



FACULDADE DE MEDICINA DA UNIVERSIDADE DE COIMBRA
MESTRADO INTEGRADO EM MEDICINA-TRABALHO FINAL

MARIANA VAZ GOMES

***ASMA BRÔNQUICA NÃO ALÉRGICA - CARACTERIZAÇÃO DE
FENÓTIPOS NUMA POPULAÇÃO ADULTA***

ARTIGO CIENTÍFICO

ÁREA CIENTÍFICA DE PNEUMOLOGIA

TRABALHO REALIZADO SOB A ORIENTAÇÃO DE
DRA SARA ELISABETE MARTA DE OLIVEIRA DA SILVA FREITAS

MARÇO 2017

ÍNDICE

ÍNDICE DE ABREVIATURAS.....	2
RESUMO.....	3
ABSTRACT.....	5
INTRODUÇÃO.....	7
MATERIAIS E MÉTODOS.....	9
RESULTADOS.....	11
DISCUSSÃO.....	19
CONCLUSÃO.....	27
REFERÊNCIAS.....	28

ÍNDICE DE ABREVIATURAS

AINE: Anti-inflamatórios não esteróides

CI: Corticosteróide inalado

CHUC: Centro Hospitalar e Universitário de Coimbra

CVF: Capacidade vital forçada

HTA: Hipertensão arterial

Ig: Imunoglobulina

IMC: Índice de massa corporal

IT: Índice Tiffeneau

LABA: Agonista β adrenérgico de longa ação

PFV: Provas de função ventilatória

UMA: Unidades maço-ano

VEMS: Volume expiratório máximo no primeiro segundo

RESUMO

Objetivo: Avaliar as características clínicas de asma não alérgica e caracterização fenotípica de uma população adulta seguida nas consultas de Pneumologia, Imunoalergologia e Asma Severa do Centro Hospitalar e Universitário de Coimbra.

Materiais e Métodos: Estudo descritivo retrospectivo, envolvendo uma amostra de 23 doentes, com diagnóstico de asma não alérgica. A informação foi obtida através da consulta dos processos clínicos dos doentes e a análise estatística realizada através do programa *IBM SPSS Statistics 24*.

Resultados: A asma não alérgica predominou no sexo feminino (69,6%). Neste estudo, os doentes tinham idades compreendidas entre os 35 e os 85 anos, com média de idades de $61,2 \pm 14,80$ anos, sendo a média de idades ao diagnóstico de $49,43 \pm 15,46$ anos. Clínica de tosse (34%), dispneia (26,4%) e pieira (20,8%) foram os sintomas mais frequentes à apresentação. Os desencadeantes mais frequentemente presentes foram a sazonalidade (52,2%), infeções respiratórias (39,1%), tabagismo (21,7%) e irritantes inalados (21,7%). Asma induzida por fármacos (anti-inflamatórios não esteróides) foi encontrada em 17,4% dos doentes. A prevalência de aspirina neste estudo foi 13,04%. Asma associada a obesidade foi encontrada em 30,4% dos doentes e a prevalência de rinosinusite e pólipos nasais foi 60,9% e 8,7%, respetivamente. O padrão obstrutivo nas provas de função ventilatória (PFV) foi o padrão presente em 43,5%. Em termos de gravidade de obstrução, dada pelo volume expiratório máximo no primeiro segundo (VEMS), a maioria (65,2%) apresentou obstrução ligeira. A terapêutica crónica foi encontrada em todos os doentes, predominando associação corticosteróide inalado/ β agonista de longa ação. Nos doentes em que foi possível estabelecer degrau terapêutico (69,6%), o degrau 3 foi predominante (21,7%). Ainda relativo à terapêutica, foi

predominante (78,3%) a manutenção do *step* terapêutico. No que diz respeito ao controle da doença no último ano, na maioria (69,6%) não se verificou crises interconsultas e em 13% apresentaram internamentos associados a exacerbação de asma no último ano. Não foi encontrada associação entre sexo e os valores de VEMS. Também não foi encontrada relação entre peso e VEMS, nem entre peso e degrau terapêutico.

Discussão: Não se encontraram diferenças significativas entre os resultados obtidos neste estudo, em comparação com os dados presentes na literatura.

