



## Asma grave: definição

### *Severe asthma: definition*

João A Fonseca<sup>1</sup>, Cármen Botelho<sup>2</sup>

#### Resumo

Recentemente a asma grave tem sido alvo de grande atenção. No entanto, o estudo dos doentes, que apesar do tratamento intenso, continuam a ter maus resultados clínicos, só se diferenciou nos últimos anos. Como em qualquer tema, a definição dos conceitos, a terminologia e o enquadramento, são passos basilares do conhecimento que, no caso da asma grave, só agora começam a ser consensuais e fundamentados. Apesar de serem uma minoria, os doentes com asma grave têm um grande impacto da doença no seu dia-a-dia, sendo responsáveis pela maioria das hospitalizações, idas a serviços de urgência e absenteísmo por asma. Assim se compreende a atenção crescente sobre este grupo de doentes que, são afinal aqueles que mais podem necessitar e se beneficiar de acompanhamento e intervenções terapêuticas especializadas. Neste texto, são sumarizadas as diferentes interpretações que vêm sendo dadas ao conceito de asma grave, chamando-se a atenção para a distinção entre gravidade e controle de asma assim como entre asma grave e asma de difícil controle. São ainda feitas algumas considerações sobre a avaliação destes doentes, pois a sua identificação e caracterização é necessária para a própria definição desta síndrome.

Rev. bras. alerg. imunopatol. 2006; 29(2):70-76 asma, asma de difícil controle, asma grave, morbimortalidade

#### Abstract

Recently severe asthma has been the focus of great attention. Notwithstanding the intensive studies on patients with severe asthma, the outcomes of treatment are still poor in some of them. As in every matter, concept definition, terminology and classification are important steps of knowledge that, regarding to asthma, are reaching consensus and grounding only now. Although patients with severe asthma are a small population, the disease has a high impact on their daily lives, accounting for the high number of hospitalizations, visits to emergency room, and absence from work/school. Therefore, the increased attention to those patients that would benefit from follow-up and specific therapeutic approaches is warranted. This paper summarizes the different concepts of severe asthma featured recently, drawing attention to the differences between asthma severity and asthma control, as well as difficult-to-treat asthma. How to assess and characterize these patients aiming the proper treatment is also referred to.

Rev. bras. alerg. imunopatol. 2006; 29(2):70-76 asthma difficult to treat asthma, severe asthma, morbimortality

#### Introdução

Desde meados da década de 90, com a ênfase colocada no tratamento antiinflamatório com corticosteróides inalados e posteriormente na sua associação com outras terapêuticas de controle, pode se observar a melhora dos resultados clínicos da maioria dos doentes com asma. Em paralelo, tem se tornado evidente que um pequeno grupo de doentes com asma, apesar de acompanhamento especializado e tratamento contínuo adequado, continua a ter sintomas persistentes, alterações da função pulmonar e exacerbações frequentes<sup>1</sup>.

Várias definições de asma grave têm sido propostas englobando habitualmente a utilização de altas doses de corticosteróides e diferentes níveis de sintomas, função pulmonar e exacerbações<sup>2-10</sup>. Estas definições são à frente detalhadas e estão sumarizadas no quadro 1.

A asma atinge proporção significativa de pessoas nos países desenvolvidos, no entanto a maioria tem uma doença intermitente ou leve com pouco impacto na sua vida cotidiana. Esta grande percentagem de pessoas com asma será cada vez melhor controlada com os tratamentos disponíveis, tendo em conta os esforços que têm sido desenvolvidos na divulgação de guias de tratamento junto aos médicos de cuidados primários, pediatras e outros não es-

pecializados em asma. Aqui interessam mais os desafios que se colocarão no futuro próximo na redução da morbidade e dos custos associados à asma mais grave, tendo os esforços da melhoria dos cuidados para estes doentes, um grande potencial de redução de morbidade<sup>1</sup>.

Apesar da ausência de estudos específicos, tem sido estimado<sup>11</sup> que cerca de 10% dos doentes com asma têm sintomas e limitações importantes, exacerbações frequentes ou redução persistente da função respiratória. Estes doentes, apesar de intensamente tratados, são responsáveis pela maioria dos cuidados não programados por asma, internamentos e absenteísmo. Assim se compreende que esta pequena percentagem de doentes seja responsável por grande parte dos custos associados à asma<sup>12</sup>. De fato, os custos diretos relacionados com asma grave são cerca de oito vezes superiores aos da asma intermitente e mesmo duas vezes superiores aos da asma moderada<sup>13</sup>.

#### **Gravidade versus controle**

Para se definir asma grave, é útil fazer previamente a distinção entre os conceitos de gravidade e de controle da asma<sup>14,17-21</sup>. Só em 1996, Cockcroft e Swystun, alertaram para a necessidade de distinção destes dois conceitos que ainda se confundem, por exemplo, nas guias do GINA<sup>14</sup>.

