispneia, o que traduz indirectamente a gravidade da situação, muitas vezes não diagnosticada. Possivelmente uma percentagem tão elevada de doentes realça uma possível situação de subdiagnóstico da asma em Portugal e, portanto, de subtratamento e falta de controlo da doença. Porém, não foi possível extrapolar deste estudo dados directos acerca da gravidade da doença. Em 2003 foi promovido um rastreio epidemiológico que teve como objectivo determinar a prevalência da clínica de asma e de rinite em Portugal. Foi utilizada uma abordagem quantitativa, com entrevista directa (sistema CATI), através de um questionário estruturado. Foram estudados 1023 indivíduos de ambos os sexos, com idades entre os 18 e os 64 anos, residentes em Portugal Continental. Foi encontrada uma prevalência

de rinite de 22,4% e de asma de 7,8%. Surpreendentemente, a clínica de asma era referida por 16,0% da população inquirida mas apenas 60,8% dos asmáticos cumpriam regularmente qualquer tratamento para a doença. Muito recentemente, o projecto ARPA Seniores (Fase IV), promovido pela Sociedade Portuguesa de Alergologia e Imunologia Clínica (SPAIC) teve como objectivo descobrir a prevalência epidemiológica de rinite e do diagnóstico médico de asma. Foram estudados 3678 indivíduos com idades compreendidas entre os 65 e 98 anos residentes em Portugal Continental. O valor encontrado para a prevalência de rinite foi de 29,8%. Do total de indivíduos, 10,9% tinham diagnóstico médico de asma e 70% referiam tomar regularmente medicação para esta patologia.

Relativamente à mortalidade por asma, apesar do número de óbitos ser baixo, ainda mais de 100 pessoas morrem anualmente em Portugal (4).



3 FENÓTIPOS

A asma grave é uma doença heterogénea ainda mal conhecida, variável nas suas manifestações, no que respeita à gravidade dos sintomas e expressão da função respiratória, na resposta ao tratamento anti-inflamatório e possivelmente também no prognóstico. Essas diferenças são descritas como *fenótipos*, características que resultam da interação entre o fundo genético do indivíduo e o meio ambiente que o rodeia (3) (4). De facto, a asma grave actualmente é já admitida como não sendo uma doença única mas antes uma doença multidimensional que engloba diferentes subgrupos. Esses subgrupos, os fenótipos, podem ser classificados utilizando diferentes características desta patologia, como os seus sintomas, estado de saúde doente, obstrução das vias aéreas (variável ou parcialmente irreversível), hiperreactividade brônquica, atopia, inflamação, frequência e gravidade das exacerbações e grau de resposta à terapêutica. Esta abordagem permite-nos o reconhecimento de vários fenótipos ditos clínicos, como a asma com tendência a exacerbações frequentes (incluindo episódios quase fatais), asma associada a obstrução crónica, ou asma associada a corticorresistência ou corticodependência. Outras características, como a idade de início dos sintomas e o tipo de factores desencadeantes remetem-nos para outros fenótipos clínicos, como a asma de início precoce *versus* tardio ou asma associada à sensibilidade à aspirina, respectivamente. Por seu turno, a classificação do tipo de inflamação das vias aéreas permite-nos a diferenciação em 3 fenótipos biológicos: asma eosinofílica, neutrofílica e paucigranulocítica/paucicelular (3).

Porém, há que ter em conta que simplesmente compartimentar a doença poderá não reflectir a sua verdadeira complexidade (13). A categorização da asma grave em fenótipos não exclui a possibilidade de sobreposição entre estes. Os fenótipos clínicos associam-se de forma variada a fenótipos biológicos subjacentes, e por sua vez o mesmo fenótipo biológico pode estar

presente em mais do que um fenótipo clínico. De facto, existem vários exemplos de interação e sobreposição, como acontece no caso da asma associada à sensibilidade à aspirina no adulto (5). Para além disso, é pouco provável que um fenótipo específico se mantenha de forma permanente ao longo do tempo (4).

Estão a ser investigadas características patológicas ou moleculares que nos permitam conhecer melhor esses fenótipos (3). O advento dos meios imagiológicos, a quantificação de diversos marcadores inflamatórios e a descoberta de novos polimorfismos genéticos permitirá aplicar abordagens estatísticas complexas (como a análise de factor ou de *clusters*, que recorrem a vários parâmetros) para melhor caracterizar os fenótipos da asma grave (13).

Este conhecimento sairá reforçado com a criação de novas redes de trabalho, de carácter prospectivo, como o *European Network For Understanding Mechanisms Of Severe Asthma* (ENFUMOSA), o *Severe Asthma Research Program* (SARP) e o *The Epidemiology and Natural History Of Asthma Outcomes and Treatment Regimens* (TENOR), que fornecerão informação detalhada sobre centenas de doentes. Somente com o desenvolvimento de estudos credíveis e multicêntricos que relacionem fenótipos clínicos com fenótipos biológicos e biomarcadores será possível um conhecimento mais profundo acerca destes subgrupos da asma grave, cujo domínio ainda está na sua fase inicial (4) (13)

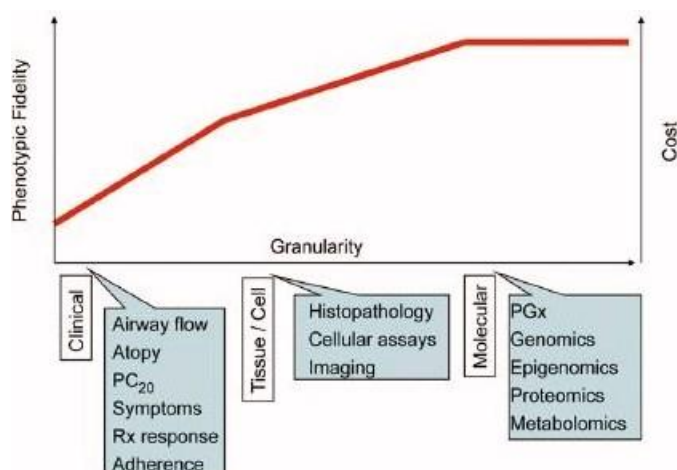


Gráfico 3.1 Uma melhor caracterização fenotípica da asma possibilitará uma compreensão mais abrangente e integrada da doença. Embora os custos aumentem com o aumento da granularidade, a fenotipagem completa pode revelar fenótipos subclínicos, com vias fisiopatológicas distintas, o que permitirá a individualização do tratamento (42)

3.1 Fenótipos Clínicos

A principal questão que se coloca no contexto dos diferentes fenótipos clínicos da asma brônquica é que ainda não foram identificados biomarcadores que consistentemente se associem aos vários fenótipos.

De todos os fenótipos clínicos conhecidos em adultos aqueles que mais consistentemente estão associados com a asma grave são a asma com tendência para exacerbações, asma instável, asma associada a obstrução crónica, asma resistente ao tratamento, e a asma associada à sensibilidade à aspirina (4).

3.1.1 *Asma com Tendência para Exacerbações*

A maioria dos doentes terá pelo menos uma exacerbação moderada a grave ao longo da vida, mas alguns doentes apresentam uma predisposição para exacerbações frequentes e severas. Estes doentes podem apresentar função pulmonar normal (apresentando alguma sobreposição com o subtipo II de doentes com asma instável), ou uma função ventilatória diminuída com flutuações entre as exacerbações. A asma com tendência a exacerbações poderá ser relativamente frequente nos casos de asma grave. Por exemplo, nos estudos relacionados com o programa SARP, este fenótipo representou mais de 40% dos doentes com asma grave (14). Em estudos do mesmo programa concluiu-se que vários factores contribuíam de forma independente para o fenótipo com tendência para exacerbações, incluindo o FEV₁ (*forced expiratory volume in the first second*), raça africana, idade de início precoce, antecedentes de exacerbações como resposta à aspirina e anti-inflamatórios não esteróides (AINEs) ou antes da menstruação (15). Adicionalmente, outros investigadores têm sugerido que distúrbios psicológicos como depressão e ansiedade contribuem para as exacerbações. Os distúrbios psicológicos podem levar à não *compliance* do doente ao tratamento, e por conseguinte a mais

exacerbações (16). Os doentes com este fenótipo também parecem ter uma percepção diminuída da dispneia, como resultado do agravamento da obstrução das vias aéreas, o que leva a um atraso no reconhecimento dos sintomas. Há estudos que associam a diminuição desta percepção a um aumento da inflamação eosinofílica. Por sua vez, outros estudos sugerem o oposto, de que a eosinofilia crónica das vias aéreas está relacionada com o aumento da susceptibilidade a exacerbações e a um maior grau de dispneia. Uma vez que este fenótipo associa-se à severidade da doença e a mau prognóstico, a determinação de factores imunopatológicos, para além dos eosinófilos, que permitam distinguir este fenótipo revelar-se-ão muito importantes (4) (5).

3.1.2 *Asma Instável*

Na asma instável (também designada *brittle asthma*) os doentes experienciam episódios recorrentes de obstrução severa das vias aéreas, de instalação rápida (em minutos ou horas) em qualquer altura do dia, sem factores desencadeantes aparentes (17). Estes doentes, com grande variabilidade diária da sua função respiratória, podem subdividir-se em dois subgrupos: tipo I e tipo II (18).

Tipo I

Este grupo de doentes caracterizam-se por uma obstrução persistente mas extremamente variável das vias aéreas. Apresentam uma variação diária do PEF (*peak expiratory flow*) >40% (% de amplitude máxima) durante mais de 50% do tempo, por um período de pelo menos 150 dias, apesar de tratamento médico *ideal*, incluindo corticoterapia oral (4). Alguns doentes com sintomas nocturnos ou diurnos exibem diminuições severas dos valores de PEF pela manhã e marcada variabilidade ao longo do dia, por vezes acompanhada de uma grande

resposta broncodilatadora (17). Este fenótipo está associado a marcada sensibilização a aeroalergénios comuns, a morbilidade psicológica, bem como a uma prevalência aumentada de reacções adversas a alimentos, frequentemente alérgicas. Para além disso, afecta maioritariamente mulheres, sendo estas susceptíveis a sintomas desencadeados pelos períodos menstruais (4).

Tipo II

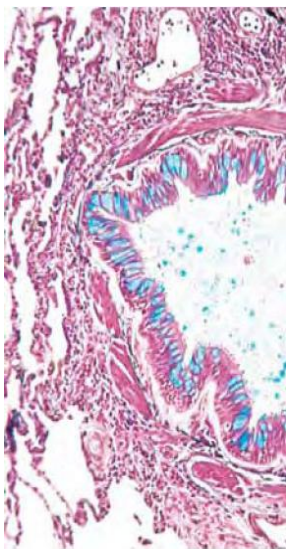


Imagem 3.1 Histopatologia das vias aéreas de pequeno calibre na asma fatal. Observa-se o lúmen obstruído com um tampão mucoso que contém células inflamatórias, infiltrado de células inflamatórias na submucosa, metaplasia das células caliciformes, parede das vias aéreas espessada, com aumento do músculo liso, e aumento da espessura da membrana basal (2)

O tipo II inclui doentes com crises muito graves, mas com um bom controlo da doença entre as crises (4). Estes doentes apresentam uma função pulmonar normal entre as crises, as quais não podem ser prevenidas com o uso de corticosteróides (17). Este subtipo é raro e poderá ter sobreposição parcial com o fenótipo com tendência a exacerbações. Contudo, na asma com tendência para exacerbações o que existe é um aumento da sua frequência, enquanto, no tipo II da asma instável a principal característica é a gravidade das exacerbações, sendo que algumas das quais podem ser fatais (4). Os episódios fatais ou quase fatais de asma cursam com hipercapnia podendo o doente necessitar de ventilação mecânica (16). Determinados polimorfismos no gene para a IL 4 (alelo IL 4*-589T) têm sido associados a alguns casos de exacerbações quase fatais de asma (4) (19).

3.1.3 Asma Associada a Obstrução Crónica

Este fenótipo inclui doentes com um padrão de marcada obstrução crónica das vias aéreas, com ou sem episódios de deterioração súbita, e que requerem corticoterapia oral, à qual não respondem completamente (5), embora tenham apenas sintomas moderados ou exacerbações pouco frequentes (4). As designações de *corticodependência* ou *corticorresistência* são empregues com frequência. Embora se trate de uma obstrução *crónica* (fixa) e implique um estado *irreversível*, alguns doentes preservam alguma resposta broncodilatadora aos β_2 agonistas (17).

O estudo TENOR, que envolveu mais de 4000 doentes com asma grave ou de difícil tratamento, revelou que havia um subgrupo de doentes com um fenótipo de asma associada a obstrução brônquica crónica. O estudo mostrou que este fenótipo está significativamente menos associado a alergias do que o fenótipo de exacerbações frequentes ou o da asma de difícil controlo (20). Para além disso, era mais frequente em doentes mais idosos, em fumadores ou ex-fumadores com antecedentes de sintomas de asma brônquica (4). Actualmente desconhece-se se os fenómenos alérgicos protegem contra a perda de função pulmonar acentuada (7).

Um outro estudo (que incluiu 132 doentes com asma grave, sob doses elevadas de corticoterapia inalada, associada ou não a corticoterapia oral) tinha por objectivo determinar a prevalência de doentes com função ventilatória persistentemente reduzida, e estudar a associação entre esta característica e aspectos clínicos e patológicos. Este estudo mostrou que cerca de 50% dos doentes estudados tinham obstrução brônquica crónica, eram geralmente mais idosos, e tinham uma história de evolução mais longa da doença. Para além disso, este fenótipo era mais frequente em doentes com eosinofilia na expectoração, sugerindo que a

eosinofilia poderá contribuir para o compromisso da função respiratória em doentes com asma grave (21).

Estudos genéticos têm identificado polimorfismos nos genes ADAM 33, IL 4, IL 4R, e $TGF\beta_1$, que estão associados a uma função pulmonar inferior ao normal. Num estudo que procurava avaliar factores de risco para o desenvolvimento de crises graves de asma brônquica havia um subgrupo de doentes com função respiratória bastante comprometida (19), e nesse subgrupo havia uma associação significativa entre função respiratória persistentemente baixa e o polimorfismo IL 4RA*Q576R no gene do receptor para a IL 4. Num outro estudo que analisou polimorfismos do $TGF\beta$ em doentes com asma grave com obstrução crónica (em comparação com doentes com asma intermitente e controlos saudáveis) observou-se que o polimorfismo $TGF\beta_1 - 509T$ no haplótipo 1 era mais frequentemente expresso nos doentes com asma grave (22). Finalmente, num estudo de *coorte* que envolveu 200 doentes com asma brônquica seguidos durante um período de 20 anos, a análise mostrou que alguns polimorfismos do gene ADAM 33 estavam associados a um declínio significativo da função respiratória (4) (23).