Conclusão: Esta caracterização fenotípica é importante para melhor caracterizar a população asmática adulta e correlacionar estes dados com os mecanismos patofisiológicos, orientação terapêutica e evolução da doença caso a caso.

Palavras-chave: asma brônquica, asma não alérgica, asma intrínseca, fenótipos, análise retrospectiva.

ABSTRACT

Objective: Evaluating non-allergic asthma's clinical characteristics and phenotypic characterization of an adult population's data gathered in the medical appointments of Pneumology, Immunoallergology and Severe Asthma of Coimbra's University Hospital Center.

Methods: Retrospective descriptive study of a dataset containing the clinical process of 23 patients diagnosed with non-allergic asthma using the *IBM SPSS Statistics 24* software as a support for statistical analysis.

Results: Non-allergic asthma predominated in women (69,6%). In this study, the patients's age was comprehended between 35 and 85 years, with an average of $61,2 \pm 14,80$ years, with the diagnosis's age average of $49,43 \pm 15,46$ years. History of respiratory symptoms such as cough (34%), shortness of breath (26,4%) and wheeze (20,8%) were the most commonly observed symptoms. Asthma exacerbations appear to have a seasonal component (52,2%). The most prevailing triggers were respiratory infections (39,1%), smoking (21,7%) and occupational irritants (21,7%). Drugs-induced asthma (non-steroid anti inflammatory drugs) was observed on 17,4% of the patients. This study registered 13,04% aspirin prevalence. Asthma associated with obesity was observed on 30,4% of the individuals. Chronic rhinosinusitis and nasal polyps respectfully populating 60,9% and 8,7%. The obstructive pattern found on spirometry test was present in 43,5% of the study. Remarking the severity of the obstruction, given by the forced expiratory volume (FEV), the majority (65,2%) only suffered from a light obstruction. The chronical therapy was identified on all the patients, predominating combination medications contain both an inhaled long-acting bronchodilator and an inhaled corticosteroid. On the patients where an therapeutically degree was able to be

established (69, 6%), *step 3* was predominant (21,7%). Still relating to the therapy, the therapeutic maintenance *step* was predominant (78, 3%). Regarding the control of the disease in the last year, in the majority (69, 6%) there were no crisis between medical appointments and 13% had hospitalizations associated with exacerbation of asthma in the last year. Correlation between sex and the values of FEV was not found. Furthermore, there was not found any supporting evidence relating weight to FEV, or weight and therapeutic step.

Discussion: There were no significant discrepancies found between the results gathered on this study and the literature's data.

Conclusion: Phenotypic characterization is an important technic for better characterizing the adult asthmatic population and correlating this data to pathophysiologic mechanisms, therapeutic orientation and the disease's case specific evolution.

Keywords: bronchial asthma, non-allergic asthma, intrinsic asthma, phenotypes, retrospective analysis.

INTRODUÇÃO

A asma é uma doença heterogénea que afeta 5-10% da população[1], caracterizada por inflamação crónica das vias aéreas, à qual se associa uma história de sintomas respiratórios como tosse, pieira e dispneia que variam ao longo do tempo e na sua intensidade, juntamente com limitação variável do fluxo aéreo expiratório (VEMS) [2].

No entanto, mantém-se pouco consensual se a asma é uma doença única com uma apresentação variável, ou várias doenças que têm uma obstrução variável do fluxo aéreo como característica comum.[3] Desde as últimas décadas que o rótulo diagnóstico "asma" engloba muitas variantes de doença diferentes com etiologias e fisiopatologias distintas.[4][5]

Há uma evidência crescente de que a identificação da heterogeneidade e classificação da asma por fenótipos fornece uma base para a compreensão da causalidade da doença. Para além disso é útil ao desenvolvimento de abordagens que conduzem a um melhor controlo da asma, evitando efeitos adversos e diminuindo o risco de desfechos nocivos como exacerbações ou perda de função pulmonar.[6] Assim, tipicamente, a asma do doente é descrita em termos de fenótipos de doença.[5] Um fenótipo inclui características observáveis ou detetáveis num indivíduo e é o resultado da interação entre a carga genética do doente e o ambiente onde o mesmo se insere, do qual se depreende que uma melhor compreensão do fenótipo será acompanhada por uma melhor perceção dos fatores genéticos e ambientais envolvidos em doenças complexas, como a asma.[7]