1. Médico Assistente do Serviço de Imunoalergologia do Hospital de S. João e Assistente de Bioestatística e Informática Médica da Faculdade de Medicina da Universidade do Porto - Portugal

2. Interna do Serviço de Imunoalergologia do Hospital de S. João - Porto - Portugal

**Quadro 1** – Apresentação sumária dos parâmetros utilizados nas principais definições de asma grave.

	ATS * 2	SEPAR ** 3	TENOR 4	ERS 5	BTS 6 & CODAC-UK 7	GINA 8	Canadá ACR 9	ENFUMOSA 10
<b>Medicação de controle de asma</b>	> 1260µg/dia de BCT ou equivalente	> 1200µg/dia de BUD ou equivalente + terapêutica adicional	≥ 3 fármacos para controle da asma; 1260µg/dia de BCT ou equivalente	>2000 µg/dia de BCT ou equivalente	>2000 µg/dia de BCT ou equivalente + agonistas β2 de longa ação	>1000 µg/dia de BCT ou equivalente + agonista β2 de longa ação ± terapêutica adicional	>2000µ/dia de BCT ou equivalente + terapêutica adicional (incluindo CCT oral)	≥ 1200 µg/dia de BUD ou equivalente ou CCT orais
<b>Corticosteróides orais</b>	Contínuo (ou quase) ou ≥3 cursos/ano	≥ 6 meses ou ≥ 3 cursos /ano	≥ 5 mg/dia de prednisolona ou ≥2 cursos/ano	NU	NU	-	-	-
<b>Medicação de alívio rápido</b>	Diária ou quase	Diária	NU	Contínua	NU	NU	Cada 2-4 horas	NU
<b>Utilização de serviços de saúde</b>	≥ 1 visitas não programadas/ ano	≥ 1 visitas não programadas/ ano	≥2 visitas não programadas/ano	NU	NU	NU	Admissão hospitalar recente	NU
<b>Função respiratória</b>	VEF1 < 80% ou variabilidade diurna do PFE >20%	VEF1 <80% ou variabilidade do PFE >20%	NU	NU	NU	VEF1 ou PFE ≤60%, Variabilidade PFE ou VEF1>30%	VEF1 ou PFE <60%	NU
<b>Eventos graves</b>	Episódio quase fatal no passado	Episódio quase fatal no passado	NU	NU	NU	NU	Episódio quase fatal no passado	NU
<b>Sintomas diurnos</b>	NU	NU	NU	NU	Persistentes apesar de tratamento	Sintomas diários	NU	NU
<b>Sintomas noturnos</b>	NU	NU	NU	NU	NU	Frequentes	Frequentes	NU
<b>Limitação de atividades</b>	NU	NU	NU	NU	NU	Limitação atividade física	Limitação atividade física	NU
<b>Exacerbações</b>	NU	NU	NU	NU	NU	Frequentes	NU	≥1 /ano com necessidade de cct oral ***
<b>Outros</b>	Deterioração após ≤25% da dose de CCT oral ou inalado	Rápida deterioração da função pulmonar						

\*Para definição de asma refratária são necessários um ou dois critérios maiores e pelo menos dois critérios menores; \*\*Necessários dois critérios maiores ou um maior e dois menores; \*\*\*Exacerbação definida como início de curso de corticosteróide oral nos doentes com utilização regular de corticosteróides inalados ou aumento temporário significativo na dose de corticosteróide oral, em doentes em uso de corticosteróide oral regular; NU – não utilizado; BCT – beclometasona; BUD – budesonida; CCT – corticosteróides; Números em sobrescrito indicam as referências bibliográficas. ATS – American Thoracic Society; SEPAR - Sociedad Española de Neumología y Cirurgia Torácica; ERS – European Respiratory Society; BTS – British Thoracic Society; CODAK-UK - Consensus on Difficult Asthma Consortium UK; Canada ACR – Canada Asthma Consensus Report; ENFUMOSA – European Network For Understanding Mechanisms Of Severe Asthma; TENOR - The Epidemiology and Natural History of asthma: Outcomes and Treatment Regimens.

A gravidade é uma característica intrínseca de uma doença enquanto que o controle é definido como a forma como as manifestações de uma doença são minimizadas<sup>14,19</sup> ou pela quantidade mínima de medicação necessária para se atingir uma determinada frequência de sintomas<sup>19</sup>.

O conceito de controle caracteristicamente relaciona-se a um estado transitório da asma, tem variações em dias a semanas e é definido principalmente do ponto de vista clínico. Assim o nível de sintomas é melhorado quando o tratamento padrão é utilizado adequadamente. Em contraponto, a gravidade não sendo estática (ao contrário do que frequentemente assumimos) tem variações ao longo de meses. Para além das características clínicas, a gravidade é definida patológica e funcionalmente, estando também relacionada ao nível de medicação necessária para manter um baixo nível de sintomas (asma controlada). Assim, na asma grave não há resposta ao tratamento habitual, permanecendo mal controlada apesar de intensamente tratada.

A gravidade de uma doença é considerada como uma propriedade da mesma, refletindo o grau de alteração fisiopatológica subjacente. No caso da asma, pode ser avaliada pelo grau de obstrução das vias aéreas, sintomas do doente ou quantidade de  $\beta_2$  agonista empregado como terapêutica de alívio. O pico de fluxo expiratório (PFE) e o volume expiratório forçado em um segundo (VEF1) são duas medidas que, na prática clínica, são utilizadas frequentemente para definir o seu grau de gravidade.

De modo a avaliar o controle da doença podemos utilizar o número de exacerbações com necessidade de corticosteróides orais ou o grau de intensidade dos sintomas crônicos avaliados pelos registros seriados de PFE matinais de forma a documentar a obstrução das vias aéreas e a sua variabilidade em um mesmo dia.

