

Definição de asma grave

Rev Port Imunoalergologia 2006; 14 (Supl 2): 15 - 25

João Fonseca¹, Carmen Botelho²

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

² Interna do Serviço de Imunoalergologia do Hospital de S. João, Porto

RESUMO

Recentemente, a asma grave tem sido alvo de grande atenção, sendo um exemplo o número dedicado a este tema da revista *Journal of Allergy and Clinical Immunology*, de Março de 2006. 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 pequena minoria das pessoas com asma, os doentes com asma grave têm um grande impacto da doença no seu dia-a-dia, sendo responsáveis pela maioria dos internamentos, urgências e absentismo por asma. Assim se compreende a atenção crescente sobre este grupo de doentes, que são afinal aqueles que mais podem necessitar e beneficiar de acompanhamento e intervenções terapêuticas especializadas.

Neste texto, são sumariadas as diferentes interpretações que estão a ser dadas ao conceito de asma grave, chamando-se a atenção para a distinção entre gravidade e controlo de asma assim como entre asma grave e asma difícil. São ainda feitas algumas considerações sobre a avaliação destes doentes, pois a sua identificação e caracterização é necessária para a própria definição desta síndrome.

INTRODUÇÃO

Desde meados da década de 90, com a ênfase colocada no tratamento anti-inflamatório com corticosteróides inalados e posteriormente na sua associação com outras terapêuticas de controlo, pode observar-se a melhoria 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 frequentes¹.

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 exacerbações²⁻¹⁰. Estas definições são a seguir detalhadas e estão sumariadas no Quadro I.

A asma atinge uma proporção significativa das pessoas nos países desenvolvidos, no entanto a grande maioria tem uma doença intermitente ou ligeira com pouco impacto na sua vida quotidiana. Esta grande maioria de pessoas com asma será cada vez mais bem controlada com os tratamentos disponíveis, tendo em conta os esforços que têm sido desenvolvidos na divulgação de *guidelines* de tratamento junto dos cuidados primários, pediatras e outros médicos não especializados em asma. Aqui interessam mais os desafios que se colocarão no futuro próximo na redução da morbilidade e dos custos associados com a asma mais grave, tendo os esforços da melhoria dos cuidados para estes doentes um grande potencial de redução de morbilidade¹.

Apesar da ausência de estudos específicos, tem sido estimado¹¹ 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 absentismo. Assim se compreende que esta pequena percentagem de doentes seja responsável por grande parte dos custos associados à asma¹². De facto,

os custos directos relacionados com asma grave são cerca de 8 vezes superiores aos da asma intermitente e mesmo 2 vezes superiores aos da asma moderada¹³.

GRAVIDADE VERSUS CONTROLO

Para se definir asma grave é útil fazer previamente a distinção entre os conceitos de gravidade e de controlo de asma^{14,17-21}.

Só em 1996 Cockroft e Swystun alertaram para a necessidade de distinção destes dois conceitos que ainda se confundem, por exemplo, nas *guidelines* GINA¹⁴.

A gravidade é uma característica intrínseca de uma doença enquanto o controlo é definido como a forma como as manifestações de uma patologia são minimizadas^{14,19} ou pela quantidade mínima de medicação necessária para se atingir uma determinada frequência de sintomas¹⁹.

O conceito de controlo caracteristicamente relaciona-se com 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 *standard* 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 com o 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, reflectindo o grau de alteração fisiopatológica subjacente. No caso da asma, pode ser avaliada pelo grau de obstrução das vias aéreas, sintomatologia do doente ou quantidade de agonistas β como terapêutica de alívio. O PEF e o FEV1 são duas medidas que, na prática clínica, se utilizam frequentemente para definir o seu grau de gravidade.