Na literatura, os fenótipos mais frequentemente descritos são os de asma alérgica (extrínseca) e asma não alérgica (intrínseca).[8] Contudo, mais recentemente, esta classificação tem sofrido um alargamento e, atualmente estão descritos outros fenótipos clínicos ou fisiológicos relevantes em termos dos diferentes fins estruturais, fisiológicos

e terapêuticos. Entre esses destacam-se os fenótipos definidos pelo nível de gravidade (ligeira a grave), frequência de exacerbações, presença de obstrução grave do fluxo aéreo identificável pelo estudo funcional respiratório e a idade de início da asma. Os fenótipos podem também ser definidos com base na sua relação com desencadeantes específicos, incluindo exercício, alérgenos ambientais, agentes ocupacionais e irritantes, fármacos (como a aspirina) e alterações hormonais. Por fim, os fenótipos também são categorizados a partir da imunopatologia com base nos padrões de inflamação, especificamente a presença ou ausência de tipos particulares de células inflamatórias (eosinófilos ou neutrófilos).[4]

O presente trabalho visa efetuar uma análise retrospectiva de doentes com o diagnóstico de asma não alérgica seguidos em consulta externa do Centro Hospitalar e Universitário de Coimbra (CHUC) e caracterizar esta população de acordo com os fatores intrincados na classificação fenotípica desta doença. Procurar-se-á ainda tentar correlacionar estes dados com a orientação terapêutica e evolução da doença para cada caso.

MATERIAIS E MÉTODOS

O presente estudo baseia-se numa amostra de doentes, com o diagnóstico de asma intrínseca em fase adulta, seguidos nas consultas externas de Pneumologia, Imunoalergologia e Asma Severa do Centro Hospitalar e Universitário de Coimbra (CHUC).

Foram inicialmente selecionados processos clínicos consecutivos de 75 doentes com mais de 35 anos, com diagnóstico de asma, com subsequente recolha de dados relativos a hemograma, imunobiologia e testes específicos para alergias (Imunoglobulina E (IgE) específica e testes *Prick*). Foram excluídos os doentes com eosinofilia ($> 3\%$)[25], IgE total positiva ($>100\text{UI/ml}$)[26] e aqueles com IgE específica ou *Prick test* positivos para qualquer alérgeno. No decorrer do estudo foram ainda excluídos 4 indivíduos com história de atopia ou diagnóstico na infância (em idade inferior a 12 anos).

Dos doentes que constituem a amostra final obtiveram-se os dados considerados relevantes a partir da informação disponível em processo clínico e sistema informático. Os dados recolhidos incluíram: idade, idade de diagnóstico, sexo, raça, história de tabagismo (fumador ativo; não fumador; ex-fumador; fumador passivo), história de atopia, fatores sensibilizantes e desencadeantes, como anti-inflamatórios não esteróides (AINE), exercício, stress emocional, infeções respiratórias, clima, irritantes, alérgenos ambientais e ocupacionais. Foram ainda recolhidos dados relativos a sintomas à apresentação, condições e patologias simultâneas, onde se incluiu o estudo das prevalências da obesidade, rinosinusite e pólipos nasais bem como outras comorbilidades significativas. Foram também obtidos dados relativos a resultados das provas de função ventilatória (PFV), e, também informação sobre orientação terapêutica

e critérios de controlo/evolução da doença (número de crises e/ou internamentos interconsultas).

A carga tabágica foi calculada em unidades maço ano (UMA), obtida através da multiplicação do número de maços de tabaco fumados durante um dia, pelo número total de anos enquanto fumador.

O índice de massa corporal (IMC) foi calculado através do peso e altura dos doentes em estudo ($\text{peso}/\text{altura}^2$). Os doentes foram depois classificados com base na escala da Organização Mundial de Saúde como tendo peso abaixo do normal (IMC <18,5), peso normal (IMC 18,5-24,9), excesso de peso (IMC 25-29,9), obesidade tipo I (IMC 30-34,9), obesidade tipo II (IMC 35-39,9) o obesidade mórbida ou tipo III (IMC >40)

O índice de Tiffeneau,(IT) foi calculado pela razão volume expiratório máximo no primeiro segundo sobre capacidade vital forçada (VEMS/CVF), com valores normais superiores a 0,75 (75%).

