



Exames complementares no diagnóstico da asma grave

Laboratory evaluation in the diagnosis of severe asthma

Beatriz Tavares*

Resumo

A asma grave é freqüentemente definida como a persistência de sintomas, apesar de doses elevadas de corticosteróide inalado. Cerca de 5% dos doentes com asma não atingem o controle da doença. O diagnóstico correto é essencial em uma primeira abordagem e o reconhecimento e controle de fatores que contribuam para o agravamento, é da maior relevância. Nesta revisão, são analisados os métodos e os vários procedimentos disponíveis para diagnóstico e controle da asma grave.

Rev. bras. alerg. imunopatol. 2006; 29(3):117-122 asma, asma grave, diagnóstico, atopia

Introdução

A asma é uma doença inflamatória crônica das vias aéreas caracterizada por sintomas respiratórios episódicos, obstrução variável ao fluxo aéreo, freqüentemente reversível, e hiperreatividade brônquica (HRB)¹. A asma é cada vez mais reconhecida como uma síndrome e não como uma doença específica. A histopatologia subjacente, as manifestações clínicas, a história natural e a resposta ao tratamento exibem considerável heterogeneidade². O termo asma de difícil controle inclui variantes ou fenótipos da doença³ como a asma muito grave, a asma que coloca a vida em risco, a asma instável, a asma córtico-dependente e a asma córtico-resistente⁴⁻⁸. Recentemente, a definição passou também a incluir os doentes não controlados apesar de doses máximas de medicações inaladas⁹⁻¹¹. É importante, no entanto, distinguir dois subgrupos da asma de difícil controle: um verdadeiro e um falso. Este último inclui a asma afetada por fatores não relacionados com a doença que levam à dificuldade de resposta ao tratamento (quadro 1)^{4,9,12,13}. Cerca de 5% dos doentes não se encontram controlados apesar de doses elevadas de corticosteróides^{9,14}. A maioria apresenta os critérios de asma grave, no entanto podem ter doença crônica leve ou moderada com exacerbações agudas graves^{5,14}.

O diagnóstico correto de asma com a exclusão de outras doenças com clínica semelhante é fundamental (quadro 2). Além dos sintomas característicos que sugerem o diagnóstico, a documentação de obstrução reversível das vias aéreas é extremamente importante. Nos doentes com história de asma e função pulmonar normal, a provocação com metacolina pode ajudar a confirmar o diagnóstico. A presença de eosinofilia no sangue periférico ou no estudo do escarro induzido (não usado na rotina), são igualmente elementos importantes. O agravamento dos sintomas após exposição a alérgenos, irritantes ou exercício físico, a pre-

Abstract

Severe asthma is frequently defined as persistence of symptoms despite high doses of inhaled corticosteroids. About 5% of asthmatic patients do not achieve control. The first step is the correct diagnosis. Secondly, looking for and control of the contributing factors for severity of disease is of most relevance. In this paper, the methodology and the available procedures for the diagnosis and control of severe asthma are reviewed.

Rev. bras. alerg. imunopatol. 2006; 29(3):117-122 asthma, severe asthma, diagnosis, atopy

sença de rinite alérgica, dermatite atópica ou história familiar de asma, alergia ou doença sinusai, aumentam a probabilidade do diagnóstico correto^{5,9,10,15}. Finalmente, a resposta terapêutica com melhora dos sintomas e da função pulmonar, confirma o diagnóstico⁵. Frequentemente, os doentes com asma não reconhecem os sintomas e têm percepção deficiente da gravidade da doença, especialmente se a asma é grave e com longa evolução^{1,10}.

Quadro 1 - Situações que simulam asma de difícil controle¹⁴

1. Diagnóstico incorreto de asma
2. Co-morbidades com sintomas semelhantes:
 - Obstrução das vias aéreas superiores (disfunção das cordas vocais, estenose traqueal, etc.
 - Síndrome de hiperventilação
 - Hipertireoidismo
 - Rinossinusite, polipose nasal
 - Refluxo gastro-esofágico
 - Bronquiectasias
3. Fatores agravantes não controlados:
 - Exposição a alérgenos
 - Asma ocupacional
 - Medicamentos (beta bloqueadores, antiinflamatórios não esteróides, inibidores da ECA)
4. Não adesão ao tratamento

*Assistente de Imunoalergologia do Serviço de Imunoalergologia dos Hospitais da Universidade de Coimbra, Portugal