Assim, a doença grave não é sinônimo de controle inadequado, no entanto, a distinção entre gravidade e controle é dificultada pela falta de resposta ao tratamento, poder servir como um elemento para definir a sua gravidade<sup>15</sup>. A resposta ao tratamento refere-se também, ao modo como há uma reação positiva/favorável a uma dada intervenção, isto é, facilidade com que se atinge o controle adequado da doença com determinada terapêutica<sup>16</sup>.

Existem muitos entraves para o estabelecimento de um algoritmo de diagnóstico e avaliação da gravidade de asma<sup>20</sup>. Muitas das guias mais recentes consideram a gravidade da asma como sendo estática. Tal como já referido, a gravidade é um processo dinâmico, como foi demonstrado por Calhoun et al<sup>22</sup>. Estes autores verificaram que a gravidade da asma varia ao longo do tempo e que não pode ser determinada por avaliações pontuais de medidas de função pulmonar ou controle de sintomas. Do mesmo modo, a análise retrospectiva de mortes relacionadas à asma, em indivíduos com menos de vinte anos de idade, mostrou que num total de 51 mortes, 33% ocorreram em indivíduos com asma leve e não em "asmáticos de alto risco"<sup>23</sup>. Ambos os estudos subestimaram o grande potencial de labilidade do controle da asma.

Um outro impedimento na definição de gravidade da asma é o fato de os sintomas não se correlacionarem com a classificação de gravidade<sup>24</sup>. Este aspecto torna-se mais relevante num subgrupo de doentes com baixa percepção dos seus sintomas<sup>25</sup>. Nestes doentes tornam-se fundamentais as medidas de função pulmonar (quadro 4).

Assim, recentemente, o documento conjunto da Academia e do Colégio Americano de Alergia, Asma e Imunologia<sup>21</sup>, salientou a necessidade de separar estes dois conceitos. Nesse documento é recomendado que o médico em cada consulta defina o nível de controle, independentemente da medicação efetuada anteriormente, desta forma ficaria, de fato, mais facilitado o foco nos objetivos de tratamento da asma definidos pelas guias internacionais de

tratamento.

### **Asma Grave versus Asma de difícil controle**

Os vários grupos que, nos últimos anos, se têm dedicado ao estudo dos doentes com asma com piores resultados clínicos (quadro 1) têm tido por base ou a designação de asma grave ou a de asma de difícil controle. Estes dois conceitos, que partem ambos de má resposta ao tratamento, têm diferenças claras em termos de abrangência e de prioridades de investigação. Enquanto o conceito de asma grave está relacionado às características intrínsecas da doença, o conceito de asma de difícil controle engloba também fatores, que não sendo diretamente relacionados à asma, contribuem para os maus resultados obtidos. Assim, o conceito de asma de difícil controle preocupa-se mais diretamente com os cuidados de saúde, com a prática clínica "na vida real" e abrange situações clínicas como a existência de doenças concomitantes, a má aderência à terapêutica, a inacessibilidade a cuidados de saúde ou a contribuição de fatores psicológicos.

A asma grave poderá ser entendida como um grupo de síndromes dentro da asma difícil, estando a asma grave mais relacionada às alterações fisiopatológicas dos doentes cuja má resposta à terapêutica dependerá, fundamentalmente, das características da própria asma. A seguir descrevem-se algumas das diferentes definições de asma grave e de difícil controle.

Um grupo de trabalho da ATS<sup>2</sup>, sugeriu uma definição específica e abrangente de asma grave, também designada refratária. Os pacientes com asma grave caracterizam um subgrupo que permanece sintomático (sintomas persistentes, agudizações frequentes e obstrução persistente das vias aéreas) apesar de medicação em altas doses ou que necessita de medicação em doses elevadas para atingirem controle. Esta definição pressupõe que os fatores associados à asma foram excluídos, que os fatores de agravamento foram tratados e que existe uma boa adesão à terapêutica. Se estas condições forem cumpridas e o doente apresentar um ou dois critérios maiores e pelo menos dois critérios menores dos que estão indicados no quadro 2, ele deve ser classificado como tendo asma grave.

A Sociedade Espanhola de Pneumologia (SEPAR) publicou também um documento com orientações relativas à asma grave apoiado nos critérios da ATS<sup>3</sup>.

Segundo o GINA<sup>8</sup> asma persistente grave é definida pela presença de pelo menos um dos seguintes indicadores: sintomas diários, exacerbações frequentes, sintomas frequentes de asma noturna (várias vezes por semana), limitação nas atividades físicas, VEF1 ou PFE  $\leq$  a 60% do previsto ou variabilidade do PFE ou VEF1  $>$  30%. Estes indicadores foram definidos para os doentes sem tratamento.

A terapêutica farmacológica da asma persistente grave foi definida como corticoterapia inalada ( $>$ 1000  $\mu$ g/dia de beclometasona ou equivalente) e um  $\beta_2$ agonista de longa ação e, se necessário, um ou mais dos seguintes: teofilina de liberação prolongada, antagonista dos leucotrienos, agonista  $\beta_2$  oral de longa ação, corticosteróide oral. O nível de tratamento prescrito ao doente também pode identificar o com asma grave. Um doente também será classificado como grave se tratado em níveis inferiores de tratamento de asma grave, mas mantém sintomas.