Os dados obtidos foram registados numa base de dados recorrendo ao *Microsoft Excel 2013*. Foi efetuada uma análise estatística descritiva sumária, usando o programa *IBM SPSS Statistics 24*. Para variáveis contínuas foram calculadas média e desvio-padrão. As variáveis categóricas foram descritas através de frequência e percentagem. Para comparação de variáveis nominais foi usado o teste não paramétrico qui-quadrado. O valor de significância estatística (p) foi definido como inferior a 0,05.

RESULTADOS

No presente estudo foram selecionados 23 doentes com diagnóstico de asma não alérgica em idade adulta. Da amostra recolhida, todos caucasianos, 16 (69,6%) eram mulheres e 7 (30,4%) eram homens.

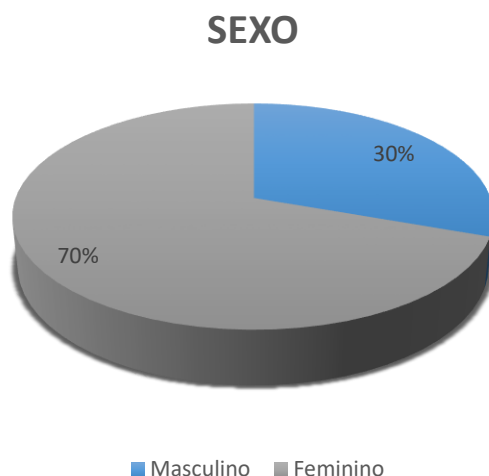


Gráfico 1 Distribuição dos doentes em função do sexo

Os doentes selecionados tinham em média $61,2 \pm 14,80$ anos, tendo o mais novo 35 anos e o mais velho 85 anos. A média de idades ao momento de diagnóstico foi $49,43 \pm 15,46$ anos, sendo que o doente mais novo e mais velho ao momento do diagnóstico tinham 30 anos e 78 anos, respetivamente. A média de idade de diagnóstico de asma foi ligeiramente mais alta no sexo feminino, rondando os 49,94 anos, sendo que no sexo masculino a idade de diagnóstico média foi 48,29 anos.

	Idade Atual	Idade Diagnóstico	Anos-doença
Média	61,2	49,43	10,739
Mediana	65	44	9
Desvio Padrão	14,80	15,46	8,58
Mínimo	35	30	0
Máximo	85	78	37

Tabela 1 Distribuição etária dos doentes em termos de idades atual, de diagnóstico e de anos-doença

Sintomas estavam presentes à apresentação em todos os doentes incluídos neste estudo, sendo a tosse (34,0%), a dispneia (26,4%) e a pieira (20,8%) os sintomas mais frequentes ao momento do diagnóstico. Também foram identificados outros sintomas como cansaço num total de 7 doentes (13,2%) e sensação de opressão torácica (5,7%).

No que diz respeito às exposições como sensibilizantes ou desencadeantes, foram avaliadas a exposição ao tabaco, irritantes e fármacos. No presente estudo, dos processos consultados, 15 doentes (65,2%) são tidos como não fumadores, atuais ou no passado, 5 (21,7%) são fumadores ativos e 3 (13,0%) são ex-fumadores. Na população total estudada, evidencia-se que 17,4% indivíduos apresentam uma carga tabágica inferior a 10 UMA, 1 (4,3%) apresenta carga tabágica entre 10-20 UMA, 2 doentes têm 20-30 UMA (8,7%) e 1 (4,3%) apresenta carga tabágica superior a 30 UMA. Apenas 1 (4,3%) dos elementos em estudo, do sexo feminino, faz referência a exposição passiva ao fumo do tabaco. Em todos os doentes com tabagismo ativo é descrito exacerbação de sintomas aquando da exposição. Na amostra em estudo existe relação entre sexo e exposição ao tabaco (valor p: 0,049; $p < 0,05$). No entanto, não foi evidente relação entre ser fumador masculino e o valor de VEMS (valor p: 0,882).

Da amostra em estudo, 5 doentes (21,7%) apresentam sintomas desencadeados por elementos irritantes, sendo que todos (100%) referem cheiros e poeiras como agentes causais. Dos que referem esta associação, 1 (20%) refere asma após exposição ao latex.