Quadro 2 - Diagnósticos diferenciais de asma grave^{4, 5}

- Doença pulmonar obstrutiva crônica (DPOC)
- Fibrose cística / Bronquiectasias
- Disfunção das cordas vocais
- Insuficiência cardíaca congestiva
- Obstrução mecânica das vias aéreas
 - i. Aspiração ou inalação de corpo estranho
 - ii. Obstrução das vias aéreas superiores
 - iii. Traqueomalácia
 - iv. Tumores afetando as vias aéreas centrais
- Doenças bronquiolares primárias (bronquiolite obliterante)
- Amiloidose brônquica
- Fraquezas neuromusculares
- Doenças das mitocôndrias
- Hiperventilação / pânico
- Como parte de uma diátese de asma: aspergilose broncopulmonar alérgica e síndromes eosinofílicas pulmonares

Diagnóstico de asma grave

Além dos sintomas característicos da doença, alguns exames complementares revelam-se de grande importância para o diagnóstico.

1 - Testes de função pulmonar

A avaliação da função pulmonar é o procedimento mais freqüentemente utilizado e que permite a documentação de obstrução ao fluxo aéreo, total ou parcialmente reversível com broncodilatação, a HRB, a avaliação da gravidade e a monitorização da resposta ao tratamento^{1,16}. Doentes com asma grave exibem todas estas características, mas em maior grau comparativamente aos doentes com asma leve¹⁴.

Nos doentes com asma grave a limitação ao fluxo aéreo pode ser sempre demonstrada, especialmente quando sem medicação, e está freqüentemente reduzida (<70% do valor teórico); a HRB está presente (ex. PC20 de metacolina <1 mg/ml) e/ou ocorrem grandes variações na função pulmonar (ex. variabilidade diurna do PFE >20%)¹⁴. Existe além deste, um grupo de doentes que apresentam valor de volume expiratório forçado no primeiro segundo (VEF1) basal relativamente normal e que rapidamente descompensam na presença de estímulos conhecidos ou desconhecidos¹⁴.

A obstrução pode ser quantificada por testes de função pulmonar que incluem a espirometria e a pletismografia. A espirometria fornece, informação sobre o VEF1, a capacidade vital forçada (CVF), o fluxo expiratório entre 25 e 75% da CVF (FEF₂₅₋₇₅), pico de fluxo expiratório (PFE) e a curva fluxo-volume^{1,16}. O VEF1 diminuído (<80% do valor previsto) associado a CVF relativamente normal e com relação VEF1/CVF (Índice de Tiffeneau) inferior a 0,8¹⁷ sugere obstrução das vias aéreas. Freqüentemente o fluxo expiratório médio a 50% da CV (FEF₅₀) e o FEF₂₅₋₇₅, que podem refletir o estado das pequenas vias aéreas também se encontram diminuídos (<60% do valor previsto) e freqüentemente permanecem anormais, mesmo com VEF1 normal e ausência de sintomas^{16,17}.

Na presença de obstrução das vias aéreas, a curva fluxo-volume apresenta a concavidade característica em direção ao eixo do volume na fase expiratória^{16,18}.

A resistência ao fluxo aéreo está também freqüentemente aumentada, sendo reversível com tratamento apropriado. Nos doentes com asma grave este fenômeno associado à perda da elasticidade pulmonar leva à insuflação,

fechamento prematuro das vias aéreas e diminuição do fluxo expiratório, embora sem alteração da capacidade de difusão pulmonar. Os volumes pulmonares nestes doentes revelam um padrão de encarceramento aéreo, com aumento do volume residual, capacidade residual funcional e capacidade pulmonar total; em contraste, a capacidade vital e todas as suas subdivisões estão diminuídas. Estas alterações agravam-se durante o esforço físico sendo a causa principal de dispnéia e limitação da capacidade para o exercício¹⁴. Em doentes com asma crônica persistente, a resistência das vias aéreas pode aumentar até três vezes em relação ao normal. Estas alterações são dependentes em sua maioria das alterações inflamatórias da mucosa brônquica e da extensão da contração muscular⁴. Adicionalmente, o uso de corticosteróides pode condicionar diminuições na força muscular respiratória levando a alterações na função pulmonar¹⁹.

Na crise grave de asma é importante notar que a resolução dos sintomas e sinais de asma não significa que a função pulmonar tenha normalizado. O VEF1 pode apresentar valores entre 40% e 70% do valor previsto apesar do paciente se encontrar assintomático²⁰.

A ausência de melhora do VEF1 de no mínimo 15% (e 200 mL) após corticoterapia sistêmica durante sete dias ou idealmente 14 dias define a córtico-resistência¹⁴.