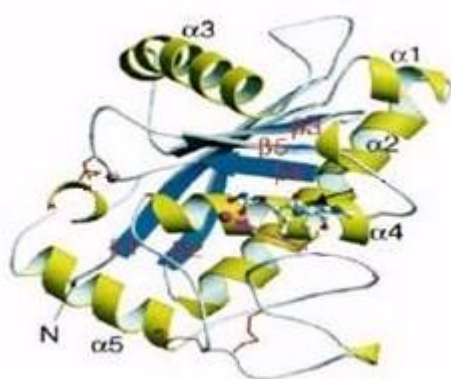


Imagem 3.2 Estrutura tridimensional de ADAM 33 (46)

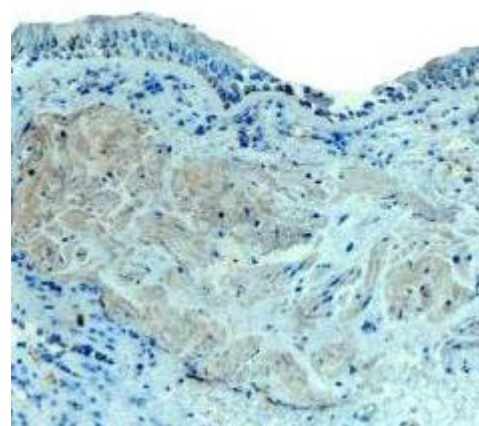


Imagem 3.3 Localização de ADAM 33 nas proteínas no músculo liso das vias aéreas em uma amostra de biópsia brônquica de um doente com asma grave (46)

Dois estudos recentes realçaram também a diminuição da função ventilatória nos doentes asmáticos com obstrução crónica, no que concerne à clínica e a biomarcadores: o estudo de Ten Brinke *et al* e o estudo de Bumbacea *et al*. O primeiro estudo comparou doentes com asma grave com um $FEV_1 < 75\%$ do previsto após broncodilatação (média, 47% do previsto) com aqueles que apresentavam um valor normal de base de função pulmonar. O segundo estudo é semelhante, mas acentuou a diferença entre o grupo com obstrução crónica ($FEV_1 < 50\%$ do previsto) e o grupo sem obstrução ($FEV_1 > 80\%$). Em ambos os estudos, o grupo com FEV_1 baixo era formado por doentes mais velhos e com maior duração da doença. A medição da função pulmonar e da capacidade de difusão nos dois estudos revelou um aumento do volume residual (coerente com retenção de ar) mas com uma capacidade de difusão sem alterações (inconsistente com enfisema). No estudo de Ten Brinke *et al*, o grupo com FEV_1 reduzido exibiu resposta das vias aéreas à histamina, mas estes resultados são difíceis de interpretar, uma vez que só 45% do *coorte* se submeteu a esse teste em virtude dos baixos resultados de FEV_1 prévios. No estudo de Bumbacea *et al*, o espessamento da parede

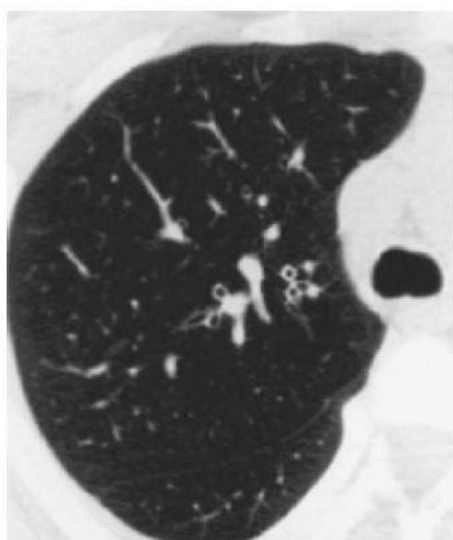


Imagem 3.4 TC-AR do lóbulo superior direito de um doente com asma grave, evidenciando espessamento da parede brônquica (64)

brônquica visualizado com TC-AR foi associado à broncoconstrição crónica, o que confirma o potencial deste exame imagiológico na avaliação da severidade da doença no futuro. Relativamente à presença de biomarcadores foram avaliadas a fracção de óxido nítrico exalado (FeNO) e a eosinofilia plasmática em ambos os estudos, e a análise da expectoração induzida apenas no estudo de Ten Brinke *et al*. O valor total da média/mediana de FeNO é baixo em ambos os estudos, mas no estudo de Bumbacea *et al*, o grupo com FEV_1

reduzido apresenta valores significativamente maiores de FeNO do que o grupo sem obstrução. Também no estudo de Bumbacea *et al* se constataram contagens de eosinofilia plasmática superiores no grupo com FEV₁ menor. Nenhum destes achados foi verificado no estudo de Ten Brinke *et al*, o que pode reflectir um menor grau de obstrução crónica no grupo com FEV₁ reduzido. No estudo de Ten Brinke *et al* os resultados da análise da expectoração induzida demonstrou uma associação positiva entre eosinofilia na expectoração $\geq 2\%$ e uma reduzida função pulmonar.

Estes dois estudos sugerem que a obstrução crónica na asma grave está relacionada com a duração da doença e pode manifestar-se pelo aumento da hiperreactividade brônquica e pelas imagens de espessamento da parede brônquica na TC-AR. Nestes doentes com asma grave e função pulmonar limitada, o aumento dos eosinófilos na expectoração e/ou no sangue sugerem uma inflamação eosinofílica activa, resistente à corticoterapia, e que leva a remodelação da parede dos brônquios (7) (21) (24).

3.1.4 *Asma Resistente ao Tratamento*

A asma resistente ao tratamento define-se como a persistência sintomática apesar da elevada dose de esteróides inalados (2000 μ g de beclometasona ou equivalente) e do uso de broncodilatadores de longa acção, com necessidade de doses de manutenção de corticosteróides, ou de pelo menos dois cursos de resgate com corticosteróides nos últimos 12 meses, apesar de tentativas de terapêuticas complementares (como leucotrienos ou teofilina) (25) (26). A asma resistente ao tratamento prolongado e com elevadas doses de corticoterapia oral é a situação mais frequente nos doentes com asma grave, embora possa ser observada em todos os graus de severidade da doença. Acredita-se que esta resistência ou fraca resposta terapêutica se deva a um defeito na resposta à corticoterapia, que restringe os efeitos anti-

inflamatórios destes fármacos. Porém, estudos têm demonstrado que existem várias razões para a corticorrestistência. Um grupo de doentes que apresente inflamação persistente, apesar

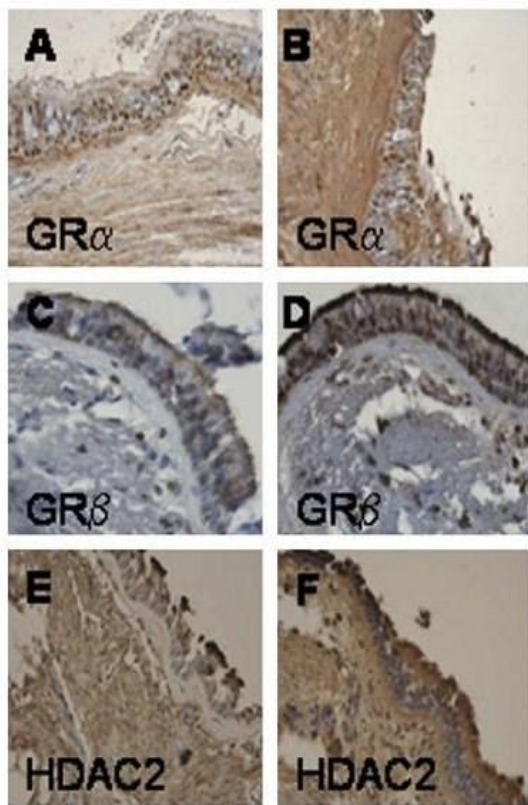


Imagem 3.5 Imunocoloração de GR α , GR β e HDAC 2 em vias aéreas de doentes com asma moderada (à esquerda) e grave (à direita) (67)

da terapêutica com corticosteróides, pode exibir anomalias nas vias de desacetilação das histonas, hiperexpressão da forma alternativa (não funcionante) dos receptores β dos glucocorticóides, ou interferência do factor de transcrição com o corticosteróide que se liga aos seus receptores funcionais α (5). Alguns estudos mostraram um aumento marcado de histona acetiltransferase (HAT) e uma diminuição da actividade histona desacetilase (HDAC) nas biópsias brônquicas de doentes com asma, em

comparação com controlos saudáveis (27). Esta relação HAT/HDAC elevada favorece os

mecanismos inflamatórios, uma vez que está associada à indução da transcrição génica. Uma relação HAT/HDAC elevada também foi descrita em células inflamatórias, nomeadamente macrófagos brônquicos (mas não em monócitos do sangue periférico), de doentes com asma (28). Os doentes fumadores com asma brônquica tendem mais frequentemente a ter asma grave e asma resistente ao tratamento, e estas características parecem também estar relacionadas com uma actividade HDAC reduzida nestes doentes (29).

Relativamente à hiperexpressão da forma alternativa (não funcionante) dos receptores β dos glucocorticóides, esta inibe a transactivação de genes-alvo mediada pelo receptor α (receptor

activo), pelo que a expressão aumentada do receptor β em células inflamatórias poderá ser um mecanismo importante de resistência aos corticosteróides (4).

Contudo, há doentes que podem não responder ao tratamento porque não exibem inflamação ou porque apresentam um tipo diferente de inflamação não sensível aos corticosteróides (5), com predomínio de células, nomeadamente macrófagos, que têm menor sensibilidade aos corticosteróides (4). Estudos sugerem também que a ausência de eosinófilos (indicadores de inflamação) na expectoração é um factor preditor de uma menor resposta aos corticosteróides (30) (31). Por sua vez, outros estudos sugerem que elevado número de neutrófilos na expectoração (os quais apresentam pouca resposta à corticoterapia) constitui um factor preditivo de uma resposta fraca aos corticosteróides (32) (33). Estes estudos também podem explicar a má resposta à corticoterapia nas pessoas asmáticas que fumam, uma vez que os fumadores tender a exibir contagens mais elevadas de neutrófilos na expectoração (5). Todos estes factores, bem como outros ainda não identificados, poderão contribuir para o fenótipo de resistência aos corticosteróides (4).

O estudo de *Chan et al* constituiu uma tentativa inicial para avaliar a resposta à corticoterapia na asma grave, através da avaliação de um subgrupo de doentes com asma grave que foi tratado para uma exacerbação asmática com corticosteróides orais durante o internamento. Um aumento superior a 15% no FEV₁ após a corticoterapia permitia identificar o grupo de doentes sensíveis aos corticosteróides, o qual era comparado com o grupo corticorresistente. Não se verificou diferença na duração da asma ou no valor de FEV₁ anterior à corticoterapia entre os dois grupos formados, pelo que o valor-base de FEV₁ não permitia prever a falta de resposta aos corticosteróides. A análise do estudo revelou que quase metade dos doentes corticorresistentes manifestava uma variabilidade superior a 30% nos valores diários de FEV₁ (reminiscências da asma instável descrita por Turner-Warwick em 1977) (7) (34).

A definição de *asma resistente ao tratamento* pressupõe que os sintomas se devem exclusivamente à asma em si, tendo sido excluídas outras causas possíveis, como outras patologias ou falta de adesão do doente à terapêutica (25). Uma avaliação correcta que permita a identificação e controlo de outras causas do insucesso da terapêutica permitiram, por exemplo, que no estudo de Belfast metade dos doentes com asma de difícil tratamento tenha sido controlada com regimes terapêuticos inferiores (26). Já no grupo de Brompton, 34% dos doentes com asma de difícil controlo apresentava causas alternativas de insucesso da terapêutica (35).

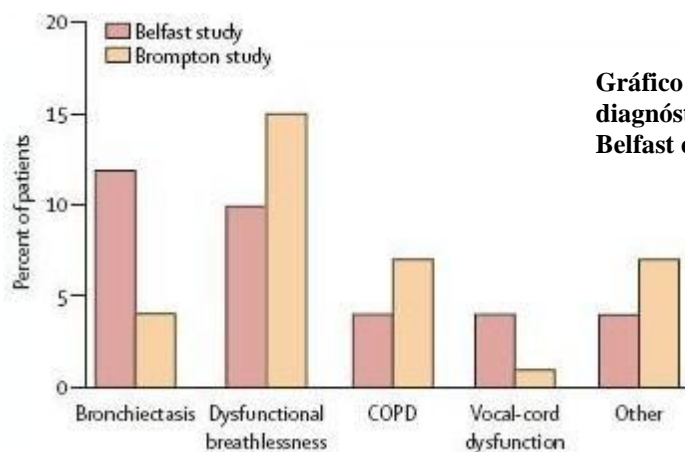


Gráfico 3.2 Percentagem de pacientes com diagnóstico alternativo ou coexistente nos estudos de Belfast e de Brompton (25)

Apesar de serem necessários estudos mais aprofundados, existem características da asma grave que requerem novas estratégias de tratamento. Será pertinente por exemplo averiguar se estes doentes são candidatos à terapêutica biológica com omalizumab. Métodos não invasivos de monitorização da inflamação podem ser aplicados para orientar a escolha terapêutica e reduzir as taxas de exacerbações na asma. Fica por descobrir se essas medidas permitirão identificar subgrupos, como aquele com inflamação eosinofílica que possivelmente responde à terapêutica com anti- IL 5 (ao contrário da maioria dos doentes). A compreensão dos mecanismos subjacentes da asma refractária será uma prioridade no futuro (25).

3.1.5 *Asma Associada à Sensibilidade à Aspirina*

A asma induzida por sensibilidade à aspirina e AINEs caracteriza-se por não estar associada a atopia mas apresenta elevadas contagens de eosinófilos tecidulares e plasmáticas (inflamação eosinofílica persistente), e aumento de leucotrienos nas vias aéreas. Também tem sido associada a remodelação extensa, hiperplasia e fibrose envolvendo as vias aéreas superiores e inferiores (4). Quanto às suas propriedades clínicas, está associada a rinosinusite severa e polipose nasal e é um tipo de asma de início tardio. As descobertas feitas até agora não são suficientes para explicar o seu início apenas na idade adulta, o que sugere uma influência do meio (possivelmente uma causa vírica) na sua patogénese (5). É normalmente pouco sensível à corticoterapia, e por isso é mais frequente em doentes com asma grave, como foi demonstrado no estudo ENFUMOSA (36).

O aumento da produção de leucotrienos nas vias aéreas (com maior excreção urinária de leucotrieno E₄) deve-se a defeitos genéticos na sua síntese e nas vias dos receptores, o que contribui para a evolução para a cronicidade e gravidade da doença. Esse aumento dos leucotrienos parece ocorrer em resposta à diminuição dos níveis de prostaglandina E₂ após inibição pela cicloxigenase 1 (4). Os níveis elevados de leucotrienos fazem prever uma boa resposta à terapêutica com antagonistas dos leucotrienos, porém isso nem sempre se verifica. Estudos adicionais relataram que as enzimas envolvidas na síntese de leucotrienos se encontram sobrerreguladas nestes doentes, enquanto outros estudos reportaram um aumento da IL 5 (um potente agente quimiotático indutor da diferenciação de eosinófilos) em biópsias brônquicas em doentes com asma induzida pela aspirina.

Apesar de se tratar do fenótipo de asma provavelmente melhor definido, com características clínicas e patológicas muito próprias, a sua patogénese é ainda desconhecida (4) (5).

3.1.6 Outros Fenótipos Clínicos

Asma Alérgica

A asma alérgica pode ter início em qualquer idade, mas mais frequentemente começa na infância (5). Tal como a maioria dos casos de asma ligeira-moderada, a grande parte dos casos de asma grave também tem início na primeira infância e encontra-se associada à atopia (37).

A asma alérgica trata-se do maior fenótipo da asma e o melhor estudado. Em alguns estudos a relação com as reacções inflamatórias Th₂ tem sido demonstrada, apesar de a evidência ser mais forte em experiências com roedores. A história familiar de asma e a exposição precoce a alérgenos são importantes para o desenvolvimento da asma alérgica, mas os mecanismos através dos quais algumas pessoas desenvolvem asma enquanto outras simplesmente não manifestam doenças alérgicas respiratórias são desconhecidos. A presença de características alérgicas pode ser associada a uma melhor função pulmonar global, mas com mais exacerbações do que a asma não alérgica. Há alguns anos, os estudos patológicos sugeriram que os processos inflamatórios na asma atópica eram os mesmos da asma não alérgica, com a presença de citocinas Th₂ ou imunoglobulina (Ig) E em ambas. Esses estudos não equacionavam a hipótese de heterogeneidade e de fenótipos na asma, pois as características patológicas pareciam semelhantes. Porém, novos estudos têm revelado diferenças em termos patológicos. São necessárias mais investigações para conhecer melhor as diferenças patológicas entre asma alérgica e não alérgica. Para isso é necessário que a asma alérgica seja correctamente definida, com base nos seguintes parâmetros: evidência de IgE específica (na forma de teste *skin-prick* positivo ou teste radioalergoabsorvente: RAST) e a história de sintomas alérgicos como resposta a um estímulo. Terapêuticas dirigidas, como anticorpos

monoclonais estão actualmente disponíveis para o tratamento da asma alérgica. A análise de estudos e a experiência clínica sugerem que nem todos os doentes com asma alérgica respondem à terapêutica anti-IgE. Não se sabe se uma melhor definição de asma alérgica ou os seus biomarcadores permitirão saber mais facilmente quais os doentes que responderiam melhor a esse tipo de terapêutica (5).

