



# Síndrome de sobreposição asma e DPOC

## *Asthma-COPD overlap syndrome*

Ataualpa Pereira dos Reis<sup>1</sup>, Roberto Stirbulov<sup>2</sup>

### RESUMO

Asma e doença pulmonar obstrutiva crônica (DPOC) são doenças crônicas altamente prevalentes na população geral. Ambas são caracterizadas por inflamação crônica heterogênea e obstrução das vias aéreas. Em ambas as condições, a inflamação crônica afeta todo o trato respiratório das grandes e pequenas vias aéreas, com recrutamento de diferentes células e com diferentes mediadores produzidos. A obstrução das vias aéreas é tipicamente intermitente e reversível na asma, mas é progressiva e frequentemente irreversível na DPOC. Quando asma e DPOC ocorrem juntas, o termo síndrome de sobreposição asma e DPOC tem sido usado. Realizou-se revisão de artigos originais, revisões e publicações indexadas nos bancos de dados PubMed, MEDLINE, LILACS e SciELO nos últimos 20 anos. Uma forma prática de diagnóstico da Síndrome de sobreposição asma e DPOC é incluir pacientes com diagnóstico de DPOC pelo critério do GOLD (*Global Initiative for Chronic Obstructive Lung Disease*) e da Asma pelo critério do GINA (*Global Initiative for Asthma*). Assim, a síndrome inclui pacientes que preenchem os critérios de DPOC (obstrução fixa das vias aéreas) e que também têm típicos achados de asma (sibilância, atopia, eosinofilia e resposta positiva a broncodilatador). A presença de diferentes fenótipos ou componentes das doenças aéreas obstrutivas crônicas necessita ser analisada para individualizar e otimizar o tratamento para se alcançar os melhores resultados. Embora intervenções específicas variem conforme a doença, o objetivo do tratamento para as doenças obstrutivas respiratórias é semelhante e dirigido primariamente para a necessidade de controlar os sintomas, otimizar a saúde geral, e prevenir exacerbações.

**Descritores:** Asma, doença pulmonar obstrutiva crônica, diagnóstico, terapêutica, Síndrome de sobreposição asma e DPOC.

### ABSTRACT

Asthma and chronic obstructive pulmonary disease (COPD) are highly prevalent chronic diseases in the general population. Both conditions are characterized by heterogeneous chronic airway inflammation and airway obstruction. In both cases, chronic inflammation affects the whole respiratory tract, from central to peripheral airways, with different inflammatory cells recruited and different mediators produced. Airway obstruction is typically intermittent and reversible in asthma, but it is progressive and largely irreversible in COPD. When asthma and COPD co-occur, the term asthma-COPD overlap syndrome has been applied. This paper presents a review of original articles, reviews and other materials indexed in the PubMed, MEDLINE, LILACS, and SciELO databases and published over the last 20 years. A practical approach to diagnosis of the asthma-COPD overlap syndrome has been to include patients with a diagnosis of COPD according to GOLD criteria (Global Initiative for Chronic Obstructive Lung Disease) and of asthma according to GINA criteria (Global Initiative for Asthma). Therefore, the combined syndrome includes patients who meet criteria for COPD (fixed airflow obstruction) and also have typical features of asthma (wheezing, atopy, eosinophilia, and positive bronchodilator response). The presence of different phenotypes or components of obstructive airway diseases needs to be analyzed so that treatment can be individualized and optimized to achieve the best results for each patient. Even though specific interventions vary by disease, treatment goals for patients with obstructive airway diseases are similar and driven primarily by the need to control symptoms, optimize health status, and prevent exacerbations.

**Keywords:** Asthma, chronic obstructive pulmonary disease, diagnosis, therapeutics, asthma-COPD overlap syndrome.

1. MD, PhD. Professor Adjunto, Instituto de Ensino e Pesquisa da Santa Casa de Belo Horizonte, MG.

2. MD, PhD. Professor Titular de Pneumologia da Santa Casa de São Paulo, SP.

Submetido em: 17/04/2017, aceito em: 03/05/2017.