O estudo da reversibilidade da obstrução ao fluxo do fluxo aéreo pelos testes da função pulmonar constitui o segundo componente da avaliação da asma. Após a administração de um broncodilatador (ex. salbutamol), há freqüentemente melhora significativa do VEF1, da CVF ou do FEF₂₅₋₇₅. A curva fluxo-volume exhibe reversibilidade significativa, podendo aproximar-se da curva normal ou mostrar apenas uma obstrução reduzida¹⁶.

De acordo com os critérios estabelecidos pela *American Thoracic Society*, o aumento de 12% no VEF1 ou na CVF representando pelo menos 200 ml de volume, ou o aumento de volume de 25% do FEF₂₅₋₇₅ constitui resposta significativamente positiva¹⁷. Quanto mais próximo dos valores normais mais provável o diagnóstico de asma e não o de doença pulmonar crônica obstrutiva (DPOC) ou outra causa de doença pulmonar obstrutiva⁵. Contudo, alguns doentes com asma grave não apresentam resposta broncodilatadora significativa porque a obstrução subjacente é largamente causada por inflamação. Nestes doentes, um curso curto de corticosteróides pode demonstrar a reversibilidade^{5,16}. O aumento significativo do VEF1 ou do PFE após broncodilatador denota a grande labilidade das vias aéreas, indicando que a asma não está bem controlada. Sob certas circunstâncias a resposta pode ser atípica, com melhora da função pulmonar primariamente pela redução do encarceramento aéreo refletido pela diminuição do volume residual e do volume de gás intratorácico no final de uma respiração em volume corrente e aumento da CVF¹⁸.

A limitação fixa ao fluxo aéreo da maioria dos doentes com asma refratária pode ser definida com VEF1 após broncodilatador inferior a 80% do valor previsto (na presença de relação VEF1/CVF reduzida) após sete a 14 dias de corticoterapia sistêmica. Esta irreversibilidade é freqüentemente atribuída à inflamação de longa duração não controlada que possibilita vias aéreas com mais fibrose¹⁴.

Adicionalmente, é possível a medição do PFE com aparelhos portáteis para utilização em casa e monitorização do estado relativo da função pulmonar comparando com o valor basal ou o melhor valor do doente^{1,16}. Este é também um método importante para avaliação da instabilidade, freqüentemente presente durante o período noturno, na asma grave²¹. A avaliação pode ser realizada não só pela monitorização dos sintomas, mas também pelo registro da queda do PFE ao longo da noite. A variação nos indivíduos normais é usualmente inferior a 10%, mas na asma noturna a variabilidade do PFE é superior a 15-20%^{18,22}.

A presença de HRB pode ser avaliada usando-se agentes farmacológicos inalados (histamina, metacolina) ou estímulos físicos naturais (exercício, exposição a ar frio)²³. A resposta a agentes químicos está aumentada, de modo que a quantidade necessária para produzir um dado decréscimo na função pulmonar é muito menor do que nos indivíduos normais^{24,28}. O procedimento mais frequentemente utilizado é a provocação com metacolina¹⁶. O nível de reatividade é definido pela avaliação da função pulmonar antes e após inalação de concentrações crescentes de metacolina, um agonista colinérgico capaz de estimular os receptores muscarínicos das células do músculo liso nas vias aéreas e causar constrição. Quanto maior a reatividade das vias aéreas, menor a quantidade de metacolina necessária para diminuir a função pulmonar. Os resultados deste teste são tipicamente expressos como a concentração provocadora de metacolina que causa a diminuição de 20% do VEF1 (designada como PC20)¹⁷. Ao valor da PC20 obtido é atribuído um significado de acordo com as guias da *American Thoracic Society* (quadro 3).

Quadro 3 - Resultados dos testes de metacolina¹⁷

PC20 (mg/ml)	Resposta
> 16,0	Resposta normal
4,0-16,0	Reatividade brônquica limítrofe
< 4,0	Teste positivo

A PC20 de metacolina menor que 8mg/dl tem sensibilidade de 100% para diagnóstico de asma e especificidade de 93%, valor preditivo negativo de 100%, e valor preditivo positivo de apenas 29%²⁶. A elevada sensibilidade deste teste indica que virtualmente todos os doentes com asma terão resposta positiva a este estímulo. Contudo, a baixa especificidade e o baixo valor preditivo positivo indicam que o teste positivo não significa necessariamente o diagnóstico positivo de asma. Confirma apenas que está presente, com alguma certeza, a reatividade anormal das vias aéreas. Além da asma, a presença de atopia, infecção respiratória, DPOC, bronquiectasias, sarcoidose e insuficiência cardíaca congestiva podem cursar com HRB. Um resultado negativo exclui, com certo grau de certeza, o diagnóstico de asma⁵. Na minoria de doentes com asma grave com testes de função pulmonar normais, cujos sintomas típicos de asma não respondem ao tratamento ou têm crises de asma muito graves, a broncoprovocação com metacolina é especialmente útil^{5,18}.