Assim, pela classificação do GINA<sup>8</sup>, ainda em utilização quer o nível de impacto da asma, quer o nível de tratamento quer associações de ambos podem identificar doentes com asma grave. Trata-se de um sistema confuso e cujos parâmetros são frequentemente imprecisos, diminuindo a sua utilidade.

A *European Respiratory Task Force on difficult/therapy-resistant asthma* define asma difícil/resistente à terapêutica<sup>5</sup> a não controlada considerando-se sintomas, exacerbações, obstrução persistente/variável das vias aéreas, ne-

cessidade contínua de  $\beta$ 2agonistas de curta ação, apesar de corticoterapia inalada em doses elevadas ( $> 2000 \mu\text{g}$  de beclometasona ou equivalente em adultos ou  $> 800 \mu\text{g}/\text{dia}$  de beclometasona ou equivalente em crianças).

O estudo ENFUMOSA<sup>10</sup>, transversal, multicêntrico admite para definir asma grave pelo menos uma exacerbação de asma, no último ano, apesar de tratamento com  $\geq 1200 \mu\text{g}/\text{dia}$  de budesonida ou beclometasona ou doses equivalentes de outros corticosteróides inalados ou orais. Exacerbação foi definida como início de curso de corticoterapia oral nos doentes com utilização regular de corticosteróides

inalados ou aumento temporário significativo na dose de corticosteróide oral, em doentes em uso de corticoterapia oral regular.

O estudo TENOR<sup>4</sup>, prospectivo, observacional e multicêntrico, empregou como critérios para definir asma grave/difícil a grande utilização de Serviços de Saúde por parte dos doentes no último ano (quadro 1) e medicação em altas doses ( $\geq 3$  fármacos para controle da asma, corticosteróides inalados em altas doses -  $> 1260 \mu\text{g}/\text{dia}$  de beclometasona ou equivalente;  $\geq 5 \text{ mg}/\text{dia}$  de prednisona oral) para controle dos sintomas.

**Quadro 2 – Definição de asma grave segundo a American Thoracic Society<sup>2</sup>**

<b>Crítérios Maiores</b>
1) Tratamento contínuo (ou quase) com corticosteróides orais
2) Necessidade de tratamento com corticosteróides inalados em altas doses ( $> 1260 \mu\text{g}/\text{dia}$ de beclometasona ou equivalente)
<b>Crítérios Menores</b>
1) Necessidade de tratamento diário com medicação controladora de sintomas juntamente com corticosteróides inalados (ex: $\beta$ 2 agonistas de longa ação, teofilina ou antagonistas dos leucotrienos)
2) Necessidade de utilização de $\beta$ 2 agonistas de curta ação, diariamente (ou quase), para controle dos sintomas
3) Obstrução persistente das vias aéreas (VEF1 $< 80\%$ previsto; variabilidade diurna do PFE $> 20\%$ )
4) Uma ou mais visitas não programadas (emergência) por ano devido a asma
5) Três ou mais "cursos" de corticosteróides oral/ano
6) Deterioração após redução de $\leq 25\%$ da dose de corticosteróide oral ou inalado
7) Evento quase fatal, devido a asma, no passado

Outros conceitos relacionados à asma grave merecem comentários. a) Asma lábil (*Brittle asthma*) conceito pouco usado refere-se aos doentes com asma de difícil controle que têm episódios recorrentes graves de broncoespasmo, de início rápido (minutos-horas), a qualquer hora do dia e sem fator desencadeante identificável<sup>26</sup>. b) Asma de alto risco e episódios quase fatais: é definido como incidente com necessidade temporária de intubação e ventilação mecânica devido à deterioração clínica e agravamento da acidose respiratória<sup>27</sup>. Apesar de não serem só os doentes com doença grave a terem agudizações graves e (quase) fatais, estes episódios são mais prováveis neles. O GINA<sup>8</sup> definiu como doentes de alto risco de morte relacionada com asma aqueles com: 1) história de episódio quase fatal de asma com necessidade de intubação e ventilação mecânica; 2) hospitalização ou ida ao Serviço de Urgência, devido a asma, no último ano; 3) corticoterapia oral atual ou suspensa recentemente; 4) não utilização de terapêutica com corticosteróides inalados; 5) utilização excessiva de  $\beta$ 2 agonistas de curta duração; 6) história de doença psiquiátrica ou problemas psicossociais, incluindo utilização de sedativos; 7) não adesão à terapêutica; c) Asma resistente à terapêutica: a resistência aos corticosteróides é uma área de intenso estudo. De forma muito breve, os doentes com asma corticorresistente têm melhora da obstrução brônquica com terapêutica broncodilatadora com  $\beta$ 2 agonistas, mas não após curso de corticosteróide oral (40mg/dia de prednisona durante duas semanas). Alguns doentes com asma difícil apenas respondem a doses mais elevadas do que as esperadas (corticoddependência), mas não cumprem aqueles critérios de resistência aos corticosteróides.