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	Canada ACR ⁹	ENFUMOSA ¹⁰
Medicação de controlo de asma	> 1260 µg/dia de BCT ou equivalente	> 1200 µg/dia de BUD ou equivalente + terapêutica adicional	≥ 3 fármacos para controlo da asma; 1260 µg/dia de BCT ou equivalente	> 2000 µg/dia de BCT ou equivalente	> 2000 µg/dia de BCT ou equivalente + agonistas β ₂ de longa acção	> 1000 µg/dia de BCT ou equivalente + agonista β ₂ de longa acção ± terapêutica adicional	> 2000 µg/dia de BCT ou equivalente + terapêutica adicional (incluindo CCT oral)	≥ 1200 µg/dia de BUD ou equivalente ou CCT orais
Corticóides orais	Contínuo (ou quase) ou ≥ 3 cursos/ano	≥ 6 meses ou ≥ 3 cursos / ano	≥ 5 mg/dia de prednisona ou ≥ 2 cursos/ano	NU	NU	-	-	-
Medicação de alívio rápido	Diária ou quase	Diária	NU	Contínua	NU	NU	Cada 2-4 horas	NU
Utilização de serviços de saúde	≥ 1 visitas não programadas/ano	≥ 1 visitas não programadas/ano	≥ 2 visitas não programadas/ano	NU	NU	NU	Admissão hospitalar recente	NU
Função respiratória	FEV1 < 80% ou variabilidade diurna do PEF > 20%	FEV1 < 80% ou variabilidade do PEF > 20%	NU	NU	NU	FEV1 ou PEF ≤ 60%, Variabilidade PEF ou FEV1 > 30%	FEV1 ou PEF < 60%	NU
Eventos graves	Episódio quase fatal no passado	Episódio quase fatal no passado	NU	NU	NU	NU	Episódio quase fatal no passado	NU
Sintomas diurnos	NU	NU	NU	NU	Persistentes apesar de tratamento	Sintomas diários	NU	NU
Sintomas nocturnos	NU	NU	NU	NU	NU	Frequentes	Frequentes	NU
Limitação de actividades	NU	NU	NU	NU	NU	Limitação actividade física	Limitação actividade física	NU
Exacerbações	NU	NU	NU	NU	NU	Frequentes	NU	≥ 1 /ano com necessidade de CCT oral ^{***}
Outros	Deterioração após ≤ 25% da dose de CCT oral ou inalado	Rápida deterioração da função pulmonar						

* Para definição de asma refractária são necessários 1 ou 2 critérios *major* e pelo menos 2 critérios *minor*; ** Necessários 2 critérios *major* ou 1 *major* e dois *minor*; *** Exacerbação definida como início de curso de corticoterapia oral nos doentes com utilização regular de corticoterapia inalada ou aumento temporário significativo na dose de corticóide oral, em doentes a fazer corticoterapia oral regular; NU – não utilizado; BCT – beclometasona; BUD – budesonido; CCT – corticosteróides; Números em sobreíndice indicam as referências bibliográficas. ATS – American Thoracic Society; SEPAR - Sociedad Española de Neumología y Cirugía Torácica; ERS – European Respiratory Society; BTS – British Thoracic Society; CODAC-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.

De modo a avaliar o controlo da doença podemos utilizar o número de exacerbações com necessidade de corticoterapia oral/sistémica ou o grau de sintomatologia crónica avaliado pelos registos seriados de PEF matinais de forma a documentar obstrução das vias aéreas e a sua variabilidade num mesmo dia.

Assim, a doença grave não é sinónimo de controlo inadequado. No entanto, a distinção entre gravidade e controlo é dificultada pelo facto de a resposta ao tratamento poder servir como um elemento para definir a sua gravidade¹⁵. A resposta ao tratamento refere-se, também, ao modo como há uma reacção positiva/favorável a uma dada intervenção, isto é, a facilidade com que se atinge um controlo adequado da doença com uma determinada terapêutica¹⁶.

