

LONG-TERM EFFECT OF ASTHMA ON THE DEVELOPMENT OF OBESITY AMONG ADULTS: AN INTERNATIONAL COHORT STUDY, ECRHS

Moitra S, Carsin AE, Abramson MJ, Accordini S, Amaral AFS, Anto J, et al.

Thorax 2023 Feb;78(2):128-135. doi: 10.1136/thoraxjnl-2021-217867. Epub 2022 Apr 27. PMID: 35477559.

Introdução: Múltiplos estudos têm identificado a presença simultânea de asma e obesidade sugerindo a existência de fatores subjacentes comuns. Enquanto causuísticas prévias focaram-se no papel da obesidade no desenvolvimento de patologia asmática, principalmente em idade pediátrica, recentemente o inverso tem sido alvo de análise. Neste contexto, os autores procuraram investigar a influência da asma no risco de desenvolver obesidade em adultos.

Métodos: Foi conduzido um estudo de coorte longitudinal internacional, utilizando dados do *European Community Respiratory Health Survey* (ECRHS), um estudo de base populacional com mais de 18 000 participantes com idades entre 20 e 44 anos, que teve duas fases de seguimento com intervalos de aproximadamente 10 anos (ECRHS-II em 1999-2003 e ECRHS-III em 2010-2014). Os participantes preencheram questionários de sintomatologia e foram submetidos a investigações clínicas durante as três etapas de pesquisa. Foram excluídos participantes com obesidade no início de cada período de observação, assim como aqueles com asma inativa, dados ausentes sobre asma ou obesidade e aqueles que não participaram em todas as etapas da

pesquisa, resultando numa amostra final de 8716 participantes de 12 países.

Resultados: A diferença de risco relativo (RR) no desenvolvimento de obesidade entre asmáticos e não asmáticos foi de 2,3% (IC 95% 0,8% a 3,9%) e o RR foi de 1,21 (IC 95% 1,07 a 1,37), mantendo-se esta associação significativa (1,22; IC 95% 1,07 a 1,38) mesmo após ajuste para fatores de potencial viés (idade, sexo e tabagismo ativo). A associação foi mais forte entre os asmáticos não atópicos (1,47; IC 95% 1,17 a 1,86), asmáticos com maior tempo de duração da doença (1,32; IC 95% 1,10 a 1,59), asmáticos sob corticoterapia oral (CO) (1,99; IC 95% 1,26 a 3,15) e aqueles sob CO e corticoterapia inalada (2,07; IC 95% 1,19 a 3,59). A associação entre asma e obesidade foi semelhante no sexo masculino (1,27; IC 95% 1,06 a 1,51) e no sexo feminino (1,20; IC 95% 1,01 a 1,42). Não foi observada qualquer evidência da atividade física como mediador na relação asma-obesidade.

Conclusão: Este estudo fornece dados significativos sobre a complexa relação entre asma e obesidade em adultos ao identificar a doença asmática como um potencial fator de risco para o desenvolvimento de obesidade, enfatizando subgrupos específicos dentro da população asmática que apresentam um risco aumentado.

Comentário: O estudo em análise oferece uma abordagem abrangente sobre a complexa interação entre asma e obesidade, preenchendo uma lacuna significativa na compreensão destas patologias interrelacionadas. A escolha deste artigo justifica-se pela relevância temática, dada a crescente prevalência de ambas as condições e o seu impacto na saúde pública.

Enquanto a interação entre estas duas condições é frequentemente observada de forma unidirecional – com foco em como a obesidade pode agravar a asma – este

estudo, usando o *European Community Respiratory Health Survey* (ECRHS), propôs-se explorar se a patologia asmática ativa poderia ser um fator de risco para o desenvolvimento da obesidade ao longo do tempo.

O estudo abrangeu um longo período (>10 anos e com 3 fases de avaliação) e uma ampla amostra internacional (12 países), apresentando uma abordagem longitudinal na investigação sobre a associação entre asma e obesidade. No geral, 9% dos participantes desenvolveram obesidade da fase ECRHS-I para a ECRHS-II, sendo que essa proporção aumentou para 15% da ECRHS II para a ECRHS-III.

Numa subanálise, categorizada pela presença de atopia, verificou-se que 10,7% dos participantes asmáticos desenvolveram obesidade, em comparação com 8,4% dos não asmáticos durante o período de ECRHS I–II. Este risco aumentou para 16,9% em asmáticos em comparação com 14,6% dos não asmáticos durante o período ECRHS II–III.