2 - Testes de alergia

Os testes cutâneos de hipersensibilidade imediata por puntura (*prick*)²⁷ ou sorológicos por métodos de rádio-imunoensaio ou imunoenzimáticos, são efetuados para identificar a sensibilização do tipo IgE a alérgenos que possam contribuir para os sintomas de asma. A presença de sensibilização não implica no diagnóstico, mas pode servir de orientação para implementação de medidas de controle ambiental²⁸.

Os aeroalérgenos são importantes na gênese de inflamação e a exposição a níveis elevados pode ser fator importante em doentes com asma grave não controlada. Incluem-se nos mais frequentemente implicados os ácaros do ambiente doméstico e o gato, mas exposição a outros alérgenos como os da barata e fungos devem também ser considerados^{9,29}. A sensibilização e exposição sazonal a *Alternaria sp* tem sido apontada como causa de crises graves de asma e como um fator de risco para morte súbita decorrente da asma^{13,19}. Além destes devem também ser sis-

tematicamente estudados os alérgenos ocupacionais¹⁹ e os alimentares, estes últimos particularmente nas crianças^{13,29}.

3 - Radiografia do tórax

É exame clássico na avaliação de doença pulmonar, podendo logo de início excluir uma série de doenças com sintomas semelhantes à asma. Em alguns doentes pode se observar sinais indiretos de hiperinsuflação, com retificação dos arcos costais, aumento dos espaços intercostais, aumento da transparência dos campos pulmonares e retificação do diafragma, no aspecto pôstero-anterior; no perfil, o aumento do espaço claro retro-esternal e retro-cardíaco.

4 - Tomografia axial computadorizada (TAC)

A tomografia axial computadorizada (TAC) é uma das ferramentas mais úteis para visualizar as vias aéreas. A TAC de alta resolução (TCAR) permite a visualização das vias aéreas e do parênquima com muito maior detalhe do que a TAC convencional e a radiografia do tórax. Evoluções técnicas melhoraram a resolução espacial da TCAR tornando teoricamente possível examinar as vias aéreas de menor calibre. Este método tem sido usado para avaliar *in vivo* a parede das vias aéreas e alterações como o espessamento da parede brônquica, enfisema e padrões de densidade pulmonar em mosaico, permitindo explorar e quantificar a extensão do remodelamento nas vias aéreas de asmáticos.

Os indivíduos com asma têm vias aéreas mais espessas na TAC do que indivíduos controles são, estando o grau de espessamento relacionado à gravidade da doença, obstrução ao fluxo aéreo e reatividade das vias aéreas. O aumento da área de parede das vias aéreas não é acompanhado de diminuição da área luminal. Estudos recentes indicam que doentes com asma grave e obstrução irreversível do fluxo aéreo têm doença mais prolongada, o processo inflamatório mais exuberante e mais anomalias das vias aéreas avaliadas por TCAR, que sugerem remodelamento das vias aéreas. A densidade pulmonar avaliada pela TCAR correlaciona-se com a limitação ao fluxo aéreo e o volume pulmonar, assim como com a idade do doente e a gravidade da asma³⁰. Jensen et al. avaliaram alterações na TCAR na asma grave e concluíram que os achados mais consistentes eram o espessamento brônquico (100%), o encarceramento aéreo nas imagens em expiração (87%), a diminuição da atenuação inspiratória (60%), e o estreitamento do lúmen brônquico (40%)³¹.

Uma vantagem adicional da realização deste exame é a exclusão de outras doenças como bronquiectasias, enfisema, bronquiolite obliterante e alveolite alérgica extrínseca²¹, no entanto, a asma grave pode ser indistinguível da bronquiolite obliterante³¹.

5 - Hemograma com leucograma

A realização de hemograma pode ser útil no diagnóstico diferencial de asma. A presença de eosinofilia no sangue periférico, associada à obstrução das vias aéreas é quase diagnóstico de asma em adulto^{5,16}.

6 - Estudo do escarro induzido

Esta técnica relativamente recente consiste na indução da produção de expectoração pela inalação de solução salina iso ou hipertônica administrada por nebulização, de modo a poder estudar características da inflamação das vias aéreas na asma ou outras doenças respiratórias. A presença de eosinofilia suporta o diagnóstico de asma⁵ e no caso de asma grave, sugere um fenótipo que pode beneficiar-se de doses elevadas de corticosteróides ou agentes antiinflamatórios alternativos^{12,32,33}. O limite normal de eosinófilos no escarro induzido é de 2% nos adultos³⁴ e 2,5 % nas crianças³⁵.