Asma com Início na Idade Adulta

A idade de início dos sintomas também permite diferenciar fenótipos. A asma com início após os 12 anos de idade é definida como sendo de início tardio; se surgir antes é designada de início precoce. Ao contrário da asma com início na infância, a asma com início na idade adulta é menos reactiva aos testes cutâneos, com poucos níveis de IgE e menos sintomas relacionados com a exposição a alérgenos, sugerindo um fenótipo não alérgico (7). Também não se verifica a história de eczema atópico e antecedentes familiares de asma, típicos da asma com início na infância (5).

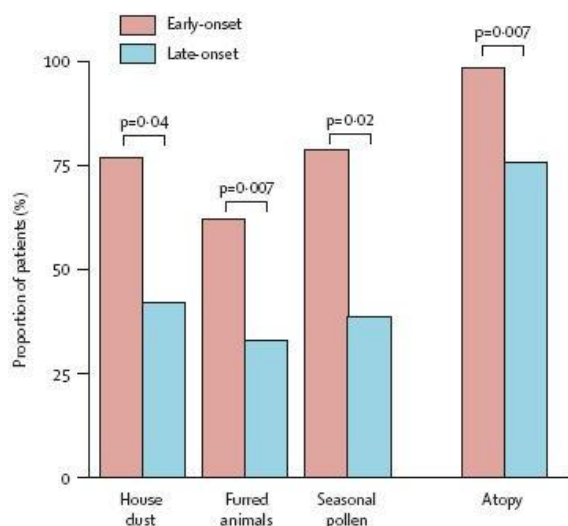


Gráfico 3.3 A asma de início precoce constitui um fenótipo mais alérgico do que a asma de início tardio (5)

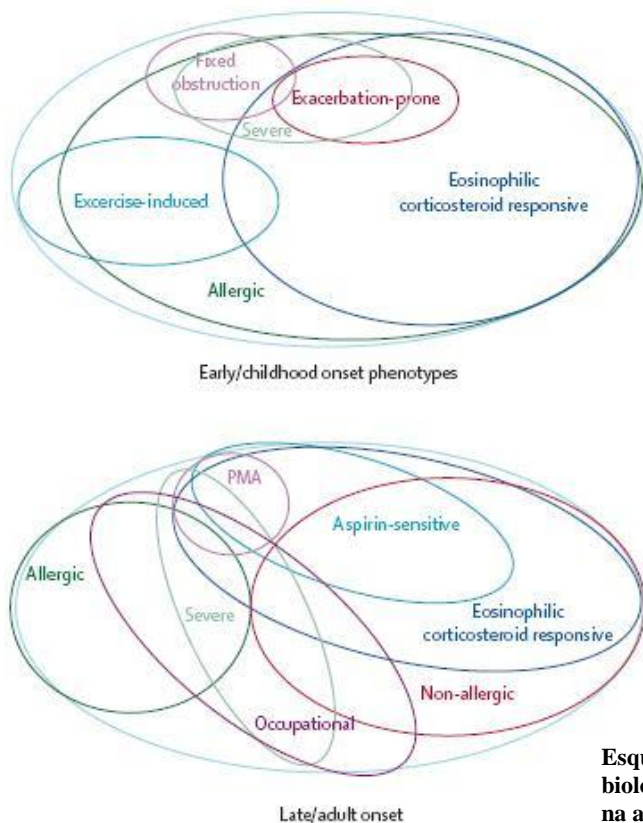
Geralmente a asma com início precoce caracteriza-se por uma evolução mais homogênea do que a de início tardio, que tende a resultar de uma mistura de factores alérgicos, infecciosos e outros, e tende a ser mais grave (4). Estes achados têm sido corroborados pelos dados obtidos pelo SARP (5).

Contudo, a patologia da asma com início em adulto é semelhante à forma alérgica clássica, com evidência de inflamação do tipo Th₂ e remodelação tecidual nas duas formas da doença. Isto sugere que desde o seu início a asma grave é mais do que uma simples inflamação das vias aéreas (37).

Apesar de apresentarem uma duração mais longa da doença, os doentes com asma de início precoce apresentam uma função pulmonar marginalmente melhor, o que é sugerido por estudos holandeses ou pelo estudo realizado por Miranda *et al*. Estes resultados vão de encontro àqueles encontrados com estudos longitudinais da asma intrínseca, onde provavelmente a asma de início tardio é mais prevalente (5) (7). O estudo realizado por Ten Brinke *et al* concluiu que a asma de início tardio constitui um factor de risco para obstrução crónica das vias aéreas. Estes estudos sugerem que possivelmente existem diferenças nos mecanismos fisiopatológicos entre a asma com início na infância e a asma de início tardio (7).

A asma de início tardio constitui um desafio na prática clínica (4). Esta doença respiratória é erradamente diagnosticada como DPOC, uma vez que encerram características clínicas comuns (37).

Por fim, é de salientar que a asma de início tardio pode incluir subtipos de padrões clínicos que se sobrepõem a outros fenótipos clínicos, nomeadamente o da asma associada à sensibilidade à aspirina, asma com obstrução persistente e asma com exacerbações frequentes. Por essa razão, a asma de início precoce e tardio podem não ser considerados como fenótipos, pois corre-se o risco de se criarem grupos artificiais de doentes com características muito díspares da sua asma grave. A mesma linha de raciocínio deverá ser seguida em relação à presença de atopia ou não (4).



Esquema 3.1 Sobreposição de fenótipos clínicos e biológicos na asma com início na infância (*early onset*) e na asma com início na idade adulta (*late onset*) (5)

Asma Induzida pelo Exercício

A asma induzida pelo exercício (ou pelo ar frio e seco) é frequentemente referida como sendo um fenótipo de asma, mas não se sabe se constitui uma resposta broncoconstritora ao exercício físico em qualquer doente asmático, ou se se trata de uma resposta fisiopatológica apenas observada em alguns doentes com asma. Um estudo demonstrou que este tipo de asma pode estar ou não presente em indivíduos asmáticos que eram agrupados por severidade. Outros estudos revelaram que a asma induzida pelo exercício pode ser vista isoladamente em determinados doentes, particularmente em atletas de alta competição. Estes estudos sugerem que em indivíduos previamente saudáveis, a asma induzida pelo exercício físico pode constituir uma forma fruste da doença. A probabilidade para que progrida para sintomas mais generalizados, ou os factores que poderão contribuir para isso permanecem desconhecidos. Os

mecanismos que activam a broncoconstrição induzida pelo exercício parecem envolver a inflamação aguda (mastócitos), respostas vasoactivas e epiteliais. Porém, a patogénese do seu desenvolvimento em determinadas pessoas ou a sua sobreposição com outros fenótipos de asma ainda é pouco clara (5).

Asma Ocupacional

A asma ocupacional deve corresponder a cerca de 15% da asma com início em adulto. Este fenótipo divide-se em vários subfenótipos, como resultados de 3 factores: desenvolvimento de uma sensibilização imunologicamente mediada para o agente causal (normalmente de elevado peso molecular) que apresenta semelhanças com a asma alérgica através do desenvolvimento de anticorpos IgE; desenvolvimento de uma resposta imunologicamente mediada a estímulos de baixo peso molecular, em que a resposta da IgE não está presente consistentemente; desenvolvimento de uma resposta não imunológica, de início rápido, após a exposição a elevadas concentrações de irritantes químicos ocupacionais. A inflamação das vias aéreas é semelhante nos 2 subfenótipos imunológicos da asma ocupacional e é caracterizada pela presença de eosinófilos, linfócitos, mastócitos e espessamento da membrana basal reticular. Pelo contrário, na asma ocupacional causada por irritantes químicos, as alterações patológicas consistem em fibrose da parede brônquica, desnudação epitelial e exsudatos fibrinohemorrágicos na submucosa, sem inflamação eosinofílica. Apesar da asma ocupacional poder ceder se o doente interromper a exposição ao estímulo, uma vez iniciado o processo, os fenótipos imunológicos podem continuar apesar da evicção (5).

Asma Relacionada com a Menstruação

De todos os fenótipos relacionados com factores desencadeantes, a asma relacionada com a menstruação é o fenótipo pior caracterizado. Apesar de apenas acometer uma pequena

percentagem de mulheres asmáticas férteis pode ser de grande severidade. Apesar de já se reconhecer um papel das hormonas sexuais na patogénese da asma, os mecanismos pelos quais actuam sobre esta doença ainda são desconhecidos. Dependendo do meio, quer os estrogénios, quer a progesterona possuem um potencial pró-inflamatório ou anti-inflamatório. Estudos em roedores demonstraram que as fêmeas apresentavam uma resposta inflamatória Th₂ mais forte ao teste da albumina do ovo do que os machos. Por sua vez, os machos tratados com progesterona aumentaram a sua inflamação eosinofílica. Os estudos em humanos são escassos, mas alguns estudos pequenos sugeriram um incremento na inflamação antes da menstruação em mulheres susceptíveis (5).

3.2 Fenótipos Biológicos

Talvez o maior avançado no tratamento da asma tenha sido a percepção de que a patologia da asma apresenta um componente inflamatório, o que conduziu à utilização generalizada de corticosteróides e à sua classificação como terapêutica *gold-standard* da asma. Estudos patológicos prévios em doentes com asma moderada não tratados com corticosteróides revelaram elevados números de eosinófilos e linfócitos na mucosa das grandes vias aéreas. A contagem destas células diminuía expressivamente como resposta a elevadas doses de corticosteróides inalados e a função pulmonar global melhorava. Apesar desses estudos iniciais confirmarem uma grande variedade de células inflamatórias nas biópsias e no lavado broncoalveolar (LBA), a inflamação de carácter linfocítico ou eosinofílico são os predominantes em qualquer tipo de asma. Tendo isso presente, foram feitos esforços para identificar biomarcadores (de preferência no sangue periférico) que fossem relevantes para monitorizar o controlo da asma, mas poucos progressos têm sido feitos, não havendo ainda correlações que permitam inferir acerca do estado pulmonar dos doentes com asma.

Apesar da inflamação brônquica eosinofílica ser um factor característico importante na asma, reconhece-se actualmente que existem fenótipos sem predomínio deste tipo de inflamação a nível pulmonar (4). Assim, pelo menos 3 fenótipos patológicos foram propostos para a asma, tendo por base o tipo celular predominante: eosinofílico, neutrofílico e paucicelular (5). Os fenótipos inflamatórios são provavelmente os fenótipos onde tem sido desenvolvido mais trabalho até agora (3) e estão a ser cada vez mais associados a diferentes características clínicas e processos inflamatórios e de reparação (4) (5).

Os marcadores inflamatórios, em particular, podem ser preditivos do risco de exacerbação após a redução da dose de corticosteróide. Os fenótipos inflamatórios parecem relativamente estáveis ao longo do tempo, apesar dos dados disponíveis serem escassos (3).

3.2.1 Eosinofílica

Os estudos patológicos iniciais de Wenzel *et al* permitiram a descrição de subgrupos de asma grave com base na presença ou não de eosinófilos nas biópsias da mucosa endobrônquica. A relação entre estes resultados e os dados clínicos mais recentes levou à divisão dos fenótipos asmáticos em eosinofílico e não eosinofílicos (7). A presença de eosinófilos (avaliada através da análise da expectoração, LBA ou biópsia endobrônquica) representa o fenótipo inflamatório melhor estudado (5).

Estudos patológicos realizados confirmam que a inflamação eosinofílica está presente em cerca de metade a dois terços dos doentes com asma grave, apesar do tratamento com elevadas doses de corticosteróides orais ou inalados (38).

A asma eosinofílica parece estar associada a maior espessamento da membrana basal subepitelial brônquica, bem como à presença aumentada de células que expressam TGF β (5),

como ficou demonstrado num estudo em que se compararam doentes com asma grave com e sem eosinofilia em biópsias brônquicas. Isto sugere que a asma grave com fenótipo eosinofílico tende a estar associada a uma remodelação brônquica mais evidente. Este estudo demonstrou também que no fenótipo eosinofílico se verifica uma maior incidência de insuficiência respiratória e de necessidade de ventilação. Em estudos semelhantes foi demonstrado que a asma grave eosinofílica se pode associar a uma activação da metaloproteinases (MMP 9), da 15-lipoxigenase e do seu produto, o ácido 15-hidroxicosaetetranoico, o que contribui para fenómenos inflamatórios e eventual fibrose subepitelial (4).

Doentes com inflamação eosinofílica normalmente têm maior intensidade de sintomas, pior controlo da doença e maior risco de exacerbações do que doentes asmáticos com outros fenótipos biológicos (5). Embora haja dados que sugerem que a asma grave eosinofílica está mais frequentemente associada a remodelação brônquica, os estudos não são concordantes quanto à possibilidade da

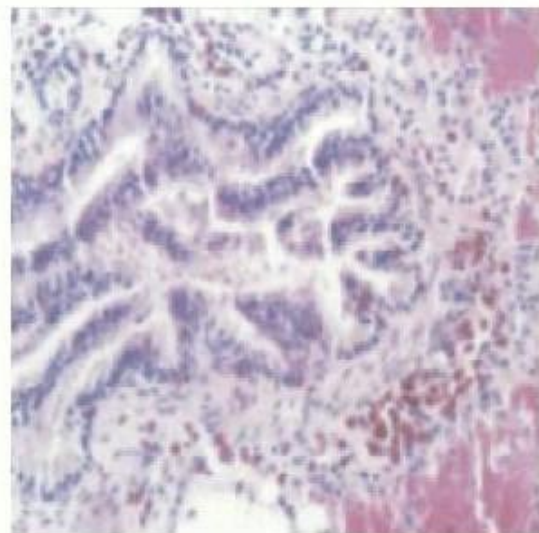


Imagem 3.6 Seção transversal de um brônquio de pequeno calibre de um doente com asma crónica grave evidenciando um infiltrado eosinofílico na submucosa e na área do músculo liso. (64)

inflamação eosinofílica aumentar com a gravidade da doença asmática. Por exemplo, o estudo ENFUMOSA não detectou diferenças entre doentes com asma ligeira a moderada controlada e doentes com asma grave, no que diz respeito à eosinofilia na expectoração induzida. O mesmo foi descrito no estudo de Wenzel e seus colaboradores, quanto à relação entre remodelação brônquica e eosinofilia. Contudo, um estudo francês que incluiu 19 doentes com asma grave mostrou uma correlação entre eosinofilia periférica e brônquica e gravidade da

doença. Também um outro estudo que analisou a eosinofilia na expectoração induzida observou que esta se correlacionava de forma directa com o grau de gravidade da asma brônquica, definida de acordo com os critérios GINA (*Global Initiative for Asthma*) (4).

Finalmente, um estudo apresentado no encontro anual da ATS em 2005 sugeriu que o fenótipo eosinofílico na asma grave é persistente por um período de 5 anos. O fenótipo persistentemente eosinofílico ainda não foi encontrado na asma ligeira ou moderada, provavelmente porque nas formas menos severas da doença os eosinófilos são mais sensíveis aos corticosteróides do que na asma grave. Portanto, o tipo de fenótipo inflamatório pode afectar a resposta à corticoterapia.

A inflamação eosinofílica persistente na asma grave também é comumente associada ao início em adulto da doença e com a sensibilidade à aspirina (5).

Os mecanismos da inflamação eosinofílica ainda não estão bem deslindados. Apesar de estar descrito que a IL 5 e a quimiocina eotaxina se encontram aumentadas na asma brônquica, a inibição destes mediadores pró-eosinofílicos não demonstrou eficácia clínica. De facto, num estudo efectuado em doentes com asma grave, a administração de uma única dose de anticorpo anti-IL 5 diminuiu o número de eosinófilos no sangue periférico, mas não teve repercussões significativas na função respiratória, *scores* de sintomas ou eosinofilia na expectoração (4). Porém, ainda não foram levados a cabo estudos de terapêutica dirigida num grupo de doentes com asma eosinofílica, o que pode ter explicado a referida ausência de eficácia (5).