#### **Identificação e caracterização da asma grave**

A definição de asma grave tem como uma das funções principais permitir a identificação e melhor caracterização

destes doentes. Esta avaliação incluirá a confirmação do diagnóstico de asma, a avaliação de fatores associados a difícil controle e finalmente à caracterização do tipo de asma grave (fenótipo)<sup>28</sup>.

#### **Diagnóstico diferencial e fatores associados à asma de difícil controle**

É importante fazer-se a distinção entre os fatores predisponentes e etiológicos de asma e os fatores que, num doente com o diagnóstico prévio de asma, contribuem para a sua gravidade. No entanto, alguns fatores podem ser, simultaneamente, causa e consequência de asma de difícil controle. Além disso, em alguns casos, serão motivo de diagnóstico errado de asma e em outros estarem presentes em associação, juntamente com a asma, dificultando o seu tratamento. No quadro 3 apresentam-se algumas situações clínicas que podem ser motivo de erro diagnóstico de asma grave, assim como doenças concomitantes que contribuam para a gravidade da asma ou fatores que tornam difícil o controle da asma.

Estudo recente<sup>29</sup> mostrou que, doentes com asma de difícil controle e exacerbações frequentes tinham invariavelmente outros fatores associados além da própria asma, tais como: disfunção psicológica (Odds Ratio (OR) 10,8), infecções respiratórias recorrentes (OR 6,9), refluxo gastro-esofágico (OR 4,9), rinossinusite (OR 3,7) ou síndrome da apnéia obstrutiva do sono (OR 3,7). Assim, a identificação e o tratamento destes fatores será útil para melhorar os resultados clínicos da própria asma.

#### **Fenótipos**

As diferenças entre a asma grave e não grave não são apenas na resposta à terapêutica, mas também fisiopatológicas, funcionais e clínicas<sup>30</sup>. Atualmente se discute se a asma grave é uma outra doença, um conjunto de diferentes síndromes, ou fenótipos de asma ou apenas uma com-

plicação ou fase da asma mais leve<sup>1</sup>. Existem cada vez mais indicações sobre a existência de heterogeneidade nos doentes com asma grave o que motivou definir alguns fenótipos (recentemente sumariados por Moore<sup>31</sup>). É mesmo provável, que com os estudos prospectivos em curso na Europa e nos Estados Unidos da América, mais fenótipos venham a ser descritos.

**Quadro 3** – Doenças e situações clínicas que devem ser consideradas na identificação de doentes com asma grave ou de difícil controle.

	Diagnósticos diferenciais	Fatores associados
Bronquiectasias	x	x
Disfunção das cordas vocais	x	x
Hiperventilação	x	x
Insuficiência cardíaca congestiva	x	x
Refluxo gastro-esofágico	x	x
DPOC	x	?
Aspergilose broncopulmonar alérgica	x	
Aspiração de corpo estranho	x	
Aspiração freqüente	x	
Bronquiolite obliterante	x	
Doenças do interstício pulmonar	x	
Fibrose cística	x	
Síndrome Churg-Strauss	x	
Traqueobronquiomalácia	x	
Tumores das vias aéreas centrais	x	
Acesso difícil a cuidados médicos		x
Exposição a alergênicos <i>indoor/outdoor</i>		x
Exposição ocupacional		x
Fatores genéticos		x
Fatores psicossociais e emocionais		x
Fármacos ( $\beta$ -bloqueadores, AINE, IECA)		x
Hipertireoidismo		x
Infeções respiratórias virais e bacterianas		x
Influências hormonais		x
Má adesão à terapêutica		x
Obesidade		x
Doença obstrutiva do sono		x
Rinossinusite		x
Tabaco		x
Terapêutica inadequada		x

Estes fenótipos têm sido caracterizados<sup>32-39</sup> pela presença ou ausência de eosinófilos nos brônquios, pela obstrução persistente das vias aéreas, pela freqüência elevada de

exacerbações ou variabilidade da doença e pela resistência aos corticosteróides. A descrição das suas características não cabe no âmbito deste texto, mas à medida que o seu conhecimento aumenta serão provavelmente de grande importância no diagnóstico de asma grave, identificando subtipos com necessidades de monitorização e tratamento diversos.

#### **Meios diagnósticos para a avaliação de doentes com asma grave/difícil controle**

Tendo-se em conta o anteriormente mencionado facilmente se depreende que, para a adequada identificação e caracterização de doentes com asma grave, pode ser necessário um grande número de testes e meios complementares de diagnóstico (quadro 4). Alguns desses testes estarão disponíveis na atenção primária, outros em todas as consultas de especialidade, enquanto outros ainda requerem meios e experiência que apenas existem em centros especializados<sup>40</sup>.