Existem muitos entraves para o estabelecimento de um algoritmo de diagnóstico e avaliação da gravidade de asma²⁰. Muitas das *guidelines* mais recentes consideram a gravidade da asma como sendo estática. Tal como já referido, a gravidade é um processo dinâmico, como foi demonstrado num estudo de Calhoun e colaboradores²². 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 controlo de sintomas. Do mesmo modo, uma análise retrospectiva de mortes relacionadas com asma, em indivíduos com menos de vinte anos, mostrou que num total de 51 mortes 33 % ocorreram em indivíduos com asma ligeira e não em “asmáticos de alto risco”²³. Ambos os estudos subestimaram o grande potencial de labilidade do controlo da asma.

Um outro impedimento na definição de gravidade da asma é o facto de os sintomas não se correlacionarem com a classificação de gravidade²⁴. Este aspecto torna-se mais relevante num subgrupo de doentes com baixa percepção da sua sintomatologia²⁵. Nestes doentes tornam-se fundamentais as medidas de função pulmonar (ver Meios diagnósticos para a avaliação de doentes com asma grave/difícil).

Assim, recentemente, um documento conjunto da Academia e do Colégio de Alergia, Asma e Imunologia²¹,

salientou a necessidade de separar estes 2 conceitos. Nesse documento é recomendado que o médico em cada consulta defina o nível de controlo, independentemente da medicação efectuada anteriormente; desta forma ficaria, de facto, mais facilitado o foco nos objectivos de tratamento da asma definidos pelas *guidelines* internacionais (ver GINA),

GRAVE VERSUS DIFÍCIL

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

A asma grave poderá ser entendida como um grupo de síndromes dentro da asma difícil, estando a asma grave mais relacionada com as alterações fisiopatológicas dos doentes cuja má resposta à terapêutica dependerá, fundamentalmente, das características da própria asma.

Em seguida descrevem-se algumas das diferentes definições de asma grave e difícil.

Quadro 2. Definição de asma grave segundo a *American Thoracic Society*²

Critérios major
1) Tratamento contínuo (ou quase) com corticóides orais 2) Necessidade de tratamento com corticóides inalados em altas doses (> 1260 µg/dia de beclometasona ou equivalente)
Critérios minor
1) Necessidade de tratamento diário com medicação controladora de sintomas juntamente com corticóides inalados (ex: β 2 agonistas de longa acção, teofilina ou antagonistas dos leucotrienos) 2) Necessidade de utilização de β 2 agonistas de curta acção, diariamente (ou quase), para controlo dos sintomas 3) Obstrução persistente das vias aéreas (FEV1 < 80% previsto; variabilidade diurna do PEF > 20%) 4) Uma ou mais visitas não programadas (S.U./Médico Assistente) por ano devido a asma 5) Três ou mais “cursos” de corticoterapia oral/ano 6) Deterioração após redução de ≤ 25% da dose de corticóide oral ou inalado 7) Evento quase fatal, devido a asma, no passado

ASMA GRAVE

American Thoracic Society²

Um grupo de trabalho da ATS sugeriu uma definição específica e abrangente de asma grave, também designada refractária. Os doentes com asma grave são um subgrupo que permanece sintomático (sintomas persistentes, agudizações frequentes e obstrução persistente das vias aéreas) apesar de medicação em altas doses ou que necessitam de medicação em doses elevadas para estarem controlados. Esta definição pressupõe que os factores associados à sua doença foram excluídos, que os factores de agravamento foram tratados e que existe uma boa adesão à terapêutica. Se estas condições forem cumpridas e o doente apresentar 1 ou 2 critérios *major* e pelo menos 2 critérios *minor* dos que estão indicados no Quadro 2, é classificado como tendo asma grave.

O grupo da Asma da *Sociedade Espanhola de Pneumologia e Cirurgia Torácica* (SEPAR) publicou também um documento com orientações relativas à asma grave apoiado nos critérios da ATS³.

GINA 2002⁸

A asma persistente grave é definida nas *guidelines* internacionais pela presença de pelo menos um dos seguintes indicadores: sintomas diários, exacerbações frequentes, sintomas frequentes de asma nocturna (várias vezes por semana), limitação nas actividades físicas, FEV1 ou PEF ≤ a 60 % do previsto ou variabilidade do PEF ou FEV1 > 30 %. Estes indicadores foram definidos para os doentes sem tratamento.