Tradicionalmente a identificação de um fenótipo eosinofílico tem sido feita com base na análise da expectoração ou da biópsia endobrônquica. A análise de FeNO tem sido proposta como ferramenta para identificar doentes com inflamação eosinofílica persistente, pois

relaciona-se com o número de eosinófilos na expectoração ou da biópsia, mesmo em doentes sob elevadas doses de corticoterapia. Contudo, as estratégias de tratamento baseadas na FeNO para controlo da dose de corticosteróides têm-se revelado desanimadoras.

Apesar da evidência de um fenótipo eosinofílico persistente em alguns doentes com asma moderada a grave, dois estudos sugerem que a inflamação eosinofílica pode estar presente num maior número de doentes asmáticos, uma vez que a inflamação pode existir na porção distal dos pulmões, não acessível aos métodos complementares de diagnóstico habituais. Num dos estudos, aproximadamente 50% dos doentes com asma grave que haviam sido identificados como tendo um padrão inflamatório não-eosinofílico tinham afinal inflamação eosinofílica no pulmão distal. Estes achados suportam os resultados do outro estudo, em que a concentração alveolar de NO foi avaliada e comparada com os métodos habituais de medição de FeNO em doentes com asma resistente à corticoterapia. Apesar das medições de FeNO não se encontrarem aumentadas, a avaliação de NO a taxas elevadas de fluxo, que se crê permitir saber as concentrações mais distais de NO, revelaram-se muito altas nestes doentes. Estas concentrações alveolares de NO correlacionam-se com o nível de eosinófilos do LBA, mas não com o número de eosinófilos na expectoração, o que suporta a hipótese de uma origem distal dos eosinófilos. Poucos doentes têm sido avaliados neste sentido por forma a saber se aqueles com eosinofilia distal constituem um fenótipo ou um subfenótipo da asma grave (5).

Provavelmente a grande importância de definir um fenótipo é que a classificação fenotípica melhora a terapêutica. Estudos que tiveram como objectivo reduzir a eosinofilia respiratória defendem a ideia de que a identificação e tentativa de modificação do grau de inflamação eosinofílica permite atingir um melhor controlo da doença (5). Dois estudos a longo prazo e de larga escala compararam a abordagem terapêutica das *guidelines* tradicionais com uma nova abordagem, em que a contagem de eosinófilos na expectoração ditava qual a intervenção

a adoptar. No primeiro estudo, com 1 ano de tratamento e que incluiu 74 doentes com asma moderada a grave, o objectivo era diminuir o número de eosinófilos na expectoração para <3% do total de células inflamatórias. Obtiveram-se menos exacerbações severas sem se alterarem as doses de corticoterapia, em comparação com as recomendações da BTS. Estes resultados foram replicados pelo segundo estudo, no qual a abordagem centrada na eosinofilia foi comparada com uma abordagem de ajuste terapêutico baseada nos sintomas e na espirometria, em doentes com asma brônquica moderada a grave (4).

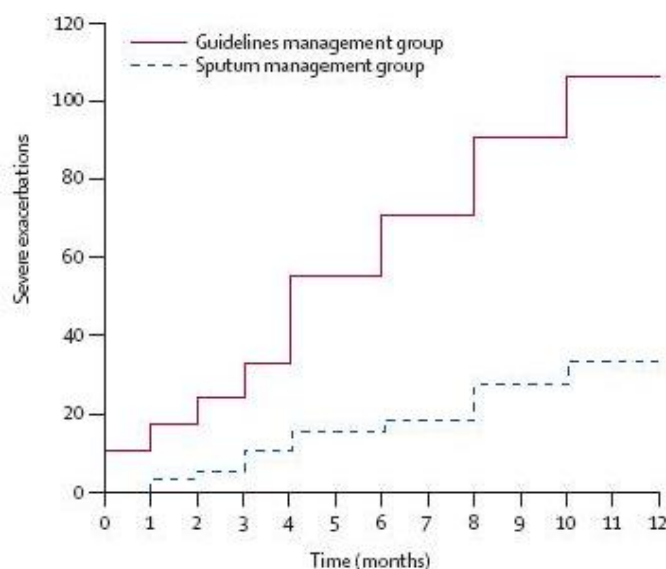


Gráfico 3.4 Percentagem de exacerbações no grupo tratado de acordo com as *guidelines* (a cheio) e no grupo em que a terapêutica era ajustada de acordo com a eosinofilia na expectoração (a tracejado) (5)

As opções de tratamento na asma grave são por vezes difíceis, não se sabendo se se devem aumentar, diminuir ou manter as doses de corticosteróides. Um pequeno estudo com asmáticos severos com eosinofilia presente na expectoração e tratados com altas doses de corticosteróides inalados revelou que grandes doses de corticoterapia sistémica (120mg de triamcinolona intramuscular) eram capazes de reduzir o número de eosinófilos, melhorar os sintomas e a função pulmonar (5).

De facto, parece haver um fenótipo eosinofílico de asma brônquica, cuja identificação pode afectar decisões terapêuticas. Contudo, é necessário avaliar-se se o fenótipo eosinofílico é permanente ou se depende do tratamento e/ou da gravidade da doença (4).

3.2.2 Neutrofílica

A relação entre o fenótipo neutrofílico e um fenótipo clínico específico é menos clara do que a relação entre a asma eosinofílica e a asma com tendência para exacerbações ou a asma com início na idade adulta, por exemplo. Para além disso, muitos doentes com inflamação neutrofílica podem apresentar inflamação eosinofílica concomitante só detectável nas biópsias tecidulares, embora o exame da expectoração mostre uma clara predominância de neutrófilos ou de eosinófilos (5).

A asma neutrofílica é um fenótipo biológico associado a asma grave. O predomínio de neutrófilos é uma observação histopatológica muito frequente em doentes mais graves, nomeadamente aqueles que necessitaram de ser entubados (4), e está documentada em autópsias de doentes que faleceram na sequência de exacerbações severas (5).

A etiologia deste fenótipo é desconhecida. Factores externos, como a exposição passada ou presente ao fumo do tabaco, exposições ocupacionais a irritantes (eg di-isocianato de tolueno (4)) ou infecções virais podem estar envolvidos. A relação deste fenótipo biológico com a asma grave pode ser causada pelo tratamento com elevadas doses corticosteróides, o que se provou que diminui a apoptose dos neutrófilos *in vitro*. As características clínicas da asma neutrofílica ou das suas consequências a longo prazo ainda são desconhecidas (5).

Em doentes com asma, os neutrófilos estão associados ao aumento da IL 8 (um importante factor quimiotáctico para este tipo celular (4)), da elastase neutrofílica e da forma de elevado peso molecular da metaloproteinase 9 (MMP 9), que mostra inibição diminuída pelos inibidores tecidulares das metaloproteinases. Num estudo com doentes que haviam sofrido uma exacerbação grave com necessidade de intubação, os níveis de IL 8 nos aspirados

traqueobrônquicos correlacionavam-se de forma positiva com a neutrofilia predominante no mesmo fluido e com a gravidade da exacerbação. Nesse estudo, os neutrófilos estavam activados, conforme sugerido pelo aumento da elastase neutrofílica, o que também foi observado num outro estudo que comparou os níveis desta enzima neutrofílica entre doentes com os três principais fenótipos biológicos de asma brônquica (4).

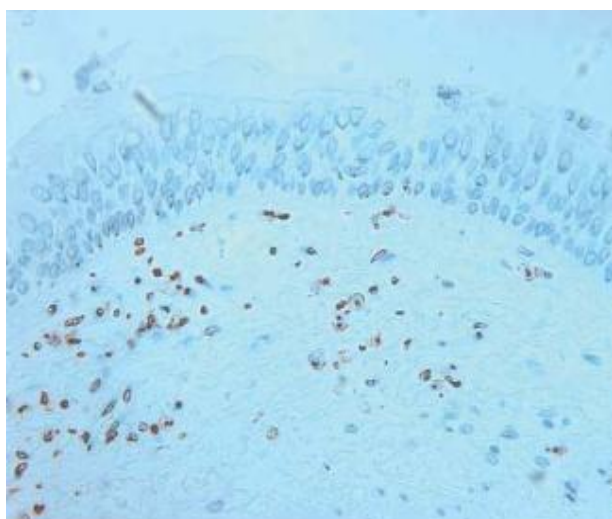


Imagem 3.7 Inflamação neutrofílica em uma biópsia endobrônquica de um doente com asma grave (5)

Um estudo comparou a expressão de MMP 9 em doentes dos 3 fenótipos biológicos conhecidos e em controlos saudáveis. Os doentes com asma neutrofílica apresentavam o FEV₁ mais baixo, um grande aumento dos níveis de IL 8, da elastase neutrofílica e da expressão de MMP 9 total na expectoração induzida. Porém, os níveis de MMP 9 activada eram bastante inferiores aos observados nos doentes com asma eosinofílica, porque grande parte da MMP 9 estava ligada ao seu inibidor tecidular, apesar dos níveis de inibidor da MMP 9 não serem suficientes para inibir os níveis elevados de MMP 9 total na asma neutrofílica. Finalmente, este estudo também mostrou haver um défice relativo nos níveis do inibidor leucocitário das proteases, o que poderá conduzir a uma incapacidade funcional global de inibição da acção da elastase neutrofílica nestes doentes (4). Assim, a activação eventualmente concomitante da elastase neutrofílica e da MMP 9 poderá modificar a estrutura das vias aéreas em alguns doentes asmáticos, contribuindo para o FEV₁ reduzido observado em doentes com actividade neutrofílica. Desconhece-se se, ao contrário dos eosinófilos, a monitorização matinal dos

neutrófilos da expectoração permitirá identificar exacerbações virais da asma ou prever o declínio de FEV₁ ao longo prazo.

Faltam estudos sobre as características clínicas e/ou prognóstico associados à asma neutrofílica (4). Terapêuticas anti-neutrofílicas específicas ainda não foram estudadas sistematicamente, por isso, não há estudos que relatem tratamentos-alvo eficazes para este fenótipo inflamatório. Porém, é sabido que este fenótipo é menos sensível à corticoterapia do que o fenótipo eosinofílico. Um predomínio neutrofílico poderá explicar a fraca resposta dos fumadores à corticoterapia. Já os fumadores com predomínio eosinofílico parecem exibir uma resposta aos corticosteróides semelhante à dos não fumadores (5).

3.2.3 *Pauci-granulocítica*

Apesar de a asma ser reconhecida como sendo uma doença inflamatória, há estudos que sugerem que esta patologia respiratória também pode surgir na ausência de células inflamatórias, como os eosinófilos, neutrófilos ou linfócitos. Não se sabe se essa ausência de células infiltrativas é real ou simplesmente resultado de colheita de amostras de locais onde não se verifica padrão inflamatório. Em alguns casos, estes doentes podem estar sob o tratamento com elevadas doses de corticoterapia e permanecer sintomáticos, o que sugere que outras células ou patologias poderão contribuir para o desenvolvimento da clínica. A inflamação também se pode apresentar de uma forma menos típica, possivelmente desencadeada pela activação de células residentes, como mastócitos, células epiteliais ou do músculo liso. Infelizmente, não existem biomarcadores que permitam identificar este fenótipo. No estudo de Simpson, os doentes com asma pauci-celular tinham níveis baixos de elastase neutrofílica. Neste mesmo estudo, embora os níveis totais de MMP 9 fossem

ASMA GRAVE

Fenótipos e Novas Abordagens Terapêuticas

elevados na expectoração induzida, os níveis de MMP 9 activada eram semelhantes aos de controlos saudáveis (4).

Alguns estudos sugerem que estes doentes não respondem à corticoterapia, podendo beneficiar da redução da sua dose. Porém, a inflamação pode aumentar durante as exacerbações ou em resposta à redução das doses de corticoterapia, de modo que nestes doentes o fenótipo pauci-granulocítica pode converter-se num fenótipo granulocítico (5).

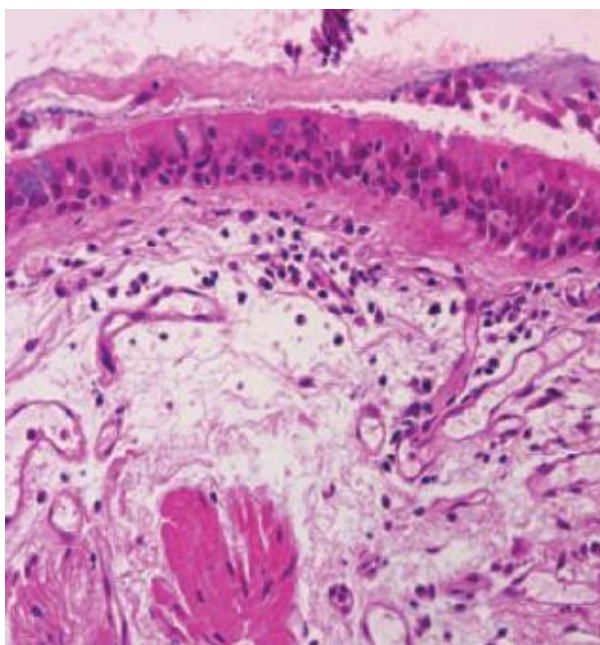


Imagem 3.8 Coloração com hematoxilina e eosina evidenciando a ausência de células precursoras de granulócitos, mas um processo activo epitelial e vascular, com produção de muco e edema da submucosa (5)

4 DIAGNÓSTICO

A presença de sintomas respiratórios severos (sibilos, dispneia, sensação de aperto torácico, tosse), exacerbações frequentes, obstrução frequente e variável das vias aéreas, e recurso frequente a broncodilatadores apesar da toma de elevadas doses de corticosteróides inalados e/orais devem alertar o médico para a hipótese de asma grave.

Estudos iniciais destes doentes deverão incluir estudo da função pulmonar, radiografia simples do tórax, gasometria e oximetria de pulso. O estudo da função pulmonar com espirometria deve investigar o valor de base de FEV₁, % do valor previsto, e avaliar o nível de resposta broncodilatadora ao teste de broncodilatação máxima, com 4-8 *puffs* de salbutamol. Nos casos seleccionados (com FEV₁ >5% do previsto), o teste de provocação brônquica pode ajudar a excluir um possível síndrome de hiperventilação ou uma disfunção das cordas vocais

que constituem diagnósticos diferenciais de asma grave. A tomografia computadorizada de alta resolução (TC-AR) do tórax não é necessária no acompanhamento de rotina da asma grave, mas pode estar indicada em casos específicos para excluir outras condições que mimetizem um quadro de asma grave. A citologia da expectoração com contagem de neutrófilos e eosinófilos também pode ser proveitosa.

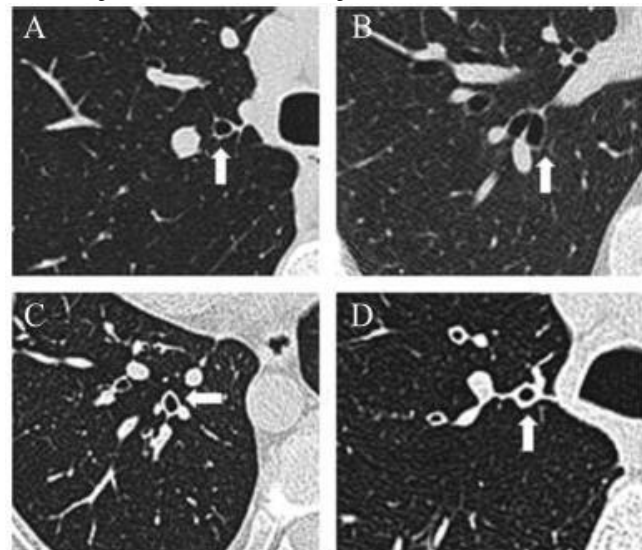


Imagem 4.1 Imagens de TC-AR pulmonar de doentes com asma grave evidenciando brônquios normais (A), bronquiectasia (B e C) e espessamento da parede brônquica (C e D) (66)

A(s) causa(s) da falta de controlo da doença, apesar do emprego de altas doses de corticoterapia, deve(m) ser sempre investigada(s). Abordagens baseadas em algoritmos, que utilizam passos-chave na avaliação dos factores subjacentes à forma severa da doença, podem

ser úteis na identificação das possíveis causas dessa falha de controlo e no estabelecimento do diagnóstico da asma grave. Uma vez que o insucesso do tratamento pode sempre resultar da falta de *compliance* do doente, o primeiro passo consiste em excluir esta hipótese. Uma falta de adesão à terapêutica é facilmente pressentida pela experiência profissional do médico. A *compliance* poderá ser desenvolvida através de uma série de medidas que passam por melhorar a comunicação/relação médico-doente, rever a técnica de inalação, reavaliar a situação nas consultas seguintes, consultas frequentes e abordagens centradas no doente, como entrevistas motivacionais (1). Os programas de educação visam tornar mais eficaz a auto-gestão da doença, ajudando a implementar um plano de acção eficaz (que deve ser escrito), e reconhecer atempadamente os factores de agravamento, numa perspectiva integrada, que não esquece o factor étnico, cultural e socioeconómico de cada doente (4). Uma vez que se trata de uma doença *crónica*, para que haja sucesso terapêutico, a abordagem do médico deve ter em conta as três formas principais de actuação: atitude (em função da gravidade clínica da asma); mensagem (positiva sempre que possível, tendo por base o objectivo de melhorar a qualidade de vida do doente); ensino (explicar os sintomas, as suas causas e as técnicas necessárias ao cumprimento do plano terapêutico) (4).