A avaliação da asma grave não é o tema central deste texto, no entanto, salientam-se alguns pontos, por vezes menos focados, que se relacionam com características da asma grave mais difíceis de avaliar clinicamente. De fato, há hoje evidências que a avaliação exclusivamente clínica do estado e evolução da asma têm limitações importantes. Junniper observou recentemente que a avaliação clínica isolada tende a supervalorizar a melhora e a subvalorizar os agravamentos da asma<sup>41</sup>. Também Osborne et al, notaram a falta de correlação entre a gravidade avaliada pelo médico e a medição padronizada dos sintomas de asma<sup>42</sup>. Isto mesmo foi muito recentemente salientado no documento conjunto da Academia e Colégio de Alergia, Asma e Imunologia já anteriormente referido<sup>21</sup>. A utilização de medidas objetivas, como a espirometria e de instrumentos validados de autoavaliação pelo paciente, do estado da asma, como a qualidade de vida, são cada vez mais aceites como necessários à avaliação da asma grave. A própria multi-dimensionalidade da asma obriga a uma avaliação abrangente<sup>17,43</sup>. Assim, medidas validadas de avaliação da qualidade de vida, fornecem informação complementar à entrevista clínica, podendo mesmo ajudar a identificar doentes com asma mais grave<sup>44</sup>. Também a medição estandardizada da utilização não programada de recursos de saúde decorrentes da asma, tem sido defendida como necessária para a identificação do doente com asma grave ou difícil<sup>4,10</sup> e, recentemente, o grupo de consenso para a asma difícil do Reino Unido<sup>7</sup> considerou como indispensáveis o afastamento de fatores de exposição ocupacional e psicológicos no doente com asma de difícil controle.

Por outro lado, a variabilidade da asma grave, quer enquanto síndrome quer, no mesmo doente, ao longo do tempo justificará a utilidade do registro de sintomas e de parâmetros de função respiratória entre visitas médicas. Estes meios de monitorização da doença há muito são recomendados, mas problemas de confiabilidade dos dados e na sua implementação na prática clínica têm impedido a sua utilização freqüente, no entanto, nos últimos anos têm ocorrido avanços na monitorização da asma sendo previsível que terão mais desenvolvimentos nos próximos anos<sup>45-51</sup>. A crescente disponibilidade de instrumentos eletrónicos de monitorização de parâmetros respiratórios<sup>45</sup>, poderá contribuir para a avaliação e monitorização dos doentes com asma grave, principalmente os que têm má percepção de sintomas ou asma lábil. Por outro lado, a utilização de tecnologias de comunicação poderá, no futuro, complementar a avaliação dos doentes<sup>46,47</sup>, parecendo mesmo promissora na melhora dos resultados clínicos<sup>48</sup>. Finalmente, a utilização de biomarcadores da inflamação como parâmetro orientador (exclusivo ou não) da quantidade de terapêutica a utilizar, começa a ter evidência que suporta o seu interesse teórico<sup>49-51</sup>.

**Quadro 4** – Exames utilizados na identificação e avaliação de doentes com asma grave<sup>7,40</sup>

Avaliação alergológica (testes cutâneos puntura, Ig E total e específicas)
Avaliação das exposições ocupacional e ambiental
Avaliação da qualidade de vida
Provas de função respiratória (espirometria com prova de broncodilatação)
Variabilidade do PFE (monitorização eletrônica de parâmetros funcionais respiratórios)
Registro de sintomas e da utilização de $\beta 2$ agonistas como terapêutica de alívio
Verificação da utilização correta de inaladores
Hemograma, função tireóidea
Radiografia de tórax
Tomografia computadorizada de tórax e/ou seios paranasais
Triagem de problemas psiquiátricos (por questionário ou entrevista clínica)
Pletismografia
Prova de metacolina
Contagem eosinófilos no escarro induzido
Medição da fração de óxido nítrico exalado (FENO)
Avaliação de resposta a corticosteróides sistêmicos (avaliação seriada da função pulmonar)
Exame ORL (laringoscopia)
Testes de provocação de hiperventilação (com $P_{ET}CO_2$ )
Avaliação da aderência à terapêutica (incluindo utilização de medição de cortisol urinário)
pHmetria de 24 horas
Exame contrastado do trato digestivo superior
Imunoglobulinas séricas e subclasses de IgG
Prova do suor e, se indicado, mutações CFTR
Broncofibroscopia (com biópsia e Lavado broncoalveolar se necessário)
Testes de função ciliar
Provocação alérgica
Provocação oral/nasal com ácido acetilsalicílico
Avaliação da absorção de corticosteróides
Análise de condensados de ar exalado
Prova de exercício
Densitometria óssea, observação oftalmológica e avaliação de outros efeitos laterais de CCT

Outro problema importante é a identificação de situações da maior relevância na asma grave, cujos meios atuais de diagnóstico são pouco eficazes ou de difícil

acesso. São exemplos a disfunção das cordas vocais, a síndrome de hiperventilação, ou a triagem de problemas psiquiátricos que necessitam de melhor caracterização e do desenvolvimento de melhores testes.

Assim, a entrevista clínica continua a ser o elemento central e orientador da avaliação e elemento integrador de diferentes fontes de informação. Ela é capaz de minimizar as insuficiências dos meios complementares de diagnóstico quando realizada por médicos bem treinados e com experiência.

## Conclusões

A definição de asma grave ou asma de difícil controle é fundamental para o estudo e identificação dos doentes com maior morbimortalidade por asma e que não respondem suficientemente aos tratamentos habituais. Os estudos atuais em curso contribuirão para melhorar a identificação e caracterização destes doentes. Os cuidados especializados têm responsabilidades particulares no diagnóstico, acompanhamento e tratamento destes doentes, devendo desenvolver capacidades nesta área que está, atualmente, em pleno desenvolvimento.