7 - Estudo do condensado brônquico expirado

Recentemente a análise do condensado brônquico do ar exalado tem despertado algum interesse no estudo da inflamação em doentes com asma. O gás subglótico saturado com água pode ser coletado como condensado de vapor de

água através de expiração para um tubo de condensação. A análise deste líquido permite a avaliação de vários marcadores inflamatórios, nomeadamente os óxidos de nitrogênio como o nitrito e o nitrato, o peróxido de hidrogênio, citocinas, leucotrienos, prostaglandinas e o pH. Os ensaios são reprodutíveis, sem grande variação com a idade^{16,35}.

Doenças associadas à asma ou com sintomas semelhantes

Ocasionalmente, a asma pode ser difícil de controlar por estar associada a outras doenças não diagnosticadas ou não tratadas que a agravam (quadros 1, 2 e 4). Estudos epidemiológicos sugerem que a **rinite** está presente em cerca de 75% a 80% dos doentes com asma e cerca de 7% a 15% têm **polipose nasal**. Vários estudos demonstram que a presença de rinite alérgica^{29,38,39} e a **doença sinusal** podem dificultar o controle da asma agravando-a⁹. Em muitos doentes os testes cutâneos de hipersensibilidade imediata, a TAC dos seios da face e o exame nasal podem ajudar no diagnóstico^{5,29}.

Quadro 4 - Doenças associadas à asma⁵

- Aspergilose broncopulmonar alérgica
- Síndrome de hiperventilação / pânico
- Pneumonia eosinofílica
- Síndrome carcinóide
- Síndrome de Churg-Strauss
- Hipertireoidismo
- Déficit de alfa1-antitripsina
- Apnéia obstrutiva do sono
- Disfunção das cordas vocais
- Obesidade

O **refluxo gastro-esofágico (RGE)** é também relativamente freqüente entre os doentes com asma, variando entre 15% e 72% de acordo com o procedimento diagnóstico usado (sintomas clínicos, medições de pH ou manometria esofágica)^{4,40}. Estima-se que cerca de um terço dos doentes que sofrem de asma relacionada a RGE possam ter refluxo silencioso⁴¹. O RGE pode ser devido ao relaxamento transitório do esfíncter gastro-esofágico inferior, como resultado da terapêutica broncodilatadora, achatamento do diafragma devido ao aprisionamento aéreo e aumento das pressões intra-abdominais⁹. Embora os doentes com asma e RGE exibam deficiente controle da asma, não está claro se o tratamento do refluxo melhora a asma^{4,9, 40}.

A **disfunção das cordas vocais** é também uma doença que pode ser confundida com asma, embora em cerca de um terço dos doentes ambas possam coincidir^{9,16}. É caracterizada pelo encerramento paradoxal das cordas vocais na inspiração, resultando na obstrução das vias aéreas superiores⁵. O diagnóstico é sugerido pelo aparecimento e resolução súbita de sintomas, resposta deficiente ou ausente ao tratamento da asma e sintomas localizados às cordas vocais (ex. rouquidão). A sibilância nestes doentes nunca está presente durante o sono e freqüentemente agrava durante o exame torácico⁹. A espirometria pode mostrar diminuição dos débitos, dependendo do esforço dos doentes e da disfunção das cordas vocais, no entanto, a limitação do fluxo expiratório está freqüentemente ausente. A inspeção cuidadosa da curva fluxo-volume mostra freqüentemente um esforço sub-ótimo nas curvas de expiração forçada com fluxos inspiratórios reduzidos e achatamento da porção inspiratória, sinais estes de obstrução extra-torácica condicionados pelo encerramento paradoxal parcial

ou completo das cordas vocais na inspiração^{9,16}. A expiração forçada muito reduzida com aumento da resistência das vias aéreas pode ser devida à coexistência de asma⁹. A visualização direta com laringoscópio confirma o movimento paradoxal das cordas vocais. Contudo, na ausência de sintomas ativos esta alteração pode não ser observada¹⁶, ou estar apenas presente após provocação com exercício ou metacolina⁴².

Os **distúrbios de ansiedade e pânico** podem ser igualmente interpretados como asma. Neste caso, os testes de função pulmonar e a prova de provocação com metacolina são normais¹⁶. Finalmente, embora o papel da **obesidade** no aumento da gravidade da asma ainda esteja por esclarecer, verifica-se associação entre obesidade e asma^{12,36,37}.

Resumo da abordagem diagnóstica

Ao observar um doente com asma grave é importante confirmar o diagnóstico, avaliar e tratar os fatores desencadeantes e otimizar a terapêutica. Com esse propósito, um primeiro conjunto de exames deve ser realizado. A consideração de outras possibilidades diagnósticas baseadas no quadro clínico do doente orienta o pedido de exames sub-seqüentes (quadro 5).