A terapêutica farmacológica da asma persistente grave foi definida como corticoterapia inalada (>1000 µg/dia de beclometasona ou equivalente) e um agonista β2 de longa acção e, se necessário, um ou mais dos seguintes: teofilina de libertação prolongada, antagonista dos leucotrienos, agonista β2 oral de longa acção, corticoterapia oral. O degrau de tratamento prescrito ao doente também pode identificar asma grave. Um doente também será classificado como grave se tratado com degraus de tratamento inferiores ao de asma grave mas mantendo sintomas; por exemplo, um doente que mesmo tratado no degrau correspondente a asma persistente moderada tem sintomas persistentes.

Assim, na classificação do GINA, ainda em utilização, quer o nível de impacto da asma, quer o degrau 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.

ASMA DIFÍCIL

ERS Task force on Difficult/therapy-resistant asthma⁵

Para a ERS, o conceito de asma difícil/resistente à terapêutica será asma não controlada, em termos de sintomas, exacerbações, obstrução persistente/variável das vias aéreas, necessidade contínua de agonistas β2 de curta acção, apesar de corticoterapia inalada em doses elevadas

(> 2000 µg de beclometasona ou equivalente em adultos ou > 800 µg/dia de beclometasona ou equivalente em crianças).

Estudo ENFUMOSA¹⁰

Neste estudo transversal multicêntrico para definição de asma grave será necessário pelo menos uma exacerbação de asma, no último ano, apesar de tratamento com \geq 1200 µg/dia de budesonido ou beclometasona ou doses equivalentes de outros corticóides inalados ou orais. Uma exacerbação foi definida como início de curso de corticoterapia oral nos doentes com utilização regular de corticoterapia inalada ou aumento temporário significativo na dose de corticóide oral, em doentes a fazer corticoterapia oral regular.

Estudo TENOR⁴

Neste estudo prospectivo, observacional e multicêntrico, para definição de asma grave/difícil, era necessária grande utilização de serviços de saúde por parte dos doentes no último ano (Quadro 1) e medicação em altas doses (\geq 3 fármacos para controlo da asma, corticóides inalados em altas doses - > 1260 µg/dia de beclometasona ou equivalente; \geq 5 mg/dia de prednisolona oral) para controlo da sintomatologia.

OUTROS CONCEITOS RELACIONADOS COM ASMA GRAVE

Asma lábil (*Brittle asthma*)

Este conceito, actualmente pouco usado, refere-se aos doentes com asma difícil que têm episódios recorrentes de broncoespasmo grave, de início rápido (minutos-horas), a qualquer altura do dia e sem factor desencadeante identificável²⁶.

Asma de alto risco e episódios quase fatais

Um episódio quase fatal é definido como incidente com necessidade temporária de intubação e ventilação mecânica devido a deterioração clínica e agravamento da acidose respiratória²⁷. Apesar de não serem só os doentes com doença grave a terem agudizações graves e (quase) fatais, estes episódios são mais prováveis nestes doentes. As *guidelines* GINA⁸ definiram 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 SU, devido a asma, no último ano; 3) corticoterapia oral actual ou suspensa recentemente; 4) não utilização de terapêutica com corticóides inalados; 5) utilização excessiva de agonistas β_2 de curta acção; 6) história de doença psiquiátrica ou problemas psicossociais, incluindo utilização de sedativos; 7) não adesão à terapêutica.

Asma resistente à terapêutica

A resistência aos corticosteróides é uma área de intenso estudo. De forma muito breve, os doentes com asma corticorresistente têm melhoria da obstrução brônquica com terapêutica broncodilatadora com agonistas β_2 , mas não após “*curso*” de corticoterapia (40 mg/dia de prednisolona durante 2 semanas). Isto é, com corticoterapia oral não têm um aumento de pelo menos 15 % PEF matinal ou do FEV1². Alguns doentes com asma difícil apenas respondem a doses mais elevadas do que as esperadas (corticodependência), mas não cumprem aqueles critérios de resistência aos corticóides.