Dos doentes estudados, 4 (17,4%) apresentam asma induzida por AINE, sendo que a maioria destes (75%) apresentam asma induzida por aspirina, e os restantes asma induzida após administração de *coxib* (25%). Assim, a prevalência de asma induzida por aspirina nesta amostra é 13,04%. Não foi encontrado qualquer caso de exacerbação em contexto de beta-bloqueantes. Houve identificação de 1 (4,3%) caso de hipersensibilidade

múltipla a vários broncodilatadores, que foi submetida a terapêutica de dessensibilização, não apresentando ao momento do estudo exacerbação em contexto terapêutico.

Neste estudo foi também avaliada a exposição a fatores infecciosos como fator de exacerbação da clínica, sendo que em 9 (39,1 %) doentes se associam as infeções respiratórias como elemento desencadeante.

Dos doentes em estudo, 12 (52,2 %) apresentam sintomatologia com predomínio ou agravamento sazonal. Verifica-se que 6 (26,1%) e 4 (17,4%) dos doentes no total da amostra conseguem relacionar crises com o contexto 'outono-inverno' e 'primavera-verão', respetivamente. Nos 2 elementos restantes não foi possível obter diferenciação. Dos doentes com agravamento sazonal, 9 (75%) são do sexo feminino e 3 (25%) do sexo masculino. No que diz respeito ao sexo feminino, a maioria apresenta agravamento sazonal (56,3%), verificando-se o contrário no sexo masculino (maioria (57,1%) nega relação).

Ainda no que diz respeito aos agentes desencadeantes, 3 (13%) apresentam crises aquando de atividade física, sendo que a maioria (87%) não relaciona crises com exercício. Por fim, referir que 2 (8,7%) doentes exibem sintomatologia desenvolvida em contexto de stress emocional.

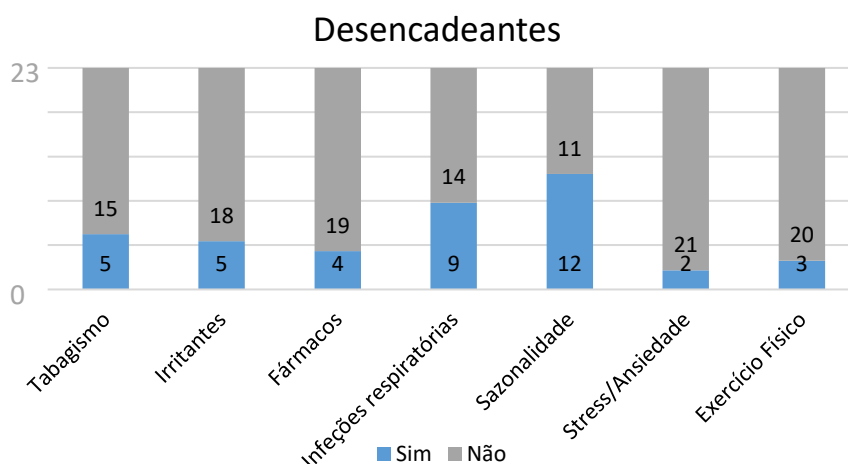


Gráfico 2 Frequência dos desencadeantes de sintomatologia asmática

Com enfoque nas condições concomitantes, destaca-se a presença de rinossinusite em 14 (60,9%) dos elementos em estudo. Os pólipos nasais são encontrados em 8,7% dos asmáticos da amostra, associados a rinossinusite nos doentes que os apresentavam. Na população em estudo, verifica-se doenças concomitantes para além de rinite, sinusite e/ou pólipos nasais, em todos os casos. Das doenças mais frequentemente citadas destaca-se hipertensão arterial (HTA), depressão, alterações endocrinológicas, nomeadamente alterações tiroideias e patologia gástrica, mais concretamente doença do refluxo gastroesofágico (DRGE). A HTA é descrita em 11 doentes (42,3%), a depressão em 7 (26,9%) doentes, a DRGE em 6 (23,1%) doentes, e doença tiroideia em 2 (7,7 %). Asma após menopausa foi descrita numa doente, sendo a sua prevalência na amostra total e no sexo feminino de 4,3% e 6,25%, respetivamente.