## Referências

1. Wenzel SE. A different disease, many diseases or mild asthma gone bad? Challenges of severe asthma. *Eur Respir J.* 2003; 22: 397-398.
2. Proceedings of the ATS Workshop on Refractory Asthma. Current understanding, recommendations and unanswered questions. *Am J Respir Crit Care Med.* 2000; 162:2341-2351.
3. Área de Asma SEPAR. Normativa para el asma de control difícil. *Arch Bronconeumol.* 2005; 41: 513-523.
4. Dolan CM, Fraher KE, Bleeker ER, Borish L, Chipps B, Hayden ML, et al. TENOR Study Group: Design and baseline characteristics of The Epidemiology and Natural History of asthma: Outcomes and Treatment Regimens (TENOR) study: a large cohort of patients with severe or difficult-to-treat asthma. *Ann Allergy Asthma Immunol* 2004; 92: 32-39.
5. ERS Task Force. Difficult/therapy-resistant asthma. The need for an integrated approach to define clinical phenotypes, evaluate risk factors, understand pathophysiology and find novel therapies. *Eur Respir J.* 1999; 13: 1198-1208.
6. British guideline on the management of asthma. *Thorax* 2003; 58 (Suppl 1):1-94
7. Prys-Picard CO, Campbell SM, Ayres JG, Miles JF, Niven RM, for the Consensus on Difficult Asthma Consortium UK (CODAC-UK). *Respir Med* 2005; Nov 19; [Epub, in press].
8. Global Initiative for Asthma. Global Strategy for Asthma Management and Prevention NHLBI/WHO Workshop Report. 2002. Disponível em: <http://www.ginasthma.com>
9. Canadian Asthma Consensus Report 1999. Disponível em: <http://www.astmaguidelines.com/home.html>
10. The ENFUMOSA Study Group. The ENFUMOSA cross-sectional European Multicentre study of the clinical phenotype of chronic severe asthma. *Eur Respir J.* 2003; 22:470-477.
11. Moore WC, Peters SP. Severe asthma: an overview. *J Allergy Clin Immunol.* 2006; 117: 487-494.
12. Fonseca JA. Custos da doença alérgica. *Rev. Port. Imunoalergol.* 2003; 11: 268-283.
13. Godard P, Chanez P, Siraudin L, Nicoloyannis N, Duru G. Costs of asthma are correlated with severity: a 1-yr prospective study. *Eur Respir J.* 2002; 19: 61-67
14. Cockcroft DW, Swystun VA. Asthma control versus severity. *J Allergy Clin Immunol.* 1996; 98:1016-1018.
15. Bateman ED. Severity and control of severe asthma. *J Allergy Clin Immunol.* 2006; 117: 519-521
16. Stoloff SW, Boushey HA. Severity, control and responsiveness in asthma. *J Allergy Clin Immunol.* 2006; 117: 544-548.
17. Schatz M, Mosen D, Apter AJ, Zeiger RS, Vollmer WM, Stibolt TB et al. Relationships among quality of life, severity, and control measures in asthma: an evaluation using factor analysis. *J Allergy Clin Immunol.* 2005; 115: 1049-1055.
18. Fuhlbrigge AL. Asthma severity and control: symptoms, pulmonary function, and inflammatory markers. *Curr Opin Pulm Med.* 2004; 10: 1-8.