Monitorização do tratamento

1 - Óxido nítrico exalado

A determinação do óxido nítrico exalado (FE_{NO}) foi proposta como arma diagnóstica na asma, baseado nas correlações significativas entre a HRB e o FE_{NO} em doentes nunca submetidos à corticoterapia⁴³. As medições de FE_{NO} constituem um marcador específico da inflamação eosinofílica das vias aéreas, usualmente associada à boa resposta à corticoterapia^{2,16}. Os níveis basais de FE_{NO} podem variar significativamente devido à idade, sexo, infecções respiratórias, fumo de tabaco, rinite alérgica, e polimorfismos genéticos nos genes da sintetase do óxido nítrico¹⁶. Embora o FE_{NO} possa não estar totalmente validado para o diagnóstico de asma, a sua utilidade reside na monitorização do controle da asma, guiando a terapêutica e fornecendo indicação sobre a sensibilidade aos corticosteróides^{16,44}.

Existem atualmente dados suficientes⁴⁵ que permitem um esquema interpretativo dos valores de FE_{NO} em doentes com asma: níveis reduzidos (<25 ppb) em indivíduos assintomáticos indicam que a dose de corticosteróides inalados pode ser diminuída ou mesmo abolida; níveis reduzidos em um indivíduo sintomático indicam que a causa não é a inflamação eosinofílica, devendo ser investigados outros fatores que agravem os sintomas; níveis elevados de FE_{NO} (>45-50 ppb) em indivíduos assintomáticos devem ser interpretados no contexto clínico, não obrigando necessariamente a intervenção terapêutica. Em doentes com asma ativa, não predizem necessariamente uma crise de asma, no entanto esse valor pode ter relevância na predição da consequência da redução de corticosteróide em paciente com asma em remissão. Níveis elevados significam corticoterapia inalatória inadequada por não cumprimento da terapêutica, deficiente técnica inalatória, necessidade de ajuste de doses ou raramente, cortico-resistência^{2,46}.

Em contraste com o estudo do escarro induzido, as determinações de FE_{NO} são fáceis de executar e reprodutíveis².

2 - Monitorização do VEF1

Os doentes mais graves demonstram freqüentemente diminuição da percepção do seu estado funcional¹⁴. A monitorização do VEF1 como parte da rotina diária, permite o reconhecimento precoce da perda de controle e uma intervenção mais adequada^{1,14,18}. Em alguns casos, a monitorização do VEF1 pode ainda demonstrar diminuição dos débitos em resposta a desencadeantes (ex. local de trabalho) e recuperação após terapêutica^{5,18}.

Quadro 5 - Avaliação dos doentes com asma grave^{5,14}

<p>1. Avaliação inicial</p> <p>a. História clínica e exame físico exaustivos</p> <p>b. Confirmar a limitação reversível do fluxo aéreo e quantificar a gravidade</p> <p> i. Espirometria, curvas fluxo-volume antes e após broncodilatador</p> <p> ii. Capacidade pulmonar total e volume residual [†]</p> <p> iii. Capacidade de difusão (em adultos) [‡]</p> <p> iv. Teste de metacolina se clinicamente indicado</p> <p>c. Contagem de eosinófilos no sangue (eventualmente no escarro induzido)</p> <p>d. Testes cutâneos de alergia</p> <p>e. IgE sérica</p> <p>f. Radiografia do tórax</p> <p>2. Considerar outros diagnósticos no diagnóstico diferencial de tosse, dispnéia e sibilância</p> <p>a. Doença pulmonar obstrutiva crônica</p> <p>b. Pneumonites de hipersensibilidade (TAC torácica de alta resolução)</p> <p>c. Bronquiectasias (TAC torácica de alta resolução)</p> <p>d. Fibrose cística (teste do suor e teste genético)</p> <p>e. Disfunção das cordas vocais ou outra obstrução mecânica das vias aéreas superiores</p> <p>f. Apnéia obstrutiva do sono (estudo do sono)</p> <p>g. Síndrome de Churg-Strauss (anticorpos anti-citoplasma de neutrófilos)</p> <p>h. Disfunção cardíaca (ecocardiograma)</p> <p>i. Aspergilose bronco-pulmonar alérgica (IgE específica a <i>Aspergillus</i>)</p> <p>3. Investigar a presença ou ausência de doenças concomitantes que podem exacerbar a asma.</p> <p>a. Testes cutâneos de alergia (atopia e rinite alérgica)</p> <p>b. TAC dos seios da face (sinusite, polipose)</p> <p>c. Monitorização do pH esofágico nas 24 horas (refluxo gastro-esofágico)</p> <p>d. Radiografia do tórax (infiltrados pulmonares, doença intersticial pulmonar, enfisema)</p> <p>e. Eosinófilos no sangue, testes cutâneos de hipersensibilidade imediata <i>Aspergillus</i> e dosagem de IgE sérica (Síndrome de Churg-Strauss ou aspergilose bronco-pulmonar alérgica), broncofibroscopia, dosagem de alfa1-anti-tripsina.</p>