Arq Asma Alerg Imunol. 2017;1(2):189-94.

## Introdução

Embora DPOC e asma sejam doenças inflamatórias crônicas afetando as vias aéreas e essencialmente caracterizadas pela presença de obstrução brônquica, elas são entidades nosológicas distintas, com diferentes bases etiopatogênicas e diagnósticas, com características terapêuticas e prognósticas próprias<sup>1</sup>. A maioria dos clínicos pode distinguir asma e DPOC. A asma frequentemente surge na infância, apresenta crises repetitivas, tem resposta eficiente à terapia inalada e é frequentemente associada a outras patologias alérgicas, enquanto a DPOC é de aparecimento tardio, tem piora progressiva dos sintomas, resposta pobre à terapia com corticosteroide inalatório na maioria dos casos e está associada à exposição externa prolongada, como tabagismo e produtos da queima. Contudo, alguns pacientes podem apresentar características de ambas as doenças, e esta condição tem sido denominada de Síndrome de Sobreposição Asma e DPOC (ACOS). O Consenso Espanhol sobre DPOC propõe quatro fenótipos que determinam diferentes tratamentos: o não exacerbador com enfisema ou bronquite crônica, associação DPOC e asma, exacerbador com enfisema, e exacerbador com bronquite crônica. O fenótipo de associação DPOC e asma é definido como uma obstrução ao fluxo aéreo que não é completamente reversível, mas é acompanhada de sinais de reversibilidade<sup>2</sup>. Uma publicação recente do GINA (*Global Initiative for Asthma*) e uma do GOLD (*Global Initiative for chronic Obstrutive Lung Disease*) também incluíram recomendações para a identificação destes pacientes. Por definição, a ACOS é caracterizada por limitação persistente do fluxo aéreo, com várias manifestações geralmente associados com asma, e vários aspectos geralmente associadas com DPOC. Esta síndrome, portanto, é identificada pelas características que ela compartilha com a asma e com a DPOC<sup>3,4</sup>. A detecção, o diagnóstico e o tratamento destes pacientes na prática clínica nem sempre é simples, e envolve diferentes interpretações.

## Aspectos clínicos, genéticos e de mecanismo

A asma é predominantemente uma doença das vias aéreas sem comprometimento do parênquima pulmonar. Nos pacientes com asma, a inflamação na maior parte dos casos envolve eosinófilos e células TH2, e as vias aéreas apresentam hiper-reatividade e reversibilidade. Estes pacientes, em geral, respondem bem ao tratamento com corticoides e imunobiológicos dirigidos a inflamação TH2 ou eosinófilos. Um

quadro de predominância, de neutrófilos é visto em alguns asmáticos e este grupo responde menos ao tratamento com corticosteroides. Estas características foram observadas em um fenótipo de asma em que os pacientes também apresentavam tabagismo e a maioria o diagnóstico de DPOC<sup>5</sup>.

DPOC inclui enfisema e bronquite crônica. O enfisema apresenta significativa destruição do parênquima, que leva ao tamponamento aéreo e obstrução das vias aéreas, e a bronquite tipicamente apresenta excesso de muco e destruição limitada do parênquima. Muitos pacientes apresentam estas características associadas a manifestações de asma. Na verdade, estes pacientes são hoje denominados como portadores da Síndrome de Sobreposição Asma e DPOC<sup>3</sup>. Estes pacientes tendem a apresentar frequentes exacerbações, baixa qualidade de vida, uso maior de recursos públicos de saúde, declínio mais rápido da função pulmonar, e maior mortalidade. Por outro lado, apresentam também padrão de inflamação eosinofílica e aumento da resposta aos corticosteroides inalados. Devido a esta heterogeneidade das doenças das vias aéreas, existe hoje grande importância em se definir endotipos destas doenças para termos melhores definições destas entidades clínicas que possam habilitar o especialista em doenças pulmonares em diagnosticar mais acertadamente, e prover seu mais adequado tratamento<sup>5</sup>. Por exemplo, existem asmáticos que são tabagistas e apresentam obstrução fixa e aumento de neutrófilos nas suas vias aéreas, e, neste caso, esta inflamação neutrofílica resulta em maior resistência aos corticoides inalados<sup>6,7</sup>. Por outro lado, inflamação eosinofílica pode ocorrer nas vias aéreas de pacientes com DPOC, e é associada à maior reversibilidade da obstrução do fluxo aéreo quando são tratados com corticosteroides inalados<sup>8</sup>.