Destaca-se que a associação com obesidade foi estatisticamente significativa para asmáticos que utilizaram apenas corticoide oral (RR = 1,99; IC 95%: 1,26-3,15) e aqueles que recorreram a ambos, corticoide oral e inalado (RR = 2,07; IC 95%: 1,19-3,59). Embora os efeitos a longo prazo da utilização de CO estejam já amplamente descritos no potencial de desenvolvimento da obesidade, uma subanálise revelou que a associação entre asma e obesidade permaneceu estatisticamente significativa mesmo entre doentes que não estavam sob terapêutica com CO (RR = 1,22; IC 95%: 1,07-1,38), sugerindo que outros fatores poderão estar na base desta associação.

O estudo, que segue as recomendações do STROBE para estudos observacionais, apresenta solidez metodológica, sendo que os resultados foram homogêneos entre os países participantes, o que pode permitir a sua extrapolação para outras populações. Entretanto, algumas limitações, como a definição de atopia (*versus* sensibilização), a utilização de questionários e informação autorreportada para o diagnóstico de asma, a ausência de avaliação da função pulmonar, a ausência de critérios para a definição de “crise de asma”, a avaliação de fatores genéticos, hábi-

tos alimentares ou doenças concomitantes que possam predispor à obesidade, requerem consideração.

Estes resultados trazem implicações práticas para a abordagem clínica, ressaltando a importância de intervenções personalizadas na gestão da asma, considerando-se a história da doença e os fatores de risco específicos de cada doente.

No geral, o artigo fornece um alicerce sólido para futuras investigações, direcionando o foco para uma compreensão mais profunda dos mecanismos subjacentes à complexa interação entre asma e obesidade.

Helena Pires Pereira

Interna de Formação específica de Imunoalergologia do Centro Hospitalar e Universitário de Coimbra

SEVERE ASTHMA TRAJECTORIES IN ADULTS: FINDINGS FROM THE NORDSTAR COHORT

Anna von Bülow, Susanne Hansen, Patrik Sandin, Olivia Ernstsson, Christer Janson, Lauri Lehtimäki, et al

European Respiratory Journal 2023;

DOI: 10.1183/13993003.02474-2022

Introdução: As evidências sobre o percurso que conduz à asma grave são limitadas e, atualmente, não é possível prever eficazmente a progressão da doença. O objetivo deste estudo foi descrever as trajetórias longitudinais que conduzem à asma grave e descrever os eventos clínicos que precedem a progressão da doença numa população nacional de doentes com asma grave.

Métodos: Estudo observacional de base de dados sueca do *NORDic Dataset for aSThma Research* (NORDSTAR). Identificaram-se os doentes adultos com asma grave em 2018 de acordo com a definição da *European Respiratory Society/American Thoracic Society* e utilizou-se uma análise de classes latentes para identificar trajetórias de gravida-

de da asma ao longo de um período retrospectivo de 10 anos a partir de 2018.

Resultados: Entre 169 128 doentes com asma, incluíram-se 4543 doentes com asma grave. Foram identificadas quatro trajetórias de asma grave designadas como: trajetória 1 “asma persistentemente grave” (n=389 (8,6%)), trajetória 2 “asma grave de início gradual” (n=942 (20,7%)), trajetória 3 “asma grave intermitente” (n=1685 (37,1%)) e trajetória 4 “asma grave de início súbito” (n=1527 (33,6%)). A “asma persistentemente grave” apresentava uma dose diária mais elevada de corticosteroides inalados e uma maior prevalência de osteoporose em comparação com as outras trajetórias. Os doentes com “asma grave de início gradual” e “asma grave de início súbito” desenvolveram comorbidades do tipo 2 concomitantemente ao desenvolvimento de asma grave. Neste último grupo, este facto ocorreu principalmente nos 1-3 anos prévios ao início da asma grave.

Conclusões: Foram identificadas quatro trajetórias distintas de asma grave, ilustrando diferentes padrões de progressão da gravidade da asma. Esta informação poderá permitir o desenvolvimento de melhores estratégias de gestão preventiva na asma grave.

Comentário: A asma grave é uma doença heterogénea com distintos fenótipos caracterizados por apresentações clínicas, fisiopatológicas e *outcomes* diferentes. No entanto, a nossa compreensão sobre a história natural da asma grave ainda é limitada, não sendo possível prever ou prevenir a sua progressão.

