



## Asma grave: fatores de risco e desencadeantes

### *Severe asthma: risk factors and triggers*

Nelson A. Rosário Filho\*

#### Resumo

Embora a asma grave acometa uma proporção pequena de pacientes (<10%), seu tratamento representa um desafio para o clínico. Por não alcançar um controle ideal, esta proporção torna-se importante pelo desproporcional consumo de recursos da saúde.

Nesta revisão são abordados os aspectos da classificação da asma, a definição de formas graves, as recomendações para a avaliação de co-morbidades associadas e considerações especiais para crianças.

Uma compreensão mais profunda dos fenótipos imunopatológicos da doença, contribuem para o desenvolvimento de terapêutica biológica imunomoduladora com alvos melhor definidos e com probabilidade de sucesso nestes pacientes.

*Rev. bras. alerg. imunopatol. 2006; 29(3):110-112* asma grave, asma refratária, corticóide, imunomoduladores.

#### Abstract

Even though severe asthma afflicts a small percentage of the asthma population (<10%), its treatment is a challenge to physicians. Because severe asthma remains difficult to attain ideal control, these patients disproportionately consume health care resources related to asthma.

In this review we summarize the classification of asthma, definition of severe asthma, evaluation of associated comorbidities and special considerations for children.

A better understanding of immunopathologic phenotypes of this degree of disease contribute to the development of immunomodulator therapy with well defined targets likely to succeed in severe asthma.

*Rev. bras. alerg. imunopatol. 2006; 29(3):110-112* severe asthma, refractory asthma, corticosteroids, immunomodulators.

#### Introdução

A asma é doença das vias aéreas caracterizada pela secreção aumentada de mediadores químicos e inflamação mediada por linfócito Th2. A classificação da gravidade da asma é fundamental para determinar o tratamento para o paciente. Quando ele já está em tratamento, a classificação da gravidade deve ser baseada em aspectos clínicos, de função pulmonar e no regime de tratamento atual. No grau 4 de asma persistente e grave, os sintomas são contínuos, a atividade física é limitada, sintomas noturnos são frequentes e o volume expiratório forçado no primeiro segundo (VEF1) é menor que 60% com variabilidade de pico de fluxo expiratório (PFE) maior que 30%<sup>1</sup>.

Elementos subjetivos (sintomas) e objetivos (função pulmonar) têm peso igual nesta classificação, embora sintomas se correlacionem pouco com as medidas da função pulmonar. Tanto médicos como pacientes avaliam a gravidade da asma de forma incorreta, o que leva a tratamento insuficiente na maioria das vezes.

Apesar de asma grave representar menos de 10% dos casos de asma, estes pacientes manifestam alta morbidade e são um desafio para sua identificação, caracterização e tratamento. Neste grupo de asmáticos graves há uma parcela que não responde ao tratamento.

Os corticosteróides inalatórios são a primeira linha de tratamento de manutenção da asma persistente, qualquer que seja sua gravidade. Nas formas mais graves os pacientes requerem altas doses de corticosteróide inalatório, em associação a agentes  $\beta_2$  agonista de ação longa, anta-

gonistas dos receptores de leucotrienos e corticosteróide oral intermitente ou contínuo.

Neste extremo do espectro da doença encontram-se os pacientes que não respondem aos corticosteróides, e ao que se agrega alta morbidade, altos custos da doença e risco aumentado de mortalidade.

As recomendações de uma força tarefa para tratar estes pacientes incluem a confirmação do diagnóstico de asma (exclusão de disfunção de cordas vocais, doença pulmonar obstrutiva crônica [DPOC] e outros diagnósticos similares), avaliação de co-morbidades e fatores agravantes (Refluxo gastroesofageano, sinusite) e revisão de aspectos terapêuticos atuais e prévios (doses adequadas, adesão, técnicas de inalação, educação sobre a doença e fármacos)<sup>2-4</sup>.

O progresso em distinguir fenótipos de asma grave veio com informações obtidas da patologia, fisiopatologia e farmacogenética<sup>4</sup>.

O estudo do perfil de células no escarro e no lavado broncoalveolar em asma grave não tem mostrado relação consistente com a refratariedade ao efeito do corticosteróide. Apesar de eosinofilia no escarro ser encontrada em pacientes com asma grave, a frequência e o grau de eosinofilia nas vias aéreas não são diferentes entre formas de gravidades diferentes de asma. A inflamação neutrofílica das vias aéreas está associada à asma grave e resistência aos corticosteróides. Especula-se que os neutrófilos substituam os eosinófilos gradualmente durante o tratamento, uma vez que corticosteróides são menos eficazes em controlar a migração e sobrevivência do neutrófilo<sup>5-7</sup>.

\* Professor Titular do Departamento de Pediatria da Universidade Federal do Paraná. Presidente da Associação Brasileira de Alergia e Imunopatologia

Por outro lado, a inflamação neutrofílica das vias aéreas e a presença de neutrófilos ativados, contribuem para a lesão tecidual própria da asma grave<sup>8,9</sup>.