Na asma, na DPOC e na sobreposição destas, há um processo inflamatório crônico, mas também episódios agudos inflamatórios que correspondem a crises de exacerbação de asma e DPOC. Estes episódios são associados à piora dos sintomas em grau variável de gravidade, e são usualmente desencadeados por infecções respiratórias das vias aéreas inferiores. A maior frequência destas exacerbações está associada ao aumento da morbidade e da mortalidade, piora do estado de saúde e maior declínio da função pulmonar. Portanto, prevenção e tratamento adequado da exacerbação é uma prioridade nestes pacientes<sup>9,10</sup>.

Estudos histopatológicos de pacientes com asma e DPOC já estabeleceram que estas doenças obstrutivas das vias aéreas abrangem não só as grandes

vias aéreas (> 2 mm de diâmetro), mas também as pequenas vias aéreas (< 2 mm de diâmetro). Embora a asma seja originalmente descrita como patologia inflamatória que envolve predominantemente vias aéreas centrais, evidências fisiopatológicas sugerem que a inflamação e a consequente remodelação se estendem além destas vias para as pequenas vias periféricas e até mesmo ao parênquima pulmonar. As pequenas vias periféricas, incluindo o tecido pulmonar, é atualmente reconhecido como um sítio de inflamação e obstrução nos asmáticos<sup>11,12</sup>. Do mesmo modo, ocorre inflamação em todas as vias do trato respiratório em pacientes com DPOC, predominando nas pequenas vias aéreas e no parênquima pulmonar, embora nas grandes vias aéreas exista hipersecreção com produção de muco<sup>13</sup>. Além disto, o remodelamento ocorre em todo o trato respiratório, sendo o remodelamento das pequenas vias aéreas o maior responsável pelo declínio da função pulmonar na DPOC e na asma crônica persistente<sup>14</sup>. Estes achados são de grande importância clínica e destacam a necessidade de considerar as pequenas vias aéreas como alvo principal das estratégias do tratamento de asma, DPOC e Síndrome de Sobreposição Asma e DPOC.

A hiper-reatividade é considerada como uma resposta exagerada de broncoconstrição a uma variedade de estímulos, e a reversibilidade com broncodilatadores uma característica de muitas doenças inflamatórias das vias aéreas. Em geral, a resposta a um broncoconstritor e a um broncodilatador é considerada como reflexo de uma mesma anormalidade patofisiológica, e estas duas respostas são altamente correlacionadas. Asma e DPOC se parecem uma com a outra pelo fato de que ambas mostram graus variáveis de hiper-reatividade e reversibilidade aos broncodilatadores<sup>15,16</sup>. Hiper-reatividade está presente em quase todos os pacientes asmáticos, especialmente quando eles apresentam sintomas, sendo que até dois terços dos pacientes com DPOC também podem apresentá-la ao longo do tempo<sup>15</sup>. A hiper-reatividade, que aumenta em prevalência com idade e tabagismo, está presente em 10 a 20% da população geral, sendo frequentemente assintomática. Hiper-reatividade assintomática é fator de risco para desenvolvimento de asma e DPOC, e está associada com novos sintomas de sibilância, tosse crônica e perda anual do volume expiratório forçado em 1 segundo ( $VEF_1$ )<sup>17,18</sup>. Além disto, hiper-reatividade tem sido também importante fator de risco em pacientes com asma e DPOC estabelecida; maior reatividade

está associada com maior predomínio de sintomas graves e mais rápido declínio da  $VEF_1$ <sup>15,16</sup>.