Este estudo é uma coorte retrospectiva de 10 anos que utilizou dados suecos da plataforma NORDSTAR (plataforma abrangente de dados sobre doentes com asma). A inclusão nesta plataforma implica que os doentes tenham um diagnóstico prévio de asma a nível hospitalar ou que tenham tido pelo menos duas prescrições de medicação para a asma no último ano. A gravidade da asma foi definida exclusivamente com base no nível de tratamento, sendo que a asma grave correspondia ao nível 5 de tratamento.

Através de uma análise de classes latentes procederam à identificação de diferentes trajetórias de gravidade da asma, tendo em conta o tempo até ao diagnóstico de asma grave, o nível mínimo de tratamento da asma e o número de alterações nos níveis de tratamento ao longo dos 10 anos. Adicionalmente, foram averiguadas as ocorrências clínicas que precederam o aparecimento da asma grave, incluindo a utilização de corticosteroides sistémicos, sobreutilização de broncodilatadores de curta ação, infeções respiratórias e comorbidades (T2 e não-T2).

A comparação entre as quatro trajetórias permitiu verificar algumas diferenças, no entanto a morbilidade global da asma grave pareceu ser independente da trajetória da doença. A trajetória de “asma persistentemente grave” caracterizou-se por uma dose média mais elevada de corticosteroides inalados e teve uma maior prevalência de osteoporose. Os doentes com “asma grave de início súbito” eram menos propensos a ter sensibilização alérgica, rinite, dermatite atópica, osteoporose e doença cardiovascular em comparação com a trajetória de “asma grave de início gradual”.

A subanálise da evolução para asma grave mostrou que os doentes com “asma grave de início gradual” apresentavam, em geral, marcadores mais elevados de asma não controlada e comorbidades T2 nos 10 anos antes de desenvolverem asma grave, em comparação com os doentes com “asma grave de início súbito”, cuja incidência de comorbidades T2 aumentou apenas nos três últimos anos. Independentemente da trajetória, o período de perda do controlo antes do desenvolvimento de asma grave parece ocorrer em paralelo com o aumento de comorbidades T2, sugerindo o papel potencial destas comorbidades e das infeções respiratórias no desenvolvimento de asma grave, enfatizando a importância da intervenção precoce para prevenir o seu desenvolvimento.

Este é o primeiro estudo que, através de uma análise estatística complexa, ilustra diferentes padrões de progressão da gravidade da asma em adultos. O estudo incluiu apenas registos nacionais de doentes suecos, o que poderá limitar a extrapolação dos resultados para outras

populações. Além disso, não estavam disponíveis dados da função pulmonar, biomarcadores de inflamação T2, nem informações sobre a adesão à terapêutica, controlo de comorbilidades ou tabagismo. Outra limitação do estudo foi a definição de asma grave ter tido como critério único o nível de tratamento em curso, podendo incluir, por exemplo, doentes com asma de difícil controlo e não asma grave propriamente dita.

No futuro é necessário, através de estudos mais alargados e prospetivos, estabelecer a relevância clínica destas trajetórias na prática clínica, de forma a promover melhores estratégias de prevenção elaborando orientações terapêuticas específicas para estes doentes.

Inês Costa Farinha

Interna de formação específica de Imunoalergologia do Centro Hospitalar e Universitário de Coimbra

DEVELOPMENT OF A TOOL TO DETECT SMALL AIRWAYS DYSFUNCTION IN ASTHMA CLINICAL PRACTICE

Kocks J, van der Molen T, Voorham J, *et al.*

Eur Respir J 2023; 61: 2200558
[DOI: 10.1183/13993003.00558-2022].

Introdução: A disfunção das pequenas vias aéreas (DPVA) na asma é difícil de medir e não existe um padrão de referência. O objetivo deste estudo foi desenvolver uma ferramenta simples que incluía pontos do questionário *Small Airways Dysfunction Tool* (SADT), características básicas do doente e testes respiratórios disponíveis dependendo do contexto clínico, a fim de prever a DPVA na asma.