A definição da *American Thoracic Society* (ATS) baseia-se na combinação de critérios maiores e menores para identificar entre os pacientes com controle inadequado da doença com o tratamento com corticosteróide, aqueles com asma grave. A heterogeneidade na resposta a corticosteróide dentro do grupo com asma grave representa falta de resposta ou desvio na responsividade ao corticosteróide. Diferentes fenótipos de asma grave têm implicações para avaliação do tratamento destes pacientes. A capacidade de identificar estes fenótipos empregando-se métodos não invasivos para talhar o tratamento podem ser importantes no futuro para estes pacientes. Adultos que tiveram o início da doença recente, embora com menor duração têm diminuição semelhante na função pulmonar sugerindo que a duração isoladamente não explica o grau de obstrução das vias aéreas observada nestes indivíduos. O linfócito CD4+ é visto como pivot da inflamação na asma. A desregulação da produção de citocinas por células mononucleares está associada com a supressão reduzida por corticosteróides<sup>10-12</sup>.

### **Consenso para definição de asma grave/refratária (ATS)<sup>13</sup>**

Baseia-se em características maiores e menores:

#### Características maiores:

1. tratamento contínuo ou  $\geq 50\%$  do ano com corticosteróide oral,
2. necessidade de altas doses de corticosteróide inalatório.

#### Características menores:

1. necessidade diária de tratamento adicional de  $\beta_2$  de longa duração, teofilina, antagonista de leucotrienos,
2. uso diário de  $\beta_2$  agonista para alívio de sintomas,
3. obstrução persistente das vias aéreas (VEF < 80% do esperado, variabilidade do PEF > 20%),
4. uma ou mais consultas / ano por crise aguda,
5. três ou mais cursos de corticosteróide oral por ano,
6. acentuação da asma com a redução de  $\leq 25\%$  da dose de corticosteróide oral ou inalatório,
7. episódio de asma quase fatal no passado.

A atenção da ATS foi focada na asma refratária ao tratamento, persistência de obstrução ao fluxo aéreo, exacerbações, e necessidade de corticosteróide oral periódico ou regular ao passo que a *European Respiratory Society* inclui além destes, a valorização da presença de sintomas crônicos e não controlados.

Definir a gravidade da asma, uma doença com diversos padrões clínicos, baseando-se em sintomas persistentes apesar de altas doses de corticosteróide inalatório pode ser problemático. Outro exemplo, é o caso de exacerbações freqüentes e intensas com função pulmonar relativamente normal nos períodos intercrise (*brittle asthma*). Ou seja, a definição de asma grave não pode ser baseada em um único parâmetro.

Deve ser considerado também na avaliação de pacientes com asma de difícil tratamento, a persistência de sintomas, apesar das medidas farmacológicas adequadas, e que estes sintomas sejam devidos à asma e não a outra doença ou co-mordidade associada como agravante. Mecanismos alternativos para a persistência de sintomas têm que ser buscados e outro aspecto é a presença de obstrução fixa ao fluxo aéreo (conseqüência do remodelamento das vias aéreas?), o que obviamente implica em pouca resposta ao tratamento. A obstrução predominante de vias aéreas de

menor calibre ou vias periféricas pode dificultar a ação da medicação inalatória, apesar da distribuição abundante de receptores de corticosteróides e igualmente antileucotrienos<sup>14</sup>.

### **Avaliação do paciente com asma grave.**

Ao ser avaliado inicialmente, o diagnóstico de asma deve ser confirmado e este é um passo crítico. A freqüência e gravidade das crises agudas de asma apesar de um nível de tratamento de controle consistente com o diagnóstico de asma persistente e grave. A freqüência de exacerbações noturnas, a intolerância a exercícios físicos, a caracterização do estado atópico (presença de anticorpos IgE específicos, rinosinusite alérgica) e a interferência com outras atividades diárias são aspectos importantes da avaliação clínica do asmático. Se o paciente não responde à medicação prescrita deve se avaliar a possibilidade de não adesão ao tratamento, receio de efeitos colaterais (corticofobia), mitos em relação à medicação em aerossol, e neste caso, técnica inadequada de utilização de medicação por via inalatória.

A realização de provas de função pulmonar é essencial para avaliar o grau de obstrução, a localização da obstrução, isto é, se preferencialmente em vias maiores ou nas menores, e especialmente o grau de reversibilidade da obstrução, o que indica se a obstrução é fixa em conseqüência da inflamação das vias aéreas. Para isto, não só a resposta a doses adequadas de agentes  $\beta_2$  agonistas, mas um curso de prednisona oral por 15 dias para estabelecer a resposta à corticoterapia e definir o estado de refratariedade do paciente a este tratamento<sup>15</sup>.

Várias condições que causam sintomas respiratórios podem co-existir em asmáticos e levar a um estado de dificuldade de resposta ao tratamento. Diagnósticos alternativos ou associados à asma devem ser lembrados, pois aparecem em avaliações sistemáticas: bronquiectasias, aspergilose broncopulmonar alérgica, infecções crônicas (clamídia, rinosinusite), disfunção de cordas vocais, refluxo gastroesofágico, doenças sistêmicas (vasculites, tireoidopatias), doença obstrutiva pulmonar crônica<sup>16</sup>.