A Síndrome de Sobreposição Asma e DPOC torna-se cada vez mais prevalente de acordo com o aumento da idade e a história de tabagismo, dando a impressão de que com a idade existe uma progressão da obstrução reversível das vias aéreas dos asmáticos mais jovens para obstrução mais irreversível dos pacientes mais velhos com DPOC<sup>19</sup>. Enquanto a DPOC tende a ser inevitavelmente progressiva, muitos pacientes com asma crônica apresentam um declínio progressivo da função pulmonar secundário ao remodelamento das vias aéreas<sup>20,21</sup>. Exacerbação em asma e DPOC é fator de risco para remodelamento das vias aéreas e perda acelerada da função pulmonar<sup>18,22</sup>. Finalmente, a Síndrome de sobreposição Asma e DPOC é suportada pela “Dutch hypothesis,” a qual afirma que asma e hiper-reatividade brônquica predispõem os pacientes, mais tarde na vida, a DPOC, e que asma, DPOC, bronquite crônica e enfisema são diferentes expressões de uma doença respiratória única e são influenciados por fatores individuais e fatores ambientais<sup>23</sup>.

Vários genes estão associados a asma e, com o progresso da genética, existem vários candidatos, incluindo aqueles associados a estudos de replicação. Porém vários efeitos ambientais interagem com os genes, o que cria imensos desafios na melhor caracterização genética desta doença e, portanto, não se alcançou ainda uma aplicação clínica destes estudos<sup>24-26</sup>. Assim como na asma, na DPOC existe também uma variação genética que leva a uma heterogeneidade fenotípica bem grande<sup>27</sup>. O mecanismo genético da deficiência da alfa 1 antitripsina está relativamente bem entendido no enfisema, e outros mecanismos genéticos estão emergindo na DPOC, mas parecem mais complexos<sup>28</sup>. Na bronquite crônica, um dos fenótipos de DPOC, foram identificados possíveis candidatos genéticos: EFCAB4A, CHID1 e AP2A2<sup>29</sup>. O estudo COPDGene encontrou forte associação genética na região cromossômica 15q com enfisema grave<sup>30</sup>. Na ACOS, a análise genômica do estudo COPDGene encontrou associação com os genes CSMDI e SOX5, e uma metanálise encontrou associação do genGPR5 com ACOS<sup>31</sup>.

### Recomendações gerais para tratamento

Geralmente os pacientes com ACOS são excluídos dos estudos randomizados e controlados de asma e DPOC, e a sua resposta a terapia é bastante desconhecida<sup>32</sup>. Em princípio, o tratamento de ACOS

obedece os mesmos critérios do tratamento de asma e DPOC: controle e alívio dos sintomas, redução da frequência de exacerbações, redução da curva de declínio da função pulmonar e limitar os efeitos adversos das medicações terapêuticas<sup>33,34</sup>. Além disto, o tratamento deve também compreender: educação do paciente, cessação do tabagismo, controle dos alérgenos, vacinação contra Influenza, reabilitação pulmonar e manejo das comorbidades<sup>35-37</sup>. Os pacientes com ACOS se beneficiam com a terapia combinada de corticosteroide inalado e broncodilatores de ação prolongada (CI/LABA)<sup>38,39</sup>. Embora os estudos demonstrem benefício da terapia combinada CI/LABA em ACOS, estes benefícios carecem ainda de estudos randomizados e controlados. Terapia com antagonistas muscarínicos de ação prolongada (LAMA) em pacientes com dispneia significativa (nMRC > 1) pode ser considerada e, principalmente, em associação a CI<sup>40</sup>. A percentagem de pacientes com ACOS e com exacerbações da DPOC foi menor no grupo utilizando o tiotropium 18 µg uma vez ao dia (5,7%) do que no grupo placebo (10,7%). Em outro estudo, pacientes inadequadamente controlados com CI, a adição de tiotropium foi superior do que dobrar a dose do CI, e não foi inferior a adição de salmetrol<sup>41</sup>. Os Consensos vêm também recomendando que, em caso de piora dos sintomas, a terapia tríplex deve ser utilizada com CI, LABA e Teofilina ou Antagonistas dos Leucotrienos<sup>3,4</sup>. A Teofilina aumenta a atividade das histonas intracelulares, e isto modula a atividade dos corticosteroides e, portanto, a eficácia dos CI<sup>39-43</sup>.