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, avaliar os factores associados a difícil controlo e finalmente a caracterização do tipo de asma grave (fenótipo)²⁸.

DIAGNÓSTICOS DIFERENCIAIS E FACTORES ASSOCIADOS A ASMA DIFÍCIL

É importante fazer a distinção entre os factores predisponentes e etiológicos de asma e os factores que, num doente com o diagnóstico prévio de asma, contribuem para a sua gravidade.

No entanto, alguns factores podem ser, simultaneamente, causa e consequência de asma de difícil controlo. Além disso, em alguns casos, serão motivo de diagnóstico errado de asma e noutros estarem presentes em simultâneo, 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 patologias concomitantes que contribuam para a gravidade da asma ou factores que tornam difícil o controlo da asma.

Um estudo recente²⁹ mostrou que doentes com asma difícil e exacerbações frequentes tinham invariavelmente associados outros factores, para 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 (OD 3.7) ou síndrome obstrutiva de apneia do sono (OD 3.7). Assim, a identificação e tratamento destes factores 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. As características específicas da imunobiologia da asma grave foram revistas por Branco-Ferreira³⁰.

Actualmente é discutido se a asma grave será uma outra doença, um conjunto de diferentes síndromes ou fenótipos de asma ou apenas uma complicação ou fase da asma mais ligeira¹. Existem cada vez mais indicações sobre a existência de heterogeneidade nos doentes com asma grave, tendo sido definidos alguns fenótipos (recentemente sumariados

Quadro 3. Patologias e situações clínicas que devem ser consideradas na identificação de doentes com asma grave ou difícil. Algumas podem ser apenas diagnósticos que se confundem com asma, mas noutros doentes estarem presentes ao mesmo tempo que a asma, dificultando o seu controlo (factores associados)

	Diagnósticos diferenciais	Factores 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 frequente	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 alergénios <i>indoor/outdoor</i>		x
Exposição ocupacional		x
Factores genéticos		x
Factores psicossociais e emocionais		x
Fármacos (β-bloqueantes, AINE's, IECA's)		x
Hipertiroidismo		x
Infecções respiratórias víricas e bacterianas		x
Influências hormonais		x
Má adesão à terapêutica		x
Obesidade		
Patologia obstrutiva do sono		x
Rinossinusite		x
Tabaco		x
Terapêutica inadequada		x

por Moore³¹). É mesmo provável que com os estudos prospectivos em curso na Europa e nos EUA mais fenótipos venham a ser descritos.

Estes fenótipos têm sido caracterizados³²⁻³⁹ pela presença ou ausência de eosinófilos nos brônquios, pela obstrução persistente das vias aéreas, pela frequência elevada de exacerbações ou variabilidade da doença e pela resistência aos corticosteróides. A descrição das suas características não cabem 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 diversas.

MEIOS DIAGNÓSTICOS PARA A AVALIAÇÃO DE DOENTES COM ASMA GRAVE/DIFÍCIL

Tendo em conta os parágrafos anteriores, 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 em cuidados primários, outros em todas as consultas de especialidade, enquanto outros ainda requerem meios e experiência que apenas existem em centros especializados⁴⁰.

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 facto, existe hoje evidência de que a avaliação exclusivamente clínica do estado e evolução da asma tem limitações importantes. Juniper observou recentemente que a avaliação em consulta médica tende a sobrevalorizar as melhorias e subvalorizar os agravamentos da asma⁴¹. Também Osborne *et al* notou a falta de correlação entre a gravidade avaliada pelo médico e a medição estandardizada dos sintomas de asma⁴². Isto mesmo foi muito recentemente salientado no documento conjunto da Academia e Colégio de Alergia, Asma e Imunologia, já referido²¹. A utilização de medidas objectivas, como a espirometria e de instrumentos validados de auto-avaliação pelo doente, do estado da asma, como a qualidade de vida, são cada vez mais aceites como necessários à avaliação da asma grave. A própria multidimensionalidade da asma obriga a uma avaliação abrangente^{17,43}. Assim, medidas validadas de avaliação da qualidade de vida fornecem informação complementar à entrevista clínica, podendo mesmo ajudar a