A exposição permanente a fatores alergênicos no ambiente doméstico ou profissional, bem como ao uso concomitante de medicações como agentes  $\beta$ -bloqueadores ou ácido acetil-salicílico podem contribuir para o difícil controle da asma.

Em nosso meio, dois fatores adicionais são importantes: a baixa adesão ao tratamento e nível socioeconômico, dificultando o acesso à medicação e serviços de saúde.

No Brasil, o nível de exposição domiciliar a alérgenos, como Der p 1 e Der f 1, é extremamente elevado especialmente no quarto de dormir, com níveis na maioria dos domicílios acima de 10 mcg/g de poeira. Além disso, alérgenos de barata (*Blattella* e *Periplaneta*) são comuns (até 79% de amostras de poeira) e elevados. A sensibilização a baratas é freqüente (até 55% dos casos) e se associa a formas mais graves de asma em crianças<sup>17</sup>.

### **Considerações especiais para crianças**

Na criança, quanto menor a idade maior a necessidade de se considerar outros diagnósticos como causa dos sintomas. Doenças como fibrose cística, anomalias congênitas cardiovasculares (anéis vasculares), digestivas (fístulas) ou respiratórias, síndromes aspirativas (distúrbios da deglutição, refluxo gastro-esofágico) e deficiências imunológicas devem ser lembradas. Nesta faixa etária as infecções repetidas virais do trato respiratório são muito comuns, especialmente nas crianças institucionalizadas, que freqüentam creches e escolas cada vez mais cedo. As infecções são a principal causa de asma nestas crianças. Nem sempre a alergia a agentes inaláveis é causa de atopia, mas ao contrário do adulto, alergia ao leite de vaca deve ser conside-

rada. Não somente causa, mas doença mais grave. Crianças com a duração mais longa da doença têm o maior declínio da função pulmonar. Em coorte de crianças com acompanhamento longitudinal na Austrália, um dos fatores preditivos para obstrução grave das vias aéreas em adulto, foi valores baixos de VEF1 quando criança. Dados que indicam que crianças com redução da função pulmonar e doença de longa duração são as que progridem com asma grave na infância ou como adultos<sup>3</sup>.

### Referências

1. Global Strategy for Asthma Management and Prevention. Updated 2004.
2. Moore WC, Peters SP. Severe asthma an overview. *J Allergy Clin Immunol* 2006; 117:487-94.
3. Wenzel S, Szefler SJ. Managing severe asthma. *J Allergy Clin Immunol* 2006; 117:508-11
4. Bateman ED. Severity and Control of severe asthma. *J Allergy Clin Immunol* 2006; 117:519-21
5. Stoloff SW, Boushey HA. Severity, control, and responsiveness in asthma. *J Allergy Clin Immunol*. 2006; 117:544-548
6. Moore WC, Peters SP. Severe asthma: an overview. *J Allergy Clin Immunol*. 2006;117:487-494
7. Gibson PG, Simpson JL. The European Network for Understanding the Mechanism of severe asthma study. *Eur Respir J* 2004; 23:492-5
8. Simpson JL, Scott RJ, Boyle MJ, Gibson PG. Differential Proteolytic enzyme activity in eosinophilia and neutrophilia asthma. *Am J Respir Crit Care Med* 2005; 172:159-65.
9. Stoloff SW, Boushey HA. Severity, control and responsiveness in asthma. *J Allergy Clin Immunol* 2006; 117:544-8.
10. Holgate ST, Holloway J, Wilson S, Howath PH, Haitchi HM, Babu S, et al. Understanding the pathophysiology of severe asthma to generate new therapeutic opportunities. *J Allergy Clin Immunol*. 2006; 117:496-506.
11. Foley S, Hamid Q. Severe asthma. *J Allergy Clin Immunol*. 2006; 117:714-717.
12. Ito K, Chung KF, Adcock IM. Update on glucocorticoid action and resistance. *J Allergy Clin Immunol*. 2006; 117:522-543.
13. ATS Workshop- Proceedings of the workshop on refractory asthma *Am J Respir Crit Care Med* 2000; 163:2341-2351
14. Heaney LG. Severe asthma treatment: need for characterizing patients. *Lancet* 2005; 365:974-976
15. Colice GL, Stampono P, Leung DY, Szefler SJ. Oral corticosteroids in poorly controlled asthma. *J Allergy Clin Immunol* 2005; 115:200-201.
16. Robinson DS, Campbell DA, Durham SR for the Asthma and Allergy Research Group of the National Heart and Lung Institute. Systematic assessment of difficult to treat asthma. *Eur Respir J* 2003;22:478-483
17. Rosário NA, Faria L, Riedi CA, Zulato AS. Sensibilização a baratas em crianças asmáticas: relação com a gravidade da doença. *Rev bras. alerg. imunopatol.* 1999;22:151-155

### Correspondência

Dr. Nelson A. Rosário Filho.  
Rua Júlia Wanderley, 657  
80430-030 - Curitiba - PR  
E-mail: nelsonrosario@ufpr.br