[†] Indicado neste grupo de doentes para diagnóstico diferencial entre doença obstrutiva e doença restritiva

[‡] Asma é caracterizada por DLCO elevada ou um valor no limite superior do normal. DLCO baixa sugere enfisema, doença vascular pulmonar ou doença pulmonar intersticial.

Conclusões

A investigação recente nomeadamente relativa aos fenótipos clínicos e aos mecanismos da doença é relativamente promissora particularmente no que respeita a tratamentos adicionais aos corticosteróides. A dificuldade no controle dos doentes com asma grave exige a investigação mais cuidadosa de modo a poder melhorar a abordagem e a qualidade de vida destes doentes.

Referências

- Global Initiative for Asthma. Global Strategy for Asthma Management and Prevention. NIH Publication No 02-3659 Issued January, 1995. GINA Workshop Report (Updated 2005). Available on: <http://www.ginasthma.org>
- Taylor DR. Nitric oxide as a clinical guide for asthma management. *J Allergy Clin Immunol.* 2006; **117**:259-62.
- Wenzel SE. Severe asthma in adults. *Am J Respir Crit Care Med* 2005; **172**:149-60
- Lopez-Vina A, Agüero-Balbin R, Aller-Alvarez JL, Bazus-Gonzalez T, Cosío BG, de Diego-Damia A et al. Area de Asma-SEPAR. Guidelines for the diagnosis and management of difficult-to-control asthma. *Arch Bronconeumol* 2005; **41**:513-23.
- Strek ME. Difficult asthma. *Proc Am Thorac Soc* 2006; **3**:116-23.
- Szeffler SJ, Leung DYM. Glucocorticoid-resistant asthma: pathogenesis and clinical implications for management. *Eur Respir J* 1997; **10**:1640-7.
- Ayres JG, Miles JF, Barnes PJ. Brittle asthma. *Thorax* 1998; **53**:315-321.
- McFadden ER. Acute severe asthma. *Am J Respir Crit Care Med* 2003; **168**:740-59.
- Barnes PJ, Woolcock AJ. Difficult asthma. *Eur Respir J* 1998; **12**:1209-18.
- ERS Task Force. Difficult/therapy-resistant asthma. *Eur Respir J* 1999; **13**:1198-208.
- Robinson DS, Campbell DA, Durham SR, Pfeffer J, Barnes PJ, Chung KF. Systematic assessment of difficult-to-treat asthma. *Eur Respir J* 2003; **22**:478-83.
- Wenzel S, Szeffler SJ. Managing severe asthma. *J Allergy Clin Immunol* 2006; **117**:508-511.
- Iliescu C, Tillie-Leblond I, Deschildre A, de Blic J. Difficult asthma in children. *Arch Pediatr.* 2002; **9**:1264-73.
- Proceedings of the ATS workshop on refractory asthma: current understanding, recommendations, and unanswered questions. American Thoracic Society. *Am J Respir Crit Care Med* 2000; **162**:2341-51
- Nelson HS. Diagnosis and management of severe asthma in the adult. In Szeffler SJ, Leung DYM (ed), Marcel Dekker, Inc, 1996; 86:397-419
- Mathur SK, Busse WW. Asthma: diagnosis and management. *Med Clin North Am* 2006; **90**:39-60.