Uma vez resolvida a falta de adesão terapêutica, o diagnóstico de asma grave pode estabelecido, excluindo outras patologias que mimetizam a asma, revendo o papel das comorbilidades, e avaliando a contribuição de factores desencadeantes incomuns (1).

4.1 Definição de Severidade

Existem várias definições de severidade da asma e de critérios de gravidade, consoante o estudo considerado, o que limita a comparação entre eles.

De acordo com as *guidelines* GINA de 2009, a severidade da asma é classificada tendo por base a intensidade do tratamento necessário para atingir um controlo satisfatório da doença. A asma ligeira é aquela que se apresenta bem controlada com pouca intensidade de fármacos (eg pouca dose de corticosteróides inalados, inibidores dos leucotrienos ou cromonas). Asma grave é aquela que requer grande intensidade de terapêutica (eg passo 4) para atingir um controlo razoável, não se conseguindo porém o controlo total da doença (39). As recomendações do GINA e do *National Asthma Education and Prevention Program Expert Panel Report* (NAEPP) classificam a gravidade da asma baseadas na sintomatologia, utilização de terapêutica de recurso, frequência de exacerbações e função pulmonar, não referindo contudo a utilização de serviços de saúde (consultas não programadas, recurso a serviços de urgência, internamentos) ou de medicação adicional, por exemplo cursos de corticosteróide orais, parecendo não ter sensibilidade suficiente para identificar todos os doentes com asma grave (3) (4) (39) (40).

Já a *European Respiratory Society* (ERS) tem em conta o tipo de resposta ao tratamento, em especial a corticoterapia, na sua definição. Segundo a ERS, asma difícil/resistente à terapêutica é aquela não controlada em termos de sintomas e exacerbações, obstrução persistente e variável das vias aéreas, necessidade contínua de agonistas β_2 de acção curta, apesar da corticoterapia inalada em doses elevadas (2000mg de beclometasona ou equivalente em adultos, 1600mg de budesonido, 1000mg de fluticasona ou equivalente) e corticoterapia oral permanente ou por períodos frequentes (4) (17) (38).

Para a *American Thoracic Society* (ATS) a asma refractária engloba diversos subgrupos de doentes com asma grave, com corticodependência/corticorresistência, de difícil controlo, instável ou irreversível. Esta definição baseia-se na combinação de critérios *major* e *minor*. Os doentes com asma grave/refractária devem ter 1 ou 2 critérios *major* (necessidade de

utilização contínua ou frequente de corticosteróide orais; uso de doses elevadas de corticosteróides inalados) associados a 2 de 7 critérios *minor* (uso de medicações de controlo adicionais; presença de sintomas diários com necessidade de inalações de agonistas β_2 de acção curta; obstrução persistente das vias aéreas: FEV₁ <80% do previsto e variabilidade de PEF >20%; recurso urgente a cuidados médicos uma ou mais vezes por ano; necessidade de 3 ou mais períodos de corticosteróide orais por ano; deterioração clínica com a retirada dos corticosteróide inalados ou orais; história de episódios quase fatais no passado) (4) (41) (29).

Para a OMS, os conceitos de severidade, controlo e resposta à terapêutica estão interligados. A severidade da asma corresponde à severidade intrínseca da doença enquanto processo patológico; o controlo da asma é o grau em que os objectivos da terapêutica são alcançados; e a resposta à terapêutica relaciona-se com a facilidade com que o controlo da asma é obtido com a terapêutica. De acordo com a OMS, a definição de severidade asmática inclui os seguintes 4 componentes: grau de controlo (mau controlo clínico habitual: sintomas e limitações funcionais nas últimas 2-4 semanas; exacerbações nos 6-12 meses passados, incluindo número, severidade e uso de corticoterapia sistémica); nível de tratamento habitual prescrito, técnica inalatória e *compliance* ao tratamento; resposta ao tratamento; risco (42).

Uma publicação recente da *American Thoracic Society/European Respiratory Society Task Force* define a gravidade da asma como a intensidade/quantidade de tratamento necessário para controlo da doença. Surge então o novo conceito de controlo da asma, ou seja, o nível de redução ou supressão das manifestações clínicas (incluindo as agudizações), inflamatórias e fisiopatológicas, e da actividade normal diária, habitualmente com recurso a terapêutica farmacológica optimizada. Este subdivide-se em três níveis: controlado, parcialmente controlado e não controlado (4).

A asma grave tem sido muitas vezes confundida com asma de difícil controlo. Estes conceitos partem ambos de uma má resposta ao tratamento, mas existem diferenças claras em termos de abrangência. O conceito de asma grave está relacionado com as características intrínsecas da doença, enquanto o conceito de asma de difícil controlo engloba factores que, não sendo directamente relacionados com a asma, contribuem para os maus resultados clínicos. São exemplo factores ambientais e factores relacionados com os doentes, como as comorbilidades, a falta de adesão à terapêutica, ou até um erro de diagnóstico (4).

4.2 Factores de Risco

A existência de factores pouco comuns (*unusual asthma triggers*) responsáveis por acentuar a severidade da asma, com exacerbações frequentes e difícil controlo terapêutico, constitui um aspecto importante que deve ser tido em conta na avaliação do doente. Sempre que possível devem ser controlados/tratados. Esses factores desencadeantes incluem múltiplos agentes endógenos e exógenos (1) (43).

4.2.1 Factores de Risco Exógenos

Alguns exemplos de factores agravantes exógenos são os alérgenos ambientais ou alimentares, sensibilizantes ocupacionais, irritantes domésticos, químicos e poluentes vários, fumo do tabaco, certos fármacos como a aspirina ou AINEs, estrogénios, inibidores da enzima de conversão da angiotensina (IECAs). O seu controlo passa por controlar/evitar estes factores.

O recente estudo de Moual *et al* mostrou que determinados ambientes de trabalho estão associados a um risco aumentado de asma grave. Quando é comprovada essa exposição a

agentes sensibilizantes ocupacionais devem ser tomadas medidas de evicção. O fumo de tabaco está associado ao desenvolvimento e exacerbações de asma grave. Os fumadores são mais sintomáticos, sofrem crises asmáticas mais frequentes e graves, recorrem mais ao SU, apresentam um declínio mais acelerado da função pulmonar (1) e um aumento da resistência à corticoterapia (37). Por isso, estratégias de cessação tabágica também são importantes na abordagem destes doentes (1).

4.2.2 Factores de Risco Endógenos

As comorbidades mais frequentes associadas a asma grave e que funcionam simultaneamente como factores de risco são a doença do refluxo gastroesofágico (DRGE), a rinite alérgica, sinusite crónica e polipose nasal. Outros exemplos são a infecções bacterianas recorrentes do trato respiratório, bronquiectasias, síndrome da apneia obstrutiva do sono (SAOS), obesidade, distúrbios psicológicos, e mais raramente disfunção das cordas vocais ou aspergilose broncopulmonar alérgica (ABPA). Existem outros factores incomuns que também podem ser desencadeantes mas não constituem uma patologia, como acontece com a menstruação.

Pensa-se que DRGE contribui para a exacerbação da asma através de mecanismos que envolvem a estimulação vagal (reflexo esofagobrônquico) ou através da microaspiração de conteúdo gástrico para as vias aéreas. Para exclusão de DRGE deverá proceder-se a uma pHmetria de 24 horas, mesmo na ausência de clínica típica. Alternativamente poderá ser realizado um teste terapêutico prolongado (por 3 meses ou mais) com um inibidor da bomba de prótons (eg omeprazol, esomeprazol), menos invasivo e defendido por alguns autores.

Todavia, a frequente ausência de melhoria com este tratamento sugere que a influência da DRGE sobre a asma grave é variável.

A rinite alérgica e a asma alérgica são reconhecidas como sendo manifestações de uma entidade patológica única: a doença respiratória alérgica crónica (também conhecida como *united airway disease*), mas que com localizações diferentes: as vias aéreas superiores e as inferiores, respectivamente. A sinusite crónica severa em especial é muito frequente em doentes com asma grave, o que é particularmente verdade quando existe polipose nasal e asma associada à sensibilidade à aspirina. O exame objectivo do nariz e dos seios perinasais é mandatório e deve ser realizado de preferência por otorrinolaringologista experiente com recurso a um endoscópio nasal e TC dos seios nasais. Está provado que o tratamento da rinosinusite permite um controlo clínico substancial da asma grave.

A prevalência da obesidade (que por sua vez está associado à SAOS) tem aumentado muito nos últimos anos e tem sido associada à severidade da asma em alguns estudos.

Estão descritos elevados níveis de ansiedade e o distúrbio de pânico em doentes que tenham sofrido ataques de asma quase fatais, bem como elevada prevalência de sintomatologia e patologia psiquiátrica em pacientes com asma instável (1) (43).

Segundo vários autores, a presença de bactérias intracelulares como a *C. pneumoniae* têm sido relacionada com asma crónica grave, particularmente em doentes com asma não atópica e de início na vida adulta (4) (42) (44).

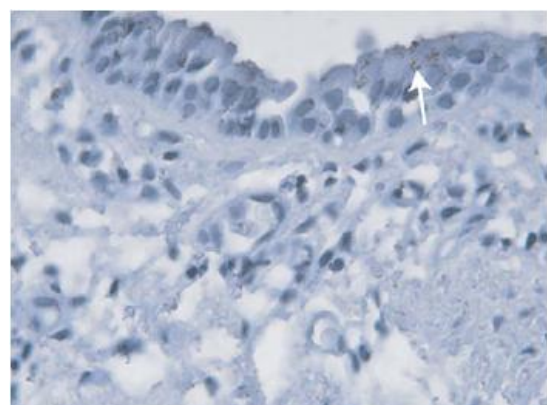


Imagem 4.2 Detecção de imunoperoxidase de *M. pneumoniae* em uma biópsia brônquica de um doente com asma grave (59)

4.3 Diagnóstico Diferencial

Insuficiência cardíaca crónica, DPOC, fibrose quística/bronquiectasias, bronquiolite constrictiva, obstrução das vias aéreas, disfunção das cordas vocais, síndrome de hiperventilação, pneumonite de hipersensibilidade, pneumonia eosinofílica, síndrome de Churg-Strauss e ABPA são alguns exemplos de patologias que podem ser tomadas erroneamente como sendo asma. Tais condições devem ser sempre excluídas através de uma história clínica criteriosa.

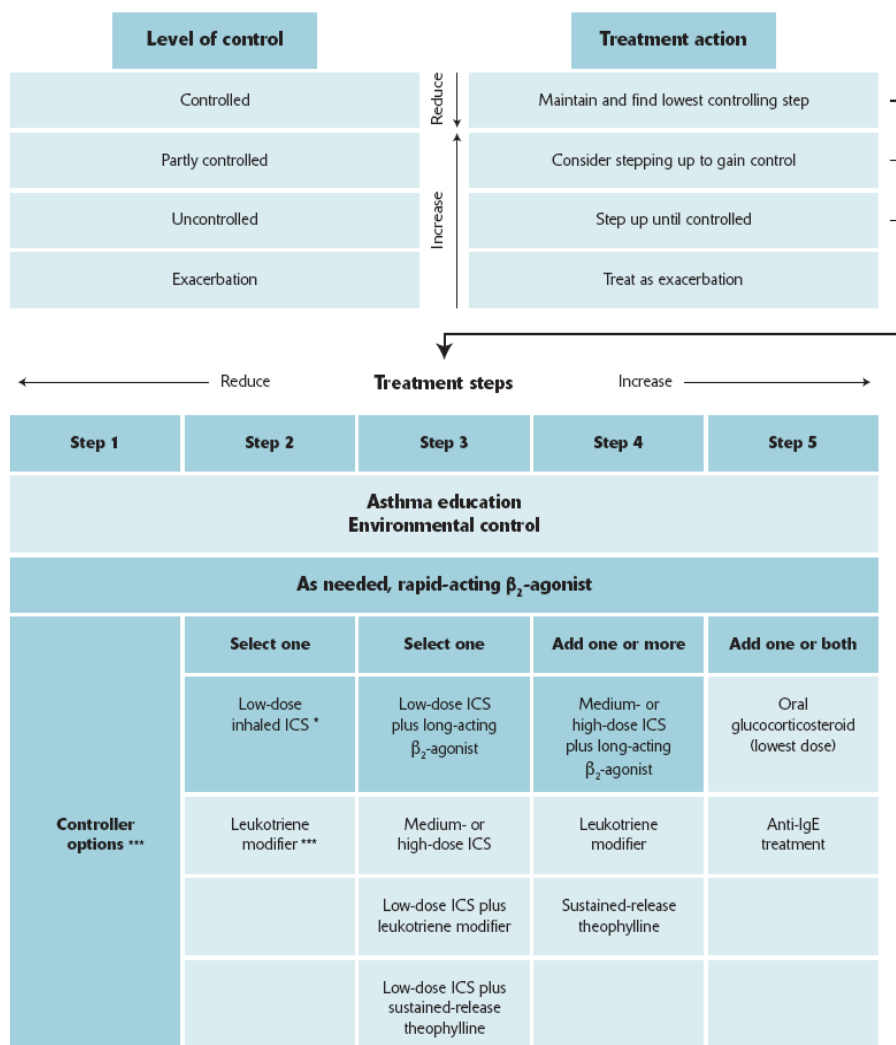
A incerteza ocorre principalmente no caso de suspeita de DPOC. Nem todas as apresentações das duas entidades nosológicas são clássicas: nem todo o doente asmático se apresenta como tendo 18 anos com atopia, sibilância e dispneia, bem como nem todo o doente com DPOC tem cerca de 65 anos, com uma carga tabágica de 120 unidades-maço/ano (UMA), dispneia de esforço e tosse produtiva crónica. A dúvida surge por exemplo nos doentes de meia-idade fumadores que surgem com tosse e dispneia de esforço ligeira. A clínica ou os dados da espirometria, isoladamente, não permitem a distinção entre as duas doenças, mas quando combinadas entre si e a uma investigação cuidadosa da história do doente é possível chegar ao diagnóstico correcto (1).

A disfunção das cordas vocais caracteriza-se por episódios involuntários de movimentos paradoxais causados pela adução das cordas vocais durante a inspiração, ocasionando obstrução das vias aéreas superiores. Cursa com sibilância, tosse e dispneia que não responde à terapêutica anti-asmática. Pode ocorrer associada ou não a patologia respiratória como a asma. A espirometria normalmente não é exequível nestes doentes e o diagnóstico é feito pela visualização directa das cordas vocais por laringoscopia durante a obstrução.