### Recomendações individualizadas para tratamento

Para otimizar o tratamento, cada paciente deve ter uma investigação para detectar possível intervenção personalizada, pois determinados subgrupos de pacientes têm características clínicas, eventos e resposta específica a determinado tratamento<sup>44</sup>. Um exemplo de tratamento individualizado é que CI pode ser considerado em pacientes com ACOS com eosinofilia significativa na secreção brônquica (eosinófilos > 3%). Em um estudo clínico, a eosinofilia da secreção brônquica foi capaz de prever benefícios a curto prazo no tratamento com altas doses de CI em pacientes de DPOC com bronquite eosinofílica<sup>45</sup>. Um outro estudo mostrou que, em pacientes com DPOC, a contagem de eosinófilos e a dosagem da proteína catiônica eosinofílica em lavado broncoalveolar foram significativamente maiores

em respondedores ao tratamento com prednisona do que os não respondedores<sup>46</sup>. Pacientes mais velhos com ACOS podem necessitar de atenção especial e tratamento mais cuidadoso. Embora se possa realizar espirometria na maioria deles, desde que com técnicos especialmente treinados ou com médico assistente e com bom controle de qualidade, alguns ainda são difíceis de cooperar e, com a falta destas provas respiratórias, muitas vezes o diagnóstico ou a avaliação da gravidade pode faltar ou retardar nesta população<sup>47,48</sup>. Assim, o uso de CI com ou sem a associação com LABA e os seguimentos de controle para avaliação de melhora sintomática podem ser mais imprescindíveis nestes pacientes. Além disto, educação repetitiva, revisão dos efeitos colaterais dos medicamentos, verificação de aderência às medicações prescritas, interações com outros medicamentos comuns nesta faixa etária e comorbidades devem ser analisadas<sup>49</sup>. Um dos mais importantes tópicos na ACOS é o tabagismo, e este deve ser desencorajado. Surpreendentemente, a percentagem dos pacientes asmáticos que fumam é alta (21% a mais que na população geral)<sup>50</sup>, e os clínicos, pneumologistas e alergistas devem estar atentos a necessidade de aconselhar os pacientes da cessação de tabagismo, e, muitas vezes, ajudar com terapia farmacológica<sup>51</sup>.

### Conclusões

Asma e DPOC são duas doenças inflamatórias crônicas que afetam as vias aéreas do sistema respiratório. Quando elas são combinadas, o termo ACOS se aplica e está incluído nos últimos Consensos Internacionais de Doenças Respiratórias. A síndrome representa muitos indivíduos com asma e tabagismo presente e que evoluem da obstrução reversível das vias aéreas dos asmáticos mais jovens para obstrução mais irreversível dos pacientes mais velhos, que apresentam um declínio progressivo da função pulmonar secundário ao remodelamento das vias aéreas. Também ela representa pacientes com DPOC que exibem inflamação eosinofílica das vias aéreas. Alguns aspectos clínicos e a utilização de critérios diagnósticos podem ajudar na diferenciação de indivíduos com ACOS. A definição deste fenótipo é importante, pois os pacientes portadores desta Síndrome têm tendência a ter DPOC com exacerbações mais frequentes e mais graves e maior mortalidade. Mais pesquisas são necessárias para se identificar a melhor conduta terapêutica nestes pacientes.