Métodos: Este trabalho foi baseado nos dados do estudo multinacional ATLANTIS (Avaliação do Envolvimento das Pequenas Vias Aéreas na Asma), incluindo o questionário SADT previamente desenvolvido. Os principais pontos do SADT, juntamente com a informação

clínica, foram utilizados para construir modelos de regressão logística para prever o grupo DPVA (menos ou mais provável de ter DPVA). A capacidade diagnóstica dos modelos foi expressa como área abaixo da curva ROC (*Receiver Operating Characteristic*) (AUC) e razão de verosimilhança positiva (LR+).

Resultados: Os resultados do ponto 8 do SADT, “Às vezes tenho pieira quando estou sentado ou deitado tranquilamente”, e algumas características do doente, nomeadamente idade, idade no diagnóstico de asma e índice de massa corporal, foram capazes de detetar razoavelmente bem a DPVA (AUC 0,74, LR+ 2,3). A capacidade diagnóstica aumentou ao adicionar a espirometria (percentagem do volume expiratório forçado em 1 segundo previsto: AUC 0,87, LR+ 5,0) e oscilometria (diferença de resistência entre 5 e 20 Hz e área de reatância: AUC 0,96, LR+ 12,8).

Conclusões: Se o acesso a testes respiratórios for limitado (p. ex. nos cuidados de saúde primários em muitos países), os doentes com DPVA podem ser razoavelmente bem identificados perguntando sobre pieira em repouso e algumas características do doente. Em contexto hospitalar, doentes com DPVA podem ser identificados com precisão consideravelmente maior recorrendo à espirometria e oscilometria.

Comentários: A DPVA é um problema comum no doente asmático que ocorre devido à inflamação crónica das vias aéreas e espessamento das paredes bronquiolares, bem como ao excesso de produção de muco. Isto resulta na redução da capacidade das pequenas vias aéreas manterem o fluxo de ar adequado, o que pode causar sintomas como pieira/sibilos, tosse e dispneia.

O diagnóstico da DPVA pode ser desafiante, uma vez que as provas de função respiratória tradicionais, como a espirometria, podem não detetar essas alterações. Por outro lado, métodos complementares de diagnóstico mais específicos podem ser solicitados, designadamente a pleuismografia ou a oscilometria de impulso, para avaliar a função das pequenas vias aéreas, contudo estes exames não estão disponíveis em todos os centros.

O artigo em análise foi baseado no estudo prospetivo multinacional ATLANTIS, que incluiu 764 adultos (18-65 anos de idade) com diagnóstico clínico de asma, apoiado por parâmetros objetivos provenientes de 29 centros pertencentes a 9 países. Trata-se de uma amostra muito representativa, o que poderá permitir a extrapolação de dados para a população em geral.

Os autores tinham como objetivo encontrar uma ferramenta simples que permitisse identificar os doentes asmáticos com maior probabilidade de DPVA. Com esse propósito, foram analisados vários parâmetros do questionário *Small Airways Dysfunction Tool* (SADT), características básicas do doente e testes respiratórios. O questionário SADT, previamente desenvolvido, consiste em 63 ítems que pretendem avaliar sinais e sintomas específicos que podem ser sugestivos de DPVA.

A análise estatística revelou que os parâmetros capazes de identificar razoavelmente bem doentes com DPVA foram: ponto 8 do questionário SADT (“Às vezes tenho pieira quando estou sentado ou deitado tranquilamente”), idade do doente, idade no diagnóstico de asma e índice de massa corporal. Estes resultados permitem afirmar que, mesmo com recursos limitados, é possível discriminar

de forma satisfatória os doentes com maior probabilidade de terem DPVA daqueles com menor probabilidade.

Adicionalmente, foi possível constatar que a associação de meios complementares de diagnóstico, nomeadamente a espirometria e oscilometria de impulso, em contexto hospitalar, permite aumentar consideravelmente a probabilidade de detetar DPVA. Isto poderá ter relevância clínica em doentes selecionados com asma mal controlada apesar de otimização terapêutica.

Em suma, o doente asmático é um desafio por todas as suas particularidades, sendo a DPVA um problema comum. Assim, importa trazer este tema à discussão, sensibilizando os profissionais de saúde para a pesquisa ativa da disfunção das pequenas vias aéreas e sua correta identificação. O diagnóstico adequado e o tratamento precoce são essenciais para controlar a doença e melhorar a qualidade de vida dos doentes.

Josefina Vieira

Coordenação do grupo de interesse de asma da SPAIC
Interna de formação específica de Imunoalergologia
do Hospital Dr. Nélio Mendonça, Funchal