identificar doentes com asma mais grave⁴⁴. Também a medição estandardizada da utilização não programada de recursos de saúde devida à asma tem sido defendida como necessária para a identificação do doente com asma grave ou difícil^{4,10} e, recentemente, o grupo de consenso para a asma difícil do Reino Unido⁷ considerou como indispensáveis o despiste de factores de exposição ocupacional e psicológicos no doente com asma difícil.

Por outro lado, a variabilidade da asma grave, quer enquanto síndrome quer, no mesmo doente, ao longo do tempo, justificará a utilidade do registo de sintomas e de parâmetros de função respiratória entre visitas médicas. Estes meios de monitorização da doença há muito são recomendados, mas problemas de fiabilidade dos dados e a sua implementação na prática clínica têm impedido a sua utilização frequente, nomeadamente em Portugal (onde nem estão identificadas nas tabelas oficiais de actos diagnósticos e terapêuticos). No entanto, nos últimos anos têm ocorrido avanços na monitorização da asma, sendo previsível que terão mais desenvolvimentos nos próximos anos⁴⁵⁻⁵¹. A crescente disponibilidade de instrumentos electrónicos de monitorização de parâmetros respiratórios⁴⁵ 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^{46,47}, parecendo mesmo promissora na melhoria dos resultados clínicos⁴⁸. 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 teórico⁴⁹⁻⁵¹.

Outro problema importante é a identificação de situações da maior relevância na asma grave, cujos actuais meios de diagnóstico são actualmente pouco eficazes ou de difícil acesso. São disso 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.

Quadro 4. Exames utilizados na identificação e avaliação de doentes com asma grave (baseado em^{7,40})

Avaliação alergológica (testes cutâneos <i>prick</i> , IgE total e específicas)
Avaliação de exposições ocupacional e ambiental
Avaliação da qualidade de vida
Provas de função respiratória (espirometria com prova de broncodilatação)
Variabilidade do PEF (monitorização electrónica de parâmetros funcionais respiratórios)
Registo de sintomas e da utilização de β_2 agonistas como terapêutica de alívio
Verificação de correcta utilização de inaladores
Hemograma, função tiroideia
Telerradiografia de tórax
TC torácico, TC seios perinasais
Triagem de problemas psiquiátricos (por questionário ou entrevista clínica)
Pletismografia
Prova de metacolina
Contagem eosinófilos no esputo induzido
Medição da fracção de óxido nítrico exalado (FENO)
Avaliação de resposta aos corticosteróides sistémicos (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 baritado do tracto digestivo superior
Imunoglobulinas séricas e subclasses de IgG
Prova do suor e, se indicado, mutações CFTR
Broncofibroscopia (com biópsia e LBA se necessário)
Testes de função ciliar
Provocação alergénica
Provocação oral/nasal com ácido acetilsalicílico
Avaliação da absorção de corticóides
Análise de condensados de ar exalado
Prova de exercício
Densitometria óssea, observação oftalmológica e avaliação de outros efeitos laterais de CCT

Assim, a entrevista clínica continua a ser o elemento central e orientador da avaliação e elemento integrador de diferentes fontes de informação. Sendo 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 difícil é fundamental para o estudo e identificação dos doentes com maior morbidade devido à asma que não respondem suficientemente aos tratamentos habituais. Os estudos actualmente em curso contribuirão para melhorar a identificação e caracterização destes doentes. Os cuidados especializados têm particulares responsabilidades no diagnóstico, acompanhamento e tratamento destes doentes, devendo desenvolver capacidades nesta área, que está, actualmente, em pleno desenvolvimento.