## Referências

- Fabrizi LM, Romagnoli M, Corbetta L, et al. Differences in airway inflammation in patients with chronic fixed airflow obstruction due to asthma or chronic obstructive pulmonary disease. *Am J Respir Crit Care Med.* 2003;167:418-24.
- Miravittles M, Soler-Cataluña JJ, Calle M, et al. Spanish COPD Guidelines (GesEPOC): pharmacological treatment of stable COPD. *Aten Primaria.* 2012;44:425-37.
- Global Initiative for Asthma, Global initiative for chronic Obstructive Lung Disease (GOLD) Asthma, COPD, and asthma-COPD overlap syndrome. 2014. Disponível em: <http://www.goldcopd.org/asthma-copd-overlap.html>. Acessado em 05/fevereiro/2014.
- From the Global Strategy for Asthma Management and Prevention, Global Initiative for Asthma (GINA) 2015. Disponível em: <http://www.ginasthma.org/>
- Xavier Soler X, Ramsdell JW. Are Asthma and COPD a continuum of the same disease? *J Allergy Clin Immunol Pract.* 2015;3:489-95.
- Chalmers GW, Macleod KJ, Little SA, Thomson LJ, McSharry CP, Thomson NC. Influence of cigarette smoking on inhaled corticosteroid treatment in mild asthma. *Thorax.* 2002;57:226-30.
- Chaudhuri R, Livingston E, MacMahon AD, Thomson L, Borland W, Thomson NC. Cigarette smoking impairs the therapeutic response to oral corticosteroids in chronic asthma. *Am J Respir Crit Care Med.* 2003;168:1308-11.
- Saha S, Brightling CE. Eosinophilic airway inflammation in COPD. *Int J Chron Obstruct Pulmon Dis.* 2006 Mar;1(1):39-47.
- O'Byrne PM, Pedersen S, Lamm CJ, Busse WW, Start Investigation Group. Severe exacerbations and decline in lung function in asthma. *Am J Respir Crit Care Med.* 2009;179:19-24.
- Sapey E, Stockley RA. COPD exacerbation: aetiology. *Thorax.* 2006;61:250-8.
- Hamid Q, Tulic MK. New insights into the pathophysiology of the small airways in asthma. *Ann Thorac Med.* 2007;2:28-33.
- Reis AP, Cruz AA. Doença das pequenas vias aéreas na asma: revisão. *Braz J Allergy Immunol.* 2013;1(6):313-8.
- Hogg JC, Chu F, Utokaparch S, Woods R, Elliot M, Buzatu L et al. The Nature of Small-Airway Obstruction in Chronic Obstructive Pulmonary Disease. *N Engl J Med.* 2004; 350:2645-53.
- Skold CM. Remodeling in asthma and COPD - differences and similarities. *Clin Respir J.* 2010;4(Suppl 1):20-7.
- Postma DS, Kerstjens HAM. Characteristics of Airway Hyperresponsiveness in Asthma and Chronic Obstructive Pulmonary Disease. 13TH Transatlantic Airway Conference. *Am J Resp Crit Care Med.* 1998;158:S187-S192.
- Scichilone N, Battaglia S, La Sala A, Bellia V. Clinical implications of airway hyper-responsiveness in COPD. *Int J Chron Obstruct Pulmon Dis.* 2006;1(1):49-60.
- Brutsche MH, Downs SH, Schindler C. Bronchial hyperresponsiveness and the development of asthma and COPD in asymptomatic individuals: SAPALDIA Cohort Study. *Thorax.* 2006;61:671-7.
- Gibson PG, Simpson JL. The overlap syndrome of asthma and COPD: what are its features and how important is it? *Thorax* 2009;64:728-35.
- Fabrizi LM, Romagnoli M, Corbetta L. Differences in airway inflammation in patients with fixed airflow obstruction due to asthma or chronic obstructive pulmonary disease. *Am J Respir Crit Care Med.* 2003;167:418-24.
- Expert Panel Report 3: Guidelines for the Diagnosis and Management of Asthma. National Heart, Lung, and Blood Institute, National Asthma Education and Prevention Program. Bethesda, MD: U.S. Department of Health and Human Services, National Institutes of Health, National Heart, Lung, and Blood.
- Panettieri RA JR, Covar R, Grant E, Hillyer EV, Bacharier L. Natural history of asthma: persistence versus progression - does the beginning predict the end? *J Allergy Clin Immunol.* 2008;121:607-13.