É preciso especial atenção quanto à vasculite de Churg-Strauss e ABPA pois o seu diagnóstico pode acarretar dano pulmonar irreversível e até mesmo a morte. Perante a suspeita de ABPA devem averiguar-se a presença dos seus critérios de diagnóstico, tais como teste cutâneo positivo para *Aspergillus fumigatus*, o aumento de 4 vezes do valor de IgE sérica total (>500 IU/ mL), elevação da IgE e/ou IgG anti- *A. fumigatus* e bronquiectasias centrais. O diagnóstico de síndrome de Churg-Strauss em uma pessoa com asma grave pode ser difícil, uma vez que os sinais e sintomas desta vasculite sistémica (febre, perda ponderal, fadiga e mal-estar) são inespecíficos. Contudo, a eosinofilia persistente, positividade de autoanticorpos contra o citoplasma dos neutrófilos e envolvimento multiorgânico, como a mononeuropatia múltipla, na presença de sintomas característicos de asma levantam a suspeita diagnóstica. Contudo, é de referir que a possibilidade de existência de asma grave e a síndrome de Churg-Strauss no mesmo doente é muito rara (1).

5 TERAPÊUTICA

A terapêutica da asma tem por objectivo atingir e manter o controlo das suas manifestações por longos períodos, não descurando a eficácia, os efeitos adversos e a relação custo-benefício dos fármacos utilizados (39). O tratamento passa por dois pontos essenciais: supressão do factor causal, se possível (prevenção da exposição a factores desencadeantes, vacinação) e terapêutica farmacológica convencional, com corticosteróides (anti-inflamatórios) e agonistas adrenérgicos β_2 (broncodilatadores) (45). Na abordagem do tratamento é recomendado um esquema em 5 passos, sendo que em cada passo é proposto um esquema terapêutico, do mais simples ao mais complexo, devendo a evolução da doença ditar o seu ajuste (4).



Esquema 5.1 Abordagem baseada no controlo para crianças com idade > 5 anos, adolescentes e adultos (39)

*ICS: corticosteróides inalados

** Anti-leucotrieno: antagonista de receptores ou inibidores de síntese

*** As opções de controlo preferidas estão mostradas em destaque e deverão variar consoante os custos, a aceitabilidade e preferência

No caso da asma grave pretende-se alcançar o melhor controlo da doença e de qualidade de vida com a menor dose possível de medicação, em especial de corticosteróides sistémicos. Estes doentes deverão realizar não só tratamento de alívio das crises, mas também tratamento controlador (terapêutica de fundo). A escolha do fármaco e a sua formulação são ditadas pela severidade da doença e inclui terapêutica convencional, terapêutica imunomoduladora e terapêutica biológica (1) (4).

Há estudos que mostram que diferentes fenótipos apresentam diferentes respostas ao tratamento convencional e que há fármacos mais eficazes no controlo clínico enquanto outros são melhores em reduzir o risco de exacerbações futuras. Por isso, se for aplicado uma terapêutica orientada para o fenótipo em causa obtém-se um melhor controlo da asma e provavelmente se diminui o seu grau de severidade (38).

5.1 Terapêutica de Fundo

5.1.1 Corticosteróides e Agonistas β_2 de Longa Acção

Os corticosteróides inalados em altas doses (1000-2000 μ g de dipropionato de beclometasona ou equivalente), associados a agonistas β_2 de longa acção constituem a base do tratamento de fundo da asma. É reconhecida a eficácia da adição de agonistas β_2 de longa acção na redução de cerca de 50% da dose de corticosteróides inalados, o que os torna a terapêutica de adição preferida. A maior eficácia desta combinação levou ao desenvolvimento de inaladores com associações fixas (fluticasona + salmeterol; budesonido + formoterol), que contribuem para uma maior adesão terapêutica por parte doente e garantem que o tratamento é feito sempre com os dois fármacos. As associações fixas de budesonido + formoterol estão aprovadas como terapêutica de controlo e alívio, devido ao rápido início de acção do formoterol. Em

termos de eficácia, não foram demonstradas diferenças entre o uso da terapêutica combinada com um inalador único (mais cómodo, e por conseguinte mais usado) ou em inaladores separados (4).

Corticosteróides

Embora os corticosteróides sejam fármacos de elevada potência anti-inflamatória, um subgrupo de doentes com asma grave apresenta menor resposta terapêutica a estes fármacos, exigindo doses elevadas por via inalatória e, frequentemente, formulações sistémicas de manutenção. Trata-se de asma corticodependente, mais comum do que a asma corticorresistente ou em que há ausência de resposta terapêutica.. A identificação do tipo celular inflamatório predominante ajuda a prever o tipo de resposta à corticoterapia: existe uma melhor resposta a estes fármacos na asma grave eosinofílica.

Novos dados relativos aos mecanismos de acção dos corticosteróides têm sido publicados. A polémica sobre a existência de asma verdadeiramente corticorresistente mantém-se, sendo consensual que, a existir, este fenótipo de asma grave será pouco frequente. Os mecanismos moleculares e bioquímicos relacionados com os receptores dos corticosteróides e os genes envolvidos continuam a ser investigados. Aspectos relacionados com as características da inflamação (eg predomínio neutrofílico, eosinofílico ou pauci-celular) e com a sua localização (nas pequenas vias aéreas e alvéolos, de difícil acesso à medicação anti-inflamatória inalada), bem como a presença de alterações estruturais relacionadas com a remodelação são apontados como possíveis razões para a corticorresistência. Novos corticosteróides inalados, com partículas de menores dimensões e melhor distribuição periférica poderão otimizar a resposta terapêutica nestas situações. Uma prova terapêutica com corticosteróides sistémicos orais durante 2 semanas, em dose de 0.5-1mg/kg/dia, (dependendo da dose prévia usada), com

avaliação de FEV₁ antes e após o curso de corticosteróides (um aumento de FEV₁ ≥ 12% será considerada uma resposta positiva) ajudará a distinguir os asmáticos cortico-sensíveis dos cortico-insensíveis. Os conceitos de reversibilidade e variabilidade devem ser distinguidos.

Nos casos de suspeita de má adesão à terapêutica, a medição do cortisol basal matinal pode ajudar a identificar estes casos (4).

Agonistas β_2 de Longa Acção

Os broncodilatadores de longa acção nunca devem ser usados em monoterapia para controlo da asma. Estudos recentes revelaram um risco aumentado de morte com o uso de salmeterol num grupo de doentes mal caracterizados, classificados como asmáticos em que uma percentagem significativa fazia apenas tratamento com broncodilatadores, levando a *Food and Drug Administration* (FDA) a ponderar a retirada deste grupo de fármacos do mercado. Relativamente à sua aplicação em conjunto com um corticosteróide, em 2006, Salpeter e os seus colaboradores concluíram que este grupo de fármacos seria responsável pelo aumento do risco de exacerbações graves e fatais, e que o uso concomitante de corticosteróides inalados não protegeria contra esse risco. Contudo, Bateman *et al* publicaram em 2008 uma meta-análise revelando que a associação de salmeterol + fluticasona, não representa um risco aumentado de mortes por asma ou de necessidade de ventilação invasiva quando comparada com o uso de corticosteróides inalados isoladamente.

É de referir que a administração de agonistas β_2 de longa acção por via oral não deve ser utilizada, dados os seus efeitos secundários (estimulação cardiovascular, ansiedade e tremor da musculatura esquelética) (4).

5.1.2 *Inibidores dos Leucotrienos*

Os anti-leucotrienos, como montelucaste ou zafirlucaste, actuam bloqueando os receptores cys-LT₁ (2). A sua adição à terapêutica de fundo convencional é vantajosa, especialmente nos 20-25% dos asmáticos graves com hipersensibilidade ao ácido acetilsalicílico. Quando usados em altas doses permitem a redução das doses de corticosteróides, sendo este efeito mais evidente em crianças e adultos jovens. A sua acção broncodilatadora é reduzida (inferior à dos agonistas β_2 de longa acção), mas podem melhorar os sintomas, principalmente a tosse, sendo-lhes também reconhecido o efeito anti-inflamatório (menor que dos corticosteróides), embora este tipo de resposta esteja presente apenas num grupo restrito de doentes. Não há uma evidência generalizada acerca do seu benefício, como o demonstram alguns ensaios clínicos, pelo que critérios de custo-benefício devem levar à sua interrupção ao fim de 8 semanas de tratamento caso não se confirme melhoria (4). Alguns doentes apresentam melhor resposta a estes fármacos do que outras mas tal não foi relacionado com diferenças genéticas na via dos leucotrienos (2).

5.1.3 *Xantinas*

A teofilina oral actua como um broncodilatador e em doses baixas possui também um efeito anti-inflamatório modesto, possivelmente mediado por mecanismos moleculares distintos. No passado foi muito utilizada devido ao seu baixo custo, mas com o advento dos agonistas β_2 de longa acção, que se revelaram mais eficazes e com menos efeitos adversos, foi progressivamente caindo em desuso (2). Presentemente pode ser utilizada em formulações de libertação sustentada (permitindo a posologia de 1-2 *id*) como terapêutica adicional à medicação de controlo tradicional, desde que bem tolerada. O surgimento de efeitos

secundários (sintomas gastrointestinais, arritmias, cefaleias, convulsões e mesmo morte) relaciona-se com os seus níveis plasmáticos, principalmente em doses superiores a 10mg/Kg/dia. Por isso, é prudente que se monitorize da sua concentração plasmática (4). A teofilina é metabolizada a nível hepático pelo citocromo P450, pelo que o seu nível sérico aumenta na presença de fármacos que bloqueiem a acção deste, como a cimetidina, eritromicina, ciprofloxacina ou alopurinol (2).

5.1.4 *Anti-colinérgicos*

Não há evidência do benefício dos anti-colinérgicos como terapêutica adicional na asma de controlo difícil, aguardando-se estudos que atestem a eficácia ou não do tiotrópio (anti-colinérgico mais selectivo e de longa duração) no tratamento da asma moderada a grave (4).

5.1.5 *Cromonas*

As cromonas, como o cromoglicato de sódio e nedocromil, são agentes anti-asmáticos que inibem a desgranulação dos mastócitos e a activação nervosa sensorial. Por isso são eficazes na asma induzida por *gatilhos (trigger-induced asthma)*, como a asma induzida pelo exercício, e suprimem sintomas provocados por dióxido de enxofre e alergénios. Embora sejam muito seguras são pouco eficientes como tratamento de controlo, uma vez que têm curta duração de acção, o que obriga a pelo menos 4 administrações diárias. O seu efeito anti-inflamatório fraco torna-as menos eficazes que os corticosteróides inalados em doses baixas, não sendo recomendadas no tratamento da asma grave (2) (4).

5.1.6 *Imunomoduladores*

Várias terapêuticas imunomoduladoras têm sido usadas no tratamento da asma persistente grave, tais como metotrexato, ciclosporina, sais de ouro, globulina γ , macrólidos (troleandomicina), colchicina e imunoglobulina EV. O seu uso tem como objectivo melhorar o controlo da doença e reduzir a dose de corticosteróides orais em doentes que sofrem dos seus efeitos secundários. Contudo, nenhum deles revelou benefícios a longo prazo, para além de que a sua toxicidade ou efeitos adversos graves desaconselham o seu uso. Todos os doentes submetidos a este tipo de tratamento devem ser cuidadosamente vigiados clínica e analiticamente, e se não for possível uma redução vantajosa da dose de corticosteróides orais, os fármacos imunomoduladores devem ser suspensos (1) (2) (4).

5.1.7 *Terapêutica Biológica*

A ocorrência de exacerbações graves e mesmo de mortes em doentes com asma grave alérgica no decurso de imunoterapia específica de alérgénio, exclui este tipo de intervenção na abordagem deste fenótipo de asma (4).

TNF α e Citocinas derivadas de células Th₁

Conforme a severidade da asma progride, o bloqueio de uma citocina Th₁ pode ser benéfica para os casos de asma grave (37). A falência da corticoterapia inalada em reduzir os níveis de TNF α e as Citocinas derivadas de células Th₁ nas vias aéreas dos doentes asmáticos poderá explicar porque os corticosteróides inalados se revelam pouco eficazes nas formas graves da doença e torna verosímil que tratamentos que visem bloquear TNF α (infiximab, etanercept) e as Citocinas derivadas de células Th₁ possam representar uma alternativa eficaz no tratamento destes doentes, que são resistentes a maioria dos tratamentos convencionais (1) (37). O

etanercept, uma proteína de fusão solúvel do receptor $\text{TNF}\alpha$, tem-se revelado bastante eficaz. Em dois pequenos estudos foram alcançados resultados impressionantes como etanercept contra a hiperreatividade brônquica e a qualidade de vida dos doentes, mas surpreendentemente tem pouco efeito sobre os índices inflamatórios (1) (37). A principal acção do etanercept é provavelmente dirigida contra as células do músculo liso. Grandes ensaios clínicos multicêntricos com etanercept e anticorpos monoclonais anti- $\text{TNF}\alpha$ estão agora em progresso (1) (37). Os inibidores $\text{TNF}\alpha$ parecem ser bem tolerados, sendo os seus efeitos adversos principalmente relacionados com a sua vias de administração parentérica, e sendo raros os efeitos adversos, embora sérios, como as infecções várias (notavelmente a tuberculose), esclerose múltipla e agravamento da insuficiência cardíaca (1).

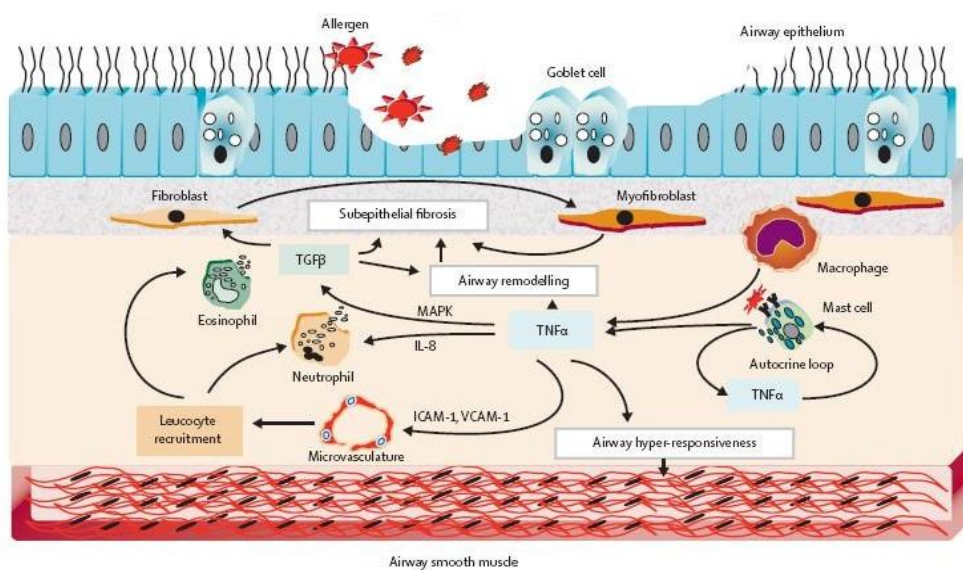


Imagem 5.1 Acções do $\text{TNF}\alpha$ (37)

Outros tratamentos biológicos promissores da asma grave poderão ser os anticorpos monoclonais anti-CD25 (daclizumab), anti-IL 13 e interferão α . O custo potencial destes novos tratamentos mais dirigidos fará com que seja importante classificar a asma em fenótipos para que facilmente sejam identificados os doentes que mais beneficiariam com estes novos fármacos (37).

Omalizumab

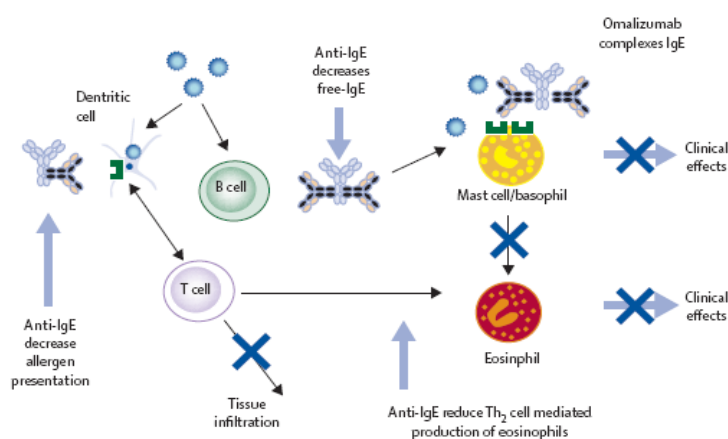
A IgE é conhecida como potencial alvo terapêutico na doença atópica desde a sua descoberta, em 1967. Porém, só recentemente isso se tornou uma realidade no tratamento da asma atópica grave com a introdução de omalizumab no mercado (46) em 2003 nos EUA, seguindo-se a Europa, Austrália, Canadá, Brasil e outros países (47).