17. Lung function testing: selection of reference values and interpretative strategies. American Thoracic Society. *Am Rev Respir Dis* 1991; 144:1202-18
18. Larsen GL, Cherniac RM, Irvin CG. Severe Asthma. Pathogenesis and clinical management. In Szefer SJ, Leung DYM (ed), Marcel Dekker, Inc, 1996; 86:77-101.
19. Dekhuijzen PNR, Decramer M. Steroid-induced myopathy and its significance to respiratory disease: a known disease rediscovered. *Eur Respir J* 1992; 5:997-1003.
20. McFadden EF Jr, Kiser R, deGroot WJ. Acute bronchial asthma: relations between clinical and physiologic manifestations. *N Eng J Med* 1973; 288:221-225
21. National Heart, Lung and Blood Institute National Asthma Education Program expert Panel Report. Guidelines for the diagnosis and management of asthma. *J Allergy Clin Immunol* 1991; 88:425-534
22. Martin RJ. Nocturnal asthma. *Clinics Chest Med* 1992; 13:533-550
23. Colasurdo GN, Larsen GL. Airway hyperresponsiveness. In: *Asthma and rhinitis*. Busse W, Holgate S (eds), Boston: Blackwell, 1994:1044-56.
24. Juniper EF, Frith PA, Hargreave FE. Airway responsiveness to histamine and methacholine: relationship to minimum treatment to control symptoms of asthma. *Thorax* 1981; 36:575-9.
25. Murray AB, Fergusson AC, Morrison B. Airway responsiveness to histamine as a test for overall severity of asthma in children. *J Allergy Clin Immunol* 1981; 68:119-24.
26. Cockcroft DW, Murdock KY, Berscheid BA. Sensitivity and specificity of histamine PC20 determination in a random selection of young college-students. *J Allergy Clin Immunol* 1992; 89:23-30
27. Position paper: Allergen standardization and skin tests. The European Academy of Allergology and Clinical Immunology. *Allergy* 1993; 48(14 Suppl):48-82.
28. Fabbri LM, Caramoni G, Maestrelli P. Definition, clinical features, investigations and differential diagnosis of asthma. In *Allergy and allergic diseases* AB Kay (Ed), Blackwell Science 1997: 1347-59
29. Garcia G, Adler M, Humbert M. Difficult asthma. *Allergy* 2003; 58:114-21.
30. Mitsunobu F, Tanizaki Y. The use of computed tomography to assess asthma severity. *Curr Opin Allergy Clin Immunol* 2005; 5:85-90
31. Jensen SP, Lynch DA, Brown KK, Wensel SE, Newell JD. High-resolution CT features of severe asthma and bronchiolitis obliterans. *Clin Radiol* 2002; 57:1078-85.
32. 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; 26:812-8.
33. 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.
34. Holz O, Kips J, Magnussen H. Update on sputum methodology. *Eur Respir J* 2000; 16:355-9
35. Gibson PG, Henry RL, Thomas P. Noninvasive assessment of airway inflammation in children: induced sputum, exhaled nitric oxide, and breathe condensate. *Eur Respir J* 2000; 16:1008-15
36. Weiss ST, Shore SS. Obesity and asthma. *Am J Respir Crit Care Med* 2004; 169:963-8.
37. Saint-Pierre P, Bourdin A, Chanez P, Daures JP, Godard P. Are overweight asthmatics more difficult to control? *Allergy* 2006; 61:79-84.
38. Allergic Rhinitis and Its Impact on Asthma. Workshop report. *J Allergy Clin Immunol* 2001; 108:5198-240.
39. Newman LJ, Platts-Mills TA, Phillips CD, Hazen KC, Gross CW. Chronic sinusitis. Relationship of computed tomographic findings to allergy, asthma, and eosinophilia. *JAMA* 1994; 271:363-7.
40. Field SK, Underwood M, Rollin B, Cowie RL. Prevalence of gastroesophageal reflux symptoms in asthma. *Chest* 1996; 109:316-22.
41. Simpson WG. Gastroesophageal reflux disease and asthma: diagnosis and management. *Arch Intern Med* 1995; 155:798-804
42. Morris MJ, Deal LE, Bean DR, Grbach VX, Morgan JA. Vocal cord dysfunction in patients with exertional dyspnea. *Chest* 1999; 116:1676-82.
43. Dupont LJ, Rochette F, Demedts MG, Verleden GM. Exhaled nitric oxide correlates with airway hyperresponsiveness in steroid-naive patients with mild asthma. *Am J Respir Crit Care Med* 1998; 157:894-8.
44. Smith AD, Cowan JO, Brassett KP, Herbisson GP, Taylor DR. Use of exhaled nitric oxide measurements to guide treatment in chronic asthma. *N Engl J Med* 2005; 352:2163-73.
45. Smith AD, Taylor DR. Is exhaled nitric oxide measurement a useful clinical test in asthma? *Curr Opin Allergy Clin Immunol* 2005; 5:49-56.
46. Stirling RG, Kharitonov S, Campbell D, Durham SR, Chung KF, Barnes PJ. Exhaled NO is elevated in difficult asthma and correlates with symptoms and disease severity despite treatment with oral and inhaled corticosteroids. *Thorax* 1998; 53:1030-4.

Correspondência

Beatriz Tavares

Serviço de Imunoalergologia

Hospitais da Universidade de Coimbra

Praceta Mota Pinto

3000-075 - Coimbra - Portugal

E-mail: beatriztavares@net.sapo.pt