BIBLIOGRAFIA

1. Wenzel SE. A different disease, many diseases or mild asthma gone bad? Challenges of severe asthma. *Eur Respir J* 2003; 22: 397-8.
2. Proceedings of the ATS Workshop on Refractory Asthma. Current Understanding, Recommendations and Unanswered questions. *Am J Respir Crit Care Med* 2000; 162:2341-51.
3. Área de Asma SEPAR. Normativa para el asma de control difícil. *Arch Bronconeumol* 2005; 41:513-23.
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;92:32-9.
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;13:1198-208.
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). *Respiratory Medicine* 2005; 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.asthmaguidelines.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; 22:470-7.
11. Moore WC, Peters SP. Severe asthma: an overview. *J Allergy Clin Immunol* 2006; 117:487-94.
12. Fonseca JA. Custos da doença alérgica. *Rev Port Imunoalergologia* 2003; 11: 268-83.
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; 19:61-7.
14. Cockcroft DW, Swystun VA. Asthma control versus severity. *J Allergy Clin Immunol* 1996; 98:1016-18.
15. Bateman ED. Severity and control of severe asthma. *J Allergy Clin Immunol* 2006; 117:519-21.
16. Stoloff SW, Boushey HA. Severity, control and responsiveness in asthma. *J Allergy Clin Immunol* 2006; 117:544-8.
17. Schatz M, Mosen D, Apter AJ, Zeiger RS, Vollmer WM, Stibolt TB, Leong A, Johnson MS, Mendoza G, Cook EF. Relationships among quality of life, severity, and control measures in asthma: an evaluation using factor analysis. *J Allergy Clin Immunol* 2005; 115:1049-55.
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; 93:409-14.
20. Oppenheimer JJ, Li J. Attaining Asthma Control. *Curr Opin Allergy Clin Immunol* 2006; 6:119-23.
21. Li J, Oppenheimer JJ, Bernstein L, et al. Attaining optimal asthma control: a practice parameter. *J Allergy Clin Immunol* 2006; 117:262.
22. Calhoun WJ, Sutton LB, Emmett A, et al. Asthma variability in patients previously treated with β_2 -agonists alone. *J Allergy Clin Immunol* 2003; 112:1088-94.
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, et al. 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; 121:329-33.
26. Ayres JG, Miles JF, Barnes PJ. Brittle asthma. *Thorax* 1998; 53: 315-21.
27. Gelb AF, Schein A, Nussbaum E, Shinar CM, Aelony Y, Aharonian H, Zamel Noe. Risk factors for near fatal asthma. *Chest* 2004; 126:1138-46.
28. Wenzel S. Severe asthma in adults. *Am J Respir and Crit Care Med* 2005; 172:149-60.
29. ten Brinke A, Sterk PJ, Masclee AA, Spinhoven P, Schmidt JT, Zwinderman AH, Rabe KF, Bel EH. Risk factors of frequent exacerbations in difficult-to-treat asthma. *Eur Respir J* 2005; 26:812-18.
30. Branco-Ferreira M. Imunobiologia da asma grave. *Rev Port Imunoalergologia* 2002; 10:190-2.
31. Moore WC, Peters SP. Severe asthma: an overview. *J Allergy Clin Immunol* 2006; 117:487-94.
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, Szefer 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, Szefer 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; 117:522-43.
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; 164:744-8.
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; 24:122-8.
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, Mørk 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; 23:287-91.
44. Fonseca JA, Delgado L, Costa-Pereira A, Tavares C, Moreira A, Morete A, de Oliveira F, Rodrigues J, Vaz M. Evaluation of the Asthma Life Quality test for the screening and severity assessment of asthma. *Allergy* 2004; 59:1198-204.
45. Fonseca JA, Costa-Pereira A, Delgado L, Silva LN, Magalhaes M, Castel-Branco MG, Vaz M. Pulmonary function electronic monitoring devices: a randomized agreement study. *Chest* 2005; 128:1258-65.
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; 11:43-6.
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, Wardlaw AJ, Pavord ID. 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(4 Pt 1):1043-51.