A terapêutica anti-IgE com omalizumab, um anticorpo monoclonal humanizado que se liga à IgE em circulação, é uma das primeiras tentativas para tratar a asma na base do conhecimento de um fenótipo, asma persistente grave alérgica, em doentes com idade superior a 6 anos, tendo sido aprovada na Europa para esta situação (4), e nos EUA, também para a asma persistente moderada para doentes com 12 ou mais anos (47). A introdução desta imunoglobulina G₁ dirigida contra o IgE humana constitui um verdadeiro avanço no tratamento da asma alérgica grave quando os sintomas se mantêm apesar da optimização do tratamento convencional. No estudo GOAL (*Gaining Optimal Asthma Control*) de 3421 doentes asmáticos não controlados, em que a combinação de tratamento foi aumentada até que fosse atingido controlo total da doença ou até que fosse atingida a dose de 1000µg de fluticasona, 38% permaneceram inadequadamente controlados, o que diminuiu apenas para 31% com a adição de corticoterapia oral. Em séries de ensaios clínicos de fase III com 2548 doentes com asma alérgica tratados com omalizumab como terapêutica adicional (2-4 vezes por semana) por 28-52 semanas, o omalizumab revelou-se benéfico em vários parâmetros da doença, incluindo exacerbações, sintomatologia, função pulmonar, e qualidade de vida do doente. Porém, apenas se verificaram pequenas alterações na espirometria de base (37).

O omalizumab administra-se por via subcutânea. A sua absorção é lenta, atingindo-se o pico sérico de concentração aos 7-8 dias. A semivida média é de 26 dias. O fármaco apresenta-se

em ampolas de 150 mg e não se deve exceder esta dose por local de aplicação, sendo a dose máxima total de 300 mg por sessão. Se for necessária uma dose mensal superior, esta deve ser dividida em 2 sessões quinzenais (4).

O omalizumab é doseado de acordo com o nível sérico total de IgE do doente (30-700IU/mL) e peso corporal. O fármaco atinge o seu efeito não só por remover a Ig E da circulação e dos tecidos formando pequenos imunocomplexos, mas também por promover uma diminuição da afinidade dos receptores de IgE nos mastócitos, basófilos e células dentríticas, o que reduz a libertação de mediadores, verificando-se uma redução da inflamação das vias aéreas. O pico de resposta terapêutica com o omalizumab é atingido 12-16 semanas após o início do tratamento. Uma vez que apenas dois terços dos doentes respondem a esta terapêutica, é preciso que seja feita uma avaliação 16 semanas (baseada numa avaliação clínica global) após o início a introdução do fármaco para saber se se continua ou não com o tratamento. Verifica-se uma necessidade de melhor compreender o *status* de sensível ou insensível dos doentes a esta terapêutica para o desenvolvimento de um teste simples que permita saber quais aqueles que beneficiarão com este tipo de terapêutica (37).



Esquema 5.2 Mecanismo de ação do omalizumab na asma alérgica grave (37)

Ensaio clínico bem desenhado têm demonstrado a sua eficácia. O estudo INNOVATE realizado durante 28 semanas, aleatorizado, duplamente cego, controlado com placebo, incluindo adultos e adolescentes com idade superior a 12 anos, com asma persistente grave

alérgica, mostrou uma redução estatisticamente significativa de 26% de exacerbações com o omalizumab quando comparado com o placebo, e de 50% em exacerbações definidas por um PEF ou FEV₁ <60% do melhor valor pessoal. As pontuações no *Asthma Quality of Life Questionnaire* (AQLQ) também favoreceram o fármaco relativamente ao placebo. Outros ensaios, para além de confirmarem a eficácia na redução do número médio de exacerbações, mostraram também redução significativa na pontuação de sintomas de asma, da dose de corticosteróides inalados, da medicação de alívio e da pontuação do AQLQ quando comparados com placebo.

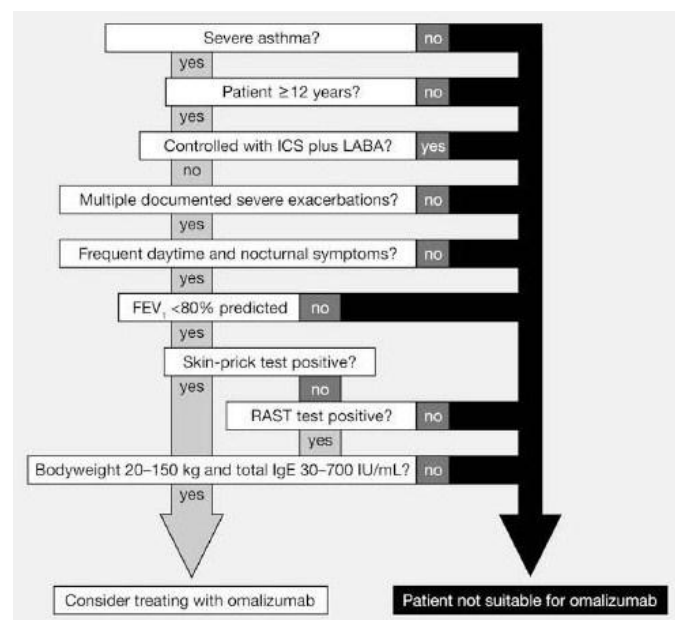
O estudo SOLAR, em doentes com asma alérgica moderada a grave associada a rinite alérgica persistente, mostrou igualmente redução de exacerbações e melhoria da qualidade de vida na asma e rinite avaliada pelo AQLQ e pelo *Rhinitis Quality of Life Questionnaire* (RQLQ). Outro dado adicional deste estudo indica que os doentes que mais beneficiam com omalizumab em relação à sua asma também obtêm maior benefício na rinite. Estudos realizados após a comercialização do fármaco também têm confirmado a sua eficácia clínica no controlo dos sintomas, bem como no grau de controlo da asma alérgica grave (48) (49) (50).

Segundo Bousquet e colaboradores os critérios que permitem prever uma boa resposta ao tratamento com omalizumab incluem: asma grave alérgica, história recente de exacerbações com necessidade de recurso ao SU, uso de doses elevadas de corticosteróides inalados e FEV₁ baixo.

Quanto à segurança do omalizumab, a frequência de efeitos adversos registados em ensaios clínicos é semelhante à do placebo, sendo mais frequentes as reacções locais à injeção, infecções virais, infecções de vias aéreas superiores, sinusite, cefaleias e faringite. Embora a

incidência de anafilaxia seja baixa (0,1-0,2%), recomenda-se a vigilância, pelo menos durante 2 horas, após a administração dos 3 primeiros tratamentos e durante 30 minutos após os tratamentos subsequentes. Quanto à incidência de doença maligna, embora seja superior entre os doentes a receber omalizumab do que nos grupos de controlo (0,5% *versus* 0,2%), é semelhante à referida na população geral, parecendo improvável a relação causal dada a grande variedade de tipos de neoplasias observada e a curta exposição ao tratamento, inferior a 1 ano (4).

Finalmente, é de referir que devido ao seu custo elevado o omalizumab não apresenta uma boa relação custo/benefício para a maioria dos doentes com asma severa. Isto obriga a que os médicos explorem todas as terapêuticas alternativas antes de recorrerem ao uso de omalizumab para o tratamento da asma severa. Porém, esta situação poderá alterar-se se no futuro se o seu preço diminuir significativamente (47).



Esquema 5.3 Seleção de doentes para terapêutica com omalizumab (50)

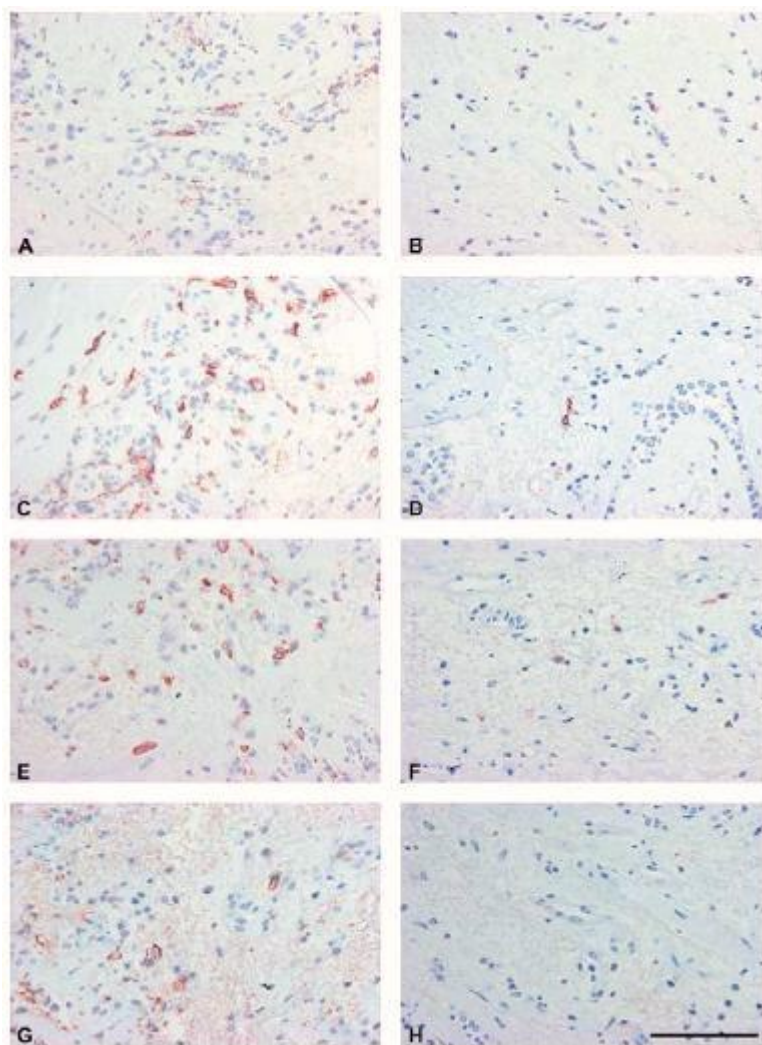


Imagem 5.2 Coloração imunohistoquímica de seções de uma biópsia brônquica antes (*à esquerda*) e após (*à direita*) 16 semanas de tratamento com omalizumab. Os eosinófilos foram marcados com anticorpos contra: proteína catiónica eosinofílica (*A e B*); IgE na superfície celular (*C e D*); receptor de alta afinidade de IgE (*E e F*); IL 4 (*G e H*) (65)

Relato do Serviço

No Serviço de Imunoalergologia dos HUC, EPE, a terapêutica biológica com omalizumab foi iniciada em 2008, encontrando-se neste momento 12 doentes a realizar este tratamento. Verifica-se um claro predomínio do sexo feminino (11 doentes), tal como no resto da Europa, e a idade média dos doentes ronda os 40-50 anos. Todos os doentes referem melhoria do seu estado clínico, no que se refere a intensidade dos sintomas diários, frequência de exacerbações, idas ao SU, limitação da actividade física, confirmando uma melhoria da sua qualidade de vida em geral e relacionada com a doença.

5.1.1 Novas Terapêuticas

Existe a necessidade de desenvolver novas armas terapêuticas para a minoria de doentes com asma grave que necessitam de grande doses de corticosteróides e que sofrem com os seus efeitos adversos. Antagonistas de mediadores específicos pouco benefício ou nenhum apresentam como alternativa terapêutica na asma, à excepção do anti-leucotrienos, o que suporta a hipótese de que múltiplos mediadores estão envolvidos na fisiopatologia da asma. Antagonistas dos receptores das quimiocinas, especialmente de CCR3, estão em desenvolvimento e poderão revelar-se eficazes. Novos agentes anti-inflamatórios encontram-se em estudo clínico, tais como os inibidores da fosfodiesterase 4, de NFκB, de MAP cinase p38 e de fosfoinositide 3 cinase. Porém, estes fármacos, como actuam sobre vias de transdução de sinal comuns a múltiplas células, apresentam a desvantagem de vários efeitos adversos, pelo que deverão ser administrados por via inalatória. Também está a ser desenvolvida imunoterapia mais eficaz e segura usando fragmentos peptídeos de alergénios de linfócitos T, bem como vacinas de DNA. Estão ainda em estudo produtos bacterianos, como oligonucleotídidos CpG que simulam a imunidade dos linfócitos Th₁ ou células T reguladoras (2) (51).

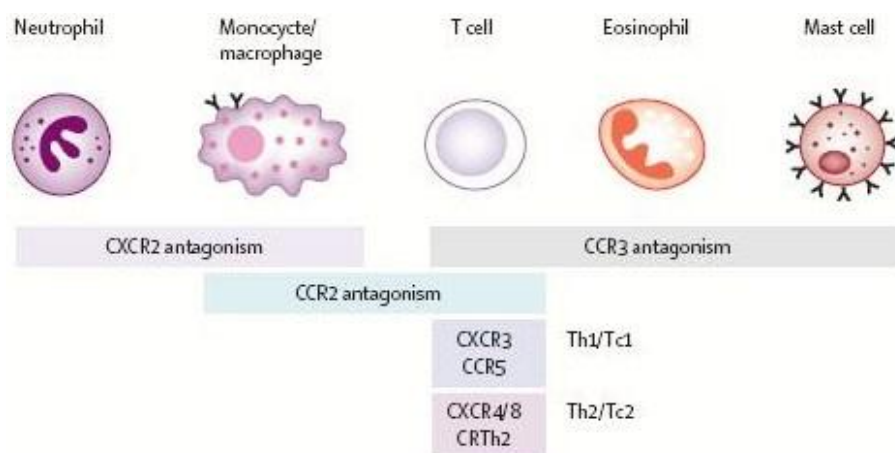


Imagem 5.3 Prevenção da migração de células inflamatórias nas vias aéreas através da modulação de receptores de quimiocinas (9)

Tabela 5.1 Potenciais alvos de novas terapêuticas anti-asmáticas (9)

<p><i>Novos corticosteróides e novos broncodilatadores</i></p>	<p><i>Inibidores de citocinas:</i> IL 4, 5, 6, 9, 13, 19, 22, 25 Linfopoietina do estroma tímico TNFα</p>
<p><i>Inibidores de PDE 4</i></p>	<p><i>Fármacos anti-alérgicos:</i> Anti-IgE Anti-CD23</p>
<p><i>Inibidores de factores de transcrição e/ou de cinase:</i> NFκB NF-AT GATA 3 STAT 1, STAT 6 PPAR p38 MAPK JNK PI3K</p>	<p><i>Fármacos imunomoduladores:</i> Imunoterapia sublingual Péptidos dos linfócitos T Oligonucleótidos imunoestimuladores Moduladores dos linfócitos T reguladores Inibidores das células dendríticas Moléculas co-estimuladoras dos linfócitos T</p>
<p><i>Bloqueadores de adesão:</i> ICAM 1 VLA 4</p>	<p><i>Inibidores dos receptores das quimiocinas:</i> CCR 3, CCR 4, CCR 8, CR Th₂ CXCR 1/2/3</p>
<p><i>Antagonistas de mediadores:</i> Anti-histaminas Leucotrienos Prostaglandinas Neurocininas Adenosina NO</p>	<p><i>Agonistas das citocinas:</i> IL 10, 12, 21, 27 Interferão α, β, γ, λ</p>
<p><i>Agonista do receptor da quimiocina:</i> CCR 5</p>	<p><i>Anti-oxidantes</i></p>

6 BIBLIOGRAFIA

1. *Managing patients with chronic severe asthma: Rise to the challenge.* **Riccardo Polosa, Giuseppe Trifoglio Benfatto.** Catania, Itália : Elsevier, 2009, *European Journal of Internal Medicine* 20, pp. 114-124.
2. **Dennis L. Kasper, Eugene Braunwald, Anthony S. Fauci, Stephen L. Hauser, Dan L. Longo, J. Larry Jameson.** *Harrison - Medicina Interna.* 17.^a Edição. s.l. : Mcgraw-Hill, 2008. pp. 1596-1607.
3. **The Global Initiative For Asthma.** *Global Strategy For Asthma Management And Prevention (Updated).* 2009.
4. **Ana Arrobas, Ana Todo-Bom, António Bugalho de Almeida, António Segorbe Luís, Aurora Carvalho, Filipe Inácio, João Almeida, João Almeida Fonseca, José Ferraz de Oliveira, João Fonseca, José Rosado Pinto, Luís Taborda Barata, Maria João Valente, Marianela V.** *Recomendações para Diagnóstico e Terapêutica da Asma Grave em Portugal.* [ed.] Novartis Pharma. 2010.
5. *Asthma: defining of the persistent adult phenotypes.* **Wenzel, Sally.** 2006, *Lancet* , Vol. 368, pp. 804–813.
6. *Managing severe asthma.* **Sally Wenzel, MD and Stanley J. Szefler, MD.** s.l. : Elsevier, 2006, *Journal of Allergy and Clinical Immunology*, Vol. Volume 117, pp. 508-511. Número 3.
7. *Severe asthma: An overview.* **Wendy C. Moore, MD, and Stephen P. Peters, MD, PhD.** 2006, *American Academy of Allergy, Asthma and Immunology*, Vol. 117, pp. 487-494.