- Rasmussen FD, Taylor DR, Flannery EM, Cowan JO, Greene JM, Herbison GP, et al. Risk factors for airway remodeling in asthma manifested by a low postbronchodilator FEV1/vital capacity ratio. *Am J Respir Crit Care Med.* 2002;165:1480-8.
- Orie NGM. The Dutch Hypothesis. *Chest.* 2000;117(5 suppl 1):299S.
- Vercelli D. Discovering susceptibility genes for asthma and allergy. *Nat Rev Immunol.* 2008;8:169-82.
- Reihnsaus E, Innis M, MacIntyre N, Liggett SB. Mutations in the gene encoding for the beta 2-adrenergic receptor in normal and asthmatic subjects. *Am J Respir Cell Mol Biol.* 1993;8:334-9.
- Barnes PJ. Immunology of asthma and chronic obstructive pulmonary disease. *Nat Rev Immunol.* 2008;8:183-92.
- Castaldi PJ, Dy J, Ross J, Chang Y, Washko GR, Curran-Everett D, et al. Cluster analysis in the COPD Gene study identifies subtypes of smokers with distinct patterns of airway disease and emphysema. *Thorax.* 2014;69:415-22.
- Stockley RA. Alpha1-antitrypsin review. *Clin Chest Med.* 2014;35:39-50.
- Lee JH, Cho MH, Hersh CP, MacDonald MLN, Crap JD, Bakke PS, et al. and on behalf of the COPD Gene and ECLIPSE Investigators. Genetic susceptibility for chronic bronchitis in chronic obstructive pulmonary disease. *Respir Res.* 2014;15(1):113-33.
- Castaldi PJ, Dy J, Ross J, Chang Y, Washko GR, Curran-Everett D, et al. Cluster analysis in the COPD Gene study identifies subtypes of smokers with distinct patterns of airway disease and emphysema. *Thorax.* 2014;69:415-22.
- Hardin M, Cho M, McDonald ML, Beaty T, Ramsdell J, Bhatt S, et al. The clinical and genetic features of COPD-asthma overlap syndrome. *Eur Respir J.* 2014;44:341-50.
- Vanfleteren LE, Kocks JW, Stone IS, Breyer-Kohansal R, Greulich T, Lacedonia D, et al. Moving from the Oslerian paradigm to the post-genomic era: are asthma and COPD outdated terms? *Thorax.* 2014;69:72-9.
- Nakawah MO, Hawkins C, Barbandi F. Asthma, chronic obstructive pulmonary disease (COPD), and the overlap syndrome. *J Am Board Fam Med.* 2013;26:470-7.
- Louie S, Zeki AA, Schivo M, Chan AL, Yoneda KY, Avdalovic M, et al. The asthma-chronic obstructive pulmonary disease overlap syndrome: pharmacotherapeutic considerations. *Expert Rev Clin Pharmacol.* 2013;6:197-219.
- Chaudhuri R, Livingston E, McMahon AD, Lafferty J, Fraser I, Spears M, et al. Effects of smoking cessation on lung function and airway inflammation in smokers with asthma. *Am J Respir Crit Care Med.* 2006;174:127-33.
- Diaz-Guzman E, Mannino DM. Airway obstructive diseases in older adults: from detection to treatment. *J Allergy Clin Immunol.* 2010;126:702-9.
- Nici L, Donner C, Wouters E, Zuwallack R, Ambrosino N, Bourbeau J, et al. American Thoracic Society/European Respiratory Society statement on pulmonary rehabilitation. *Am J Respir Crit Care Med.* 2006;173:1390-413.
- Montuschi P, Malerba M, Santini G, Miravittles M. Pharmacological treatment of chronic obstructive pulmonary disease: from evidence-based medicine to phenotyping. *Drug Discov Today.* 2014;19:1928-35.
- Welte T, Miravittles M, Hernandez P, Eriksson G, Peterson S, Polanowski T, et al. Efficacy and tolerability of budesonide/formoterol added to tiotropium in patients with chronic obstructive pulmonary disease. *Am J Respir Crit Care Med.* 2009;180:741-50.
- Magnussen H, Bugnas B, van Noord J, Schmidt P, Gerken F, Kesten S. Improvements with tiotropium in COPD patients with concomitant asthma. *Respir Med.* 2008;102:50-6.
- Peters SP, Kunselman SJ, Icitovic N, Moore WC, Pascual R, Ameredes BT, et al. Tiotropium bromide step-up therapy for adults with uncontrolled asthma. *N Engl J Med.* 2010; 363:1715-26.