Foi ainda estudada a presença de obesidade nesta população. Ao avaliar o IMC dos elementos em estudo, constatamos uma média de IMC de $28,28 \pm 4,05$, sendo o valor mínimo encontrado 23 e o máximo 36. Dos elementos estudados, 12 (52,2%) apresentam excesso de peso, 4 (17,4%) apresentam obesidade tipo I, e 3 (13%) apresentam obesidade tipo II. Não foram identificados nesta população indivíduos abaixo do peso ideal, ou com obesidade mórbida. Da população estudada, 4 (17,4%) encontrava-se com peso nos valores considerados ideais.

		IMC				
		<18.5	18.6-24.9	25-29.9	30-34.9	>35
Sexo	Feminino	0	3	7	3	3
	Masculino	0	1	5	1	0

Tabela 2 Distribuição dos doentes com base no IMC e no sexo

Foi correlacionada a presença e grau de obesidade com a gravidade da asma a partir do VEMS, não havendo relação entre os mesmos (valor p: 0,285). Foi também

estudada relação entre o peso dos doentes e o de grau terapêutico onde se encontravam, sem significância estatística (valor p:0,287)

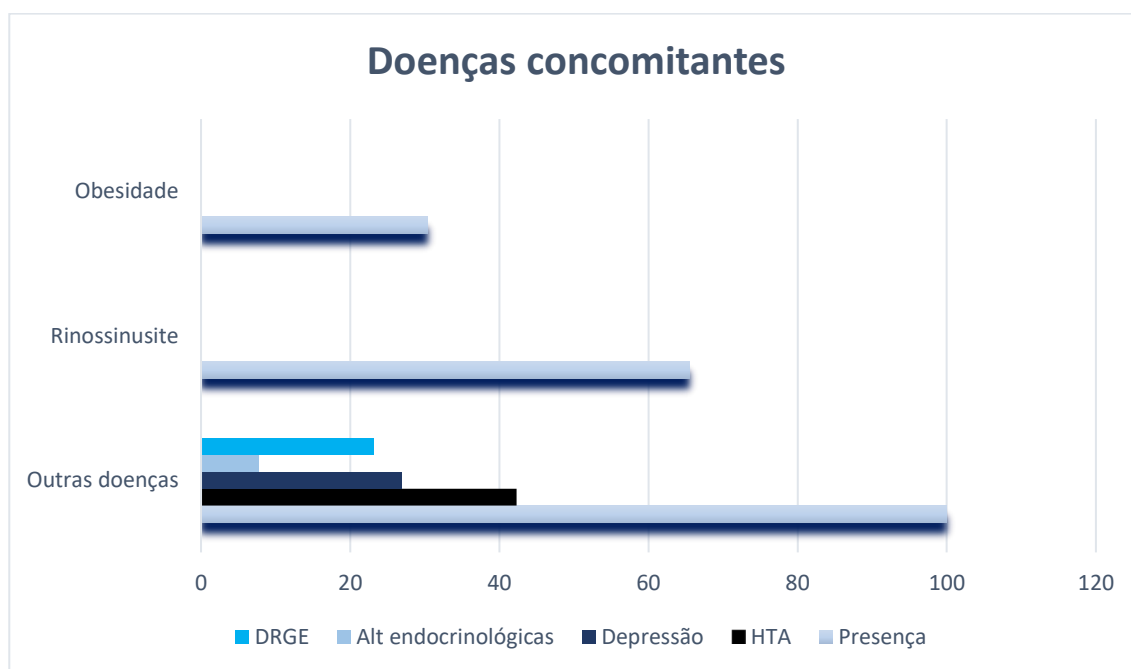


Gráfico 3 Percentagem de doenças concomitantes

Atendendo às provas de função respiratória, verificamos padrão obstrutivo IT inferior a 75% em 10 (43,5%) doentes, sendo esta razão normal na maioria (56,5%) dos avaliados. Avaliando este índice, identificamos uma média de $73,29 \pm 13,49$, com valor mínimo de 44,86 e máximo 89,57. Ainda relativo às provas de função respiratória, face ao VEMS, verifica-se uma média de $92,83 \pm 28,89\%$, com valores mínimo e máximo de 37% e 138,20%. Para melhor caracterização da asma, os doentes foram distribuídos de acordo com a gravidade de obstrução, em obstrução ligeira, moderada, grave