19. Vollmer WM. Assessment of asthma control and severity. *Ann Allergy Asthma Immunol.* 2004; 93: 409-414.
20. Oppenheimer JJ, Li J. Attaining Asthma Control. *Curr Opin Allergy Clin Immunol.* 2006; 6: 119-123.
21. Li J, Oppenheimer JJ, Bernstein L. Attaining optimal asthma control: a practice parameter. *J Allergy Clin Immunol* 2006; 117: 262.
22. Calhoun WJ, Sutton LB, Emmett A. Asthma variability in patients previously treated with  $\beta_2$ -agonists alone. *J Allergy Clin Immunol.* 2003; 112:1088-1094.
23. Robertson CF, Rubinfeld AR, Bowes G. Pediatric asthma deaths in Victoria: the mild are at risk. *Ped Pulm* 1992; 13: 95-100.
24. Osborne ML, Vollmer WM, Pedula KL. Lack of correlation of symptoms with specialist-assessed long-term asthma severity. *Chest.* 1999; 115: 85-91.
25. Magadle R, Berar-Yanay N, Weiner P. The risk of hospitalization and near-fatal and fatal asthma in relation to the perception of dyspnea. *Chest.* 2002; 121:329-333.
26. Ayres JG, Miles JF, Barnes PJ. Brittle asthma. *Thorax* 1998; 53: 315-321.
27. Gelb AF, Schein A, Nussbaum E, Shinar CM, Aelony Y, Aharonian H et al. Risk factors for near fatal asthma. *Chest* 2004; 126:1138-1146.
28. Wenzel S. Severe asthma in adults. *Am J Respir and Crit Care Med.* 2005; 172:149-160.
29. ten Brinke A, Sterk PJ, Masclee AA, Spinhoven P, Schmidt JT, Zwinderman AH et al. Risk factors of frequent exacerbations in difficult-to-treat asthma. *Eur Respir J.* 2005; 26: 812-818.
30. Branco-Ferreira M. Imunobiologia da asma grave. *Rev. Port Imunoalerg.* 2002; 10: 190-192.
31. Moore WC, Peters SP. Severe asthma: an overview. *J Allergy Clin Immunol.* 2006; 117: 487-494.
32. Wenzel SE, Schwartz LB, Langmack EL, Halliday JL, Trudeau J, Gibbs RL, et al. Evidence that severe asthma can be divided pathologically into two inflammatory subtypes with distinct physiologic and clinical characteristics. *Am J Respir Crit Care Med.* 1999; 160: 1001-8.
33. Miranda C, Busacker A, Balzar S, Trudeau J, Wenzel SE. Distinguishing severe asthma phenotypes: role of age of onset and eosinophilic inflammation. *J Allergy Clin Immunol* 2004; 113: 101-8.
34. Jenkins HA, Cherniack R, Szeffler SJ, Covar R, Gelfand EW, Spahn JD. A comparison of the clinical characteristics of children and adults with severe asthma. *Chest.* 2003; 124:1318-24.
35. Chan MT, Leung DY, Szeffler SJ, Spahn JD. Difficult-to-control asthma: clinical characteristics of steroid-insensitive asthma. *J Allergy Clin Immunol.* 1998; 101: 594-601.
36. Ito K, Chung KF, Adcock IM. Update on glucocorticoid action and resistance. *J Allergy Clin Immunol.* 2006; 117: 522-543.
37. ten Brinke A, Zwinderman A, Sterk P, Rabe K, Bel E. "Refractory" eosinophilic airway inflammation in severe asthma: effect of parenteral corticosteroids. *Am J Respir Crit Care Med.* 2004; 170: 601-5.
38. ten Brinke A, Zwinderman AH, Sterk PJ, Rabe KF, Bel EH. Factors associated with persistent airflow limitation in severe asthma. *Am J Respir Crit Care Med.* 2001; 164: 744-48.
39. Bumbacea D, Campbell D, Nguyen L, Carr D, Barnes PJ, Robinson D et al. Parameters associated with persistent airflow obstruction in chronic severe asthma. *Eur Respir J.* 2004; 24: 122-128.
40. Robinson DS, Campbell DA, Durham SR, Pfeffer J, Barnes PJ, Chung KF; Asthma and Allergy Research Group of the National Heart and Lung Institute. Systematic assessment of difficult-to-treat asthma. *Eur Respir J.* 2003; 22: 478-83.
41. Juniper EF, Chauhan A, Neville E, Chatterjee D, Svensson K, Mork A, Stahl E. Clinicians tend to overestimate improvements in asthma control: an unexpected observation. *Prim Care Respir J.* 2004; 13:181-4.
42. Osborne ML, Vollmer WM, Pedula KL, Wilkins J, Buist AS, O'Hollaren M. Lack of correlation of symptoms with specialist-assessed long-term asthma severity. *Chest.* 1999; 115: 85-91.
43. Juniper EF, Wisniewski ME, Cox FM, Emmett AH, Nielsen KE, O'Byrne PM. Relationship between quality of life and clinical status in asthma: a factor analysis. *Eur Respir J.* 2004; 23: 287-291.
44. Fonseca JA, Delgado L, Costa-Pereira A, Tavares C, Moreira A, Morete A et al. Evaluation of the Asthma Life Quality test for the screening and severity assessment of asthma. *Allergy.* 2004; 59: 1198-1204.
45. Fonseca JA, Costa-Pereira A, Delgado L, Silva LN, Magalhaes M, Castel-Branco MG et al. Pulmonary function electronic monitoring devices: a randomized agreement study. *Chest.* 2005; 128: 1258-1265.
46. Fonseca JA, Costa-Pereira A, Delgado L, Fernandes L, Castel-Branco MG. Asthma patients are willing to use mobile and web technologies to support self-management. *Allergy.* 2006; 61: 389-90.
47. Ryan D, Cobern W, Wheeler J, Price D, Tarassenko L. Mobile phone technology in the management of asthma. *J Telemed Telecare.* 2005; 11: 43-46.
48. Rasmussen LM, Phanareth K, Nolte H, Backer V. Internet-based monitoring of asthma: a long-term, randomized clinical study of 300 asthmatic subjects. *J Allergy Clin Immunol.* 2005; 115:1137-42.
49. Smith AD, Cowan JO, Brassett KP, Herbison GP, Taylor DR. Use of exhaled nitric oxide measurements to guide treatment in chronic asthma. *N Engl J Med.* 2005; 352: 2163-73.
50. Green RH, Brightling CE, McKenna S, Hargadon B, Parker D, Bradding P et al. Asthma exacerbations and sputum eosinophil counts: a randomised controlled trial. *Lancet* 2002; 360:1715-21.
51. Sont JK, Willems LN, Bel EH, van Krieken JH, Vandenbroucke JP, Sterk PJ. Clinical control and histopathologic outcome of asthma when using airway hyperresponsiveness as an additional guide to long-term treatment. The AMPUL Study Group. *Am J Respir Crit Care Med.* 1999; 159:1043-51.

## Correspondência:

Sociedade Portuguesa de Alergologia e Imunologia Clínica  
 Rua Manuel Rodrigues da Silva, 7C - Escritório 1  
 Telheiras  
 1600-503 - Lisboa - Portugal  
 Fone: +351217152426/7  
 Fax: +351217152428  
 E-mail: spaic@sapo.pt  
<http://www.spaic.pt>