42. Fahy JV. Type 2 inflammation in asthma is present in most, absent in many. *Nat Rev Immunol*. 2015;15:57-65.
43. Wouters EF, Postma DS, Fokkens B, Hop WC, Prins J, Kuipers AF, et al, COSMIC (COPD and Seretide: a Multi-Center Intervention and Characterization) Study Group. Withdrawal of fluticasone propionate from combined salmeterol/ luticasone treatment in patients with COPD causes immediate and sustained disease deterioration: a randomised controlled trial. *Thorax*. 2005;60:480-7.
44. Miravittles M, Soler-Cataluna JJ, Calle M, Soriano JB. Treatment of COPD by clinical phenotypes: putting old evidence into clinical practice. *Eur Respir J*. 2013;41:1252-6.
45. Leigh R, Pizzichini MM, Morris MM, Maltais F, Hargreave FE, Pizzichini E. Stable COPD: predicting benefit from high-dose inhaled corticosteroid treatment. *Eur Respir J*. 2006;27:964-71.
46. Chanez P, Vignola AM, O'Shaughnessy T, Enander I, Li D, Jeffery PK, Bousquet J. Corticosteroid reversibility in COPD is related to features of asthma. *Am J Respir Crit Care Med*. 1997;155:1529-34.
47. Bellia V, Pistelli R, Catalano F, Antonelli-Incalzi R, Grassi V, Melillo G, et al. Quality control of spirometry in the elderly. The S.A.R.A. study. *Am J Respir Crit Care Med*. 2000;161:1094-100.
48. Gibson PG, McDonald VM, Marks GB. Asthma in older adults. *Lancet*. 2010;376:803-13.
49. McDonald VM, Higgins I, Gibson PG. Managing older patients with coexistent asthma and chronic obstructive pulmonary disease: diagnostic and therapeutic challenges. *Drugs Aging*. 2013;30:1-17.
50. Asthma Stats: percentage of people with asthma who smoke. [http://www.cdc.gov/asthma/asthma\\_stats/asthma\\_stats\\_fact\\_sheet.pdf](http://www.cdc.gov/asthma/asthma_stats/asthma_stats_fact_sheet.pdf).
51. Baldassari SR, Toll BA, Leone FT. A comprehensive approach to tobacco dependence interventions. *J Allergy Clin Immunol Pract*. 2015;3:481-8.

---

Não foram declarados conflitos de interesse associados à publicação deste artigo.

Correspondência:  
Atualpa P. Reis  
E-mail: [ataualpapreis@gmail.com](mailto:ataualpapreis@gmail.com)