8. *Severe asthma in adults: What are the important questions?* **Pascal Chanez, MD, PhD, Sally E. Wenzel, MD, Gary P. Anderson, PhD, Josep M.** 2007, American Academy of Allergy, Asthma & Immunology, Vol. 119, pp. 1337-1348.
9. *New targets for drug development in asthma.* **Ian M Adcock, Gaetano Caramori, K Fan Chung.** 2008, Lancet, Vol. 372, pp. 1073–1087.
10. *The impact of asthma exacerbations on health-related quality of life in moderate to severe asthma patients in UK.* **Andrew Lloyd, David Prince, Ruth Brown.** 2007, Primary Care Respiratory Journal, Vol. 16 (1), pp. 22-27.
11. *Acute severe asthma in adults.* **Georgina Braganza, Neil C Thomson.** s.l. : Elsevier, 2008, Medicine, Vol. 36, pp. 209-212.
12. **Sociedade Portuguesa de Pneumologia.** Saiba mais / O que é a Asma Brônquica. *SPP - Sociedade Portuguesa de Pneumologia.* [Online] [Citação: 5 de Março de 2011.] <http://www.sppneumologia.pt/textos/?imc=51n76n>.
13. *Severe asthma in adults: What are the important questions?* **Pascal Chanez, MD, PhD, Sally E. Wenzel, MD, Gary P. Anderson, PhD, Josep M.** 2007, American Academy of Allergy, Asthma & Immunology, Vol. 119, pp. 1337-1348.
14. *Validation of the ATS definition of severe asthma in the severe asthma research program.* **Moore W, Everett D, Busse WW, et al.** American Thoracic Society Annual Meeting, San Diego, CA, USA : s.n., 2006, Vol. A473.
15. *Factors associated with severe and very severe asthma exacerbations.* **Wenzel SE, Everett D, Murphy J.** American Thoracic Society Annual Meeting 2005, San Diego, CA, USA : s.n., 2005, Vol. A676.

-
16. *Psychopathology in patients with severe asthma is associated with increased health care utilization.* **ten Brinke A, Ouwerkerk ME, Zwinderman AH, Spinhoven P, Bel EH.** 2001, American Journal of Respiratory and Critical Care Medicine, Vol. 163, pp. 1093–1096.
17. *The need for an integrated approach to define clinical phenotypes, evaluate risk factors, understand pathophysiology and find novel therapies - ERS Task Force on Difficult/Therapy-resistant Asthma.* **K.F. Chung and P. Godard (co-chairmen), E. Adelroth, J. Ayres, N. Barnes, P. Barnes.** 1999, European Respiratory Journal, Vol. 13, pp. 1198-1208.
18. *Brittle asthma.* **Ayres JG, Miles JF, Barnes PJ.** 1998, Thorax , Vol. 53, pp. 315-321.
19. *Polymorphisms in the IL-4, IL-4RA, and FCER1B genes and asthma severity.* **Sandford AJ, Chagani T, Zhu S, et al.** 2000, Journal of Allergy and Clinical Immunology, Vol. 106, pp. 135–140.
20. *Risk Factors Associated With Persistent Airflow Limitation in Severe or Difficult-to-Treat Asthma.* **Lee JH, Haselkorn T, Borish L, Rasouliyan L, Chipps BE, Wenzel SE.** 2007, Chest , Vol. 132, pp. 1882--1889.
21. *Factors associated with persistent airflow limitation in severe asthma.* **Ten Brinke A, Zwinderman AH, Sterk PJ, Rabe KF, Bel EH.** Leiden, Netherlands : s.n., 2001, American Journal of Respiratory and Critical Care Medicine, Vol. 164, pp. 744–748.
22. *TGF beta 1 allele association with asthma severity.* **Pulleyn LJ, Newton R, Adcock IM, Barnes PJ.** 2001, Human Genetics, Vol. 109, pp. 623–627.
23. *Polymorphisms of the ADAM 33 gene are associated with accelerated lung function decline in asthma.* **Jongepier H, Boezen HM, Dijkstra A, et al.** 2004, Clinical & Experimental Allergy, Vol. 34, pp. 757–760.

24. *Parameters associated with persistent airflow obstruction in chronic severe asthma.* **Bumbacea D, Campbell D, Nguyen L, Carr D, Barnes PJ, Robinson D, et al.** 2004, *European Respiratory Journal*, Vol. 24, pp. 122-128.
25. *Severe asthma treatment: need for characterising patients.* **Liam G Heaney, Douglas S Robinson.** 2005, *Lancet*, Vol. 365, pp. 974–976.
26. *Predictors of therapy resistant asthma: outcome of a systematic evaluation protocol.* **Heaney LG, Conway E, Kelly C, et al.** 2003, *Thorax*, Vol. 58, pp. 561–566.
27. *Expression and activity of histone deacetylases (HDACs) in human asthmatic airways.* **Ito K, Caramori G, Lim S, et al.** 2002, *American Journal of Respiratory and Critical Care Medicine*, Vol. 166, pp. 392–396.
28. *Histone acetylase and deacetylase activity in alveolar macrophages and blood monocytes in asthma.* **Cosío BG, Mann B, Ito K, et al.** 2004, *American Journal of Respiratory and Critical Care Medicine*, Vol. 170, pp. 141–147.
29. *Histone acetylation and deacetylation: importance in inflammatory lung diseases.* **Barnes PJ, Adcock IM, Ito K.** 2005, *European Respiratory Journal*, Vol. 25, pp. 552–563.
30. *Low sputum eosinophils predict the lack of response to beclomethasone in symptomatic asthmatic patients.* **Bacci E, Cianchetti S, Bartoli M, et al.** 2006, *Chest*, Vol. 129, pp. 565–572.
31. *Non-eosinophilic corticosteroid unresponsive asthma.* **Pavord ID, Brightling CE, Woltmann G, Wardlaw AJ.** 1999, *Lancet*, Vol. 353, pp. 2213–2214.
32. *Analysis of induced sputum in adults with asthma: identification of a subgroup with isolated sputum neutrophilia and poor response to inhaled corticosteroids.* **Green RH,**

Brightling CE, Woltmann G, Parker D, Wardlaw AJ, Pavord ID. 2002, *Thorax*, Vol. 57, pp. 875–879.

33. *Glucocorticoid treatment inhibits apoptosis in human neutrophils. Separation of survival and activation outcomes.* **G., Cox.** 1995, *The Journal of Immunology*, Vol. 154, pp. 4719–4725.

34. *Difficult-to-control asthma: clinical characteristics of steroid-insensitive asthma.* **Chan MT, Leung DY, Szeffler SJ, Spahn JD.** 1998, *Journal of Allergy and Clinical Immunology*, Vol. 101, pp. 594-601.

35. *Systematic assessment of difficult-to-treat asthma for Asthma and Allergy Research Group of the National Heart and Lung Institute.* **Robinson DS, Campbell DA, Durham SR.** 2003, *European Respiratory Journal*, Vol. 22, pp. 478–483.

36. *The ENFUMOSA cross-sectional European multicentre study of the clinical phenotype of chronic severe asthma.* **The ENFUMOSA Study Group.** 29 de Maio de 2003, *European Respiratory Journal*, Vol. 22, pp. 470-477.

37. *The mechanisms, diagnosis, and management of severe asthma in adults.* **Stephen T Holgate, Riccardo Polosa.** 2006, *Lancet*, Vol. 368, pp. 780–793.

38. *Uncontrolled asthma: A review of the prevalence, disease burden and options for treatment.* **Stephen P. Peters, Gary Ferguson, Yamo Deniz, Colin Reisner.** EUA : s.n., 2006, *Respiratory Medicine*, Vol. 100, pp. 1139–1151.

39. **Asthma, Global Initiative For.** *Pocket Guide For Asthma Management And Prevention - Updated.* 2010.

40. **National Heart, Lung and Blood Institute.** *National Asthma Education and Prevention Program Expert Panel Report 3, Summary Report.* 2007.

41. *Proceedings of the ATS Workshop on Refractory Asthma: Current Understanding, Recommendations, and Unanswered Questions*. **Sally E. Wenzel, M.D., Denver, CO e John V. Fahy, M.D.** Julho de 2000, American Thoracic Society, Vol. 162, pp. 2341–2351.
42. *Uniform definition of asthma severity, control and exacerbations: document presented for the world health organization consultation on severe asthma*. **al, Bousquet et.** 2010, Journal of Allergy and Clinical Immunology, Vol. 126 (5), pp. 926-938.
43. *Comorbidities in severe asthma: frequency of rhinitis, nasal polyposis, gastroesophageal reflux disease, vocal cord dysfunction and bronchiectasis*. **Carla Bisaccioni, Marcelo Vivolo Aun, Edcarlos Cajuela, Jorge Kalil, Rosana, Câmara Agondi, Pedro Giavina-Bianchi .** 2009, Clinics, Vol. 64 (8), pp. 769-773.
44. *Severe asthma exacerbation: role of acute Chlamydophila pneumoniae and Mycoplasma pneumoniae infection*. **Roberto Cosentini, Paolo Tarsia, Ciro Canetta, Giovanna Graziadei et al.** May de 2008, Respiratory Research, Vol. 9:48.
45. **Prontuário Terapêutico**. Prontuário Terapêutico on-line. *Infarmed*. [Online] [Citação: 5 de Março de 2011.] <http://www.infarmed.pt/prontuario/index.php>.
46. *Understanding the pathophysiology of severe asthma to generate new therapeutic opportunities*. **al, Holgate et.** Southampton, United Kingdom : s.n., March de 2006 , American Academy of Allergy, Asthma and Immunology, pp. 496-506.
47. *Cost-effectiveness of omalizumab in adults with severe asthma: Results from the Asthma Policy Model*. **Ann C. Wu, MD, A. David Paltiel, PhD, Karen M. Kuntz, ScD, Scott T. Weiss, MD, MS and Anne L. Fuhlbrigge, MD.** 2007, Journal of Allergy and Clinical Immunology, Vol. 120 (5), pp. 1146-1152.

-
48. *Omalizumab in patients with severe persistent allergic asthma in a real-life setting in Germany.* **S. Korn, A. Thielen, S. Seyfried, C. Taube, O. Kornmann, R. Buhl.** 2009, *Respiratory Medicine*, Vol. 103, pp. 1725-1731.
49. *Predicting and evaluating response to omalizumab in patients with severe allergic asthma.* **J. Bousqueta, K. Rabe, M. Humbert, K.F. Chung, W. Berger, H. Fox, G. Ayref, H. Chenf, K. Thomas, M. Blogg, S. Holgate.** 2007, *Respiratory Medicine* , Vol. 101, pp. 1483–1492.
50. *The use of omalizumab in the treatment of severe allergic asthma: A clinical experience update.* **Stephen Holgate, Roland Buhl, Jean Bousquet, Nicola Smith, Zoya Panahloo, Pablo Jimenez.** 2009, *Respiratory Medicine* , Vol. 103, pp. 1098-1113.
51. *New targets for drug development in asthma.* **Ian M Adcock, Gaetano Caramori, K Fan Chung.** 2008, *Lancet*, Vol. 372, pp. 1073–1087.
52. *Asthma: defining of the persistent adult phenotypes.* **MD, Sally E Wenzel.** 26 de Agosto de 2006, *The Lancet*, Vol. 368, pp. 804–813.
53. *Severe asthma: Lessons from the Severe Asthma Research Program.* **Sally E. Wenzel, MD, and William W. Busse, MD.** 2007, *Journal of Allergy and Clinical Immunology*, Vol. 119, pp. 14-21.
54. *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.* **Dolan CM, Fraher KE, Bleecker ER, et al.** 2004, *Annals of Allergy, Asthma & Immunology*, Vol. 92, pp. 32-39.
55. *Acute severe asthma: Triage, treatment and thereafter.* **Felix Chua, Dilys Lai.** s.l. : Elsevier, 2007, *Current Anaesthesia & Critical Care*, Vol. 18, pp. 61–68.

56. *Defining asthma phenotypes: Focusing the picture.* **Stanley J. Szefler, MD.** 2010, Journal of Allergy and Clinical Immunology, Vol. 126, pp. 939-940.
57. *Acute Severe Asthma.* **Robertson, Colin.** Edinburgo, Reino Unido : s.n., 2005, The Medicine Publishing Company Ltd, pp. 23-25.
58. *Difficult/therapy-resistant asthma - The need for an integrated approach to define clinical phenotypes, evaluate risk factors, understand pathophysiology and find novel therapies.* **ERS Task Force on Difficult/Therapy-Resistant Asthma.** Reino Unido : s.n., 1999, European Respiratory Journal, Vol. 13, pp. 1198-1208.
59. *Mycoplasma in severe asthma.* **Monica Kraft, MD and Qutayba Hamid, MD, PhD.** Montreal, Canada : s.n., May de 2006, Journal of Allergy and Clinical Immunology, Vol. 117, pp. 1197-1198.
60. *Increased atopic sensitization in brittle asthma.* **Miles JF, Cayton RM, Tunnicliffe WS, Ayres JG.** 1995, Clinical & Experimental Allergy, Vol. 25, pp. 1074-1082.
61. *Factors associated with persistent airflow limitation in severe asthma.* **ten Brinke A, Zwinderman AH, Sterk PJ, Rabe KF, Bel EH.** Leiden, Netherlands : s.n., 2001, American Journal of Respiratory and Critical Care Medicine, Vol. 164, pp. 744-748.
62. *On observing patterns of airflow obstruction in chronic asthma.* **M, Turner-Warwick.** 1977, British Journal of Diseases of the Chest, Vol. 71, pp. 73-86.
63. *Predictors of therapy resistant asthma: outcome of a systematic evaluation protocol.* **Heaney LG, Conway E, Kelly C, et al.** 2003, Thorax , Vol. 58, pp. 561-566.

64. *Severe asthma - Images in Allergy and Immunology*. **Susan Foley, MD e Qutayba Hamid, MD, PhD**. 2006, *Journal of Allergy and Clinical Immunology*, Vol. 117, pp. 714-717.
65. *The anti-inflammatory effects of omalizumab confirm the central role of IgE in allergic inflammation*. **Stephen Holgate, MD, Thomas Casale, MD, Sally Wenzel, MD, Jean Bousquet, MD, Yamo Deniz, MD, and Colin Reisner, MD**. March de 2005, *Journal of Allergy and Clinical Immunology*, Vol. 115 (3), pp. 459-465.
66. *Qualitative Analysis of High-Resolution CT Scans in Severe Asthma*. **Sumit Gupta, MBBS, Salman Siddiqui, MBChB e Pranab Haldar, MBChB et al**. 136, 2009, *CHEST*, pp. 1521–1528.
67. *Increased glucocorticoid receptor–b expression, but not decreased histone deacetylase 2 in severe asthma*. **Celine Bergeron, MD, MSc et al**. March de 2006, *Journal of Allergy and Clinical Immunology - Letters to the editor*, Vol. 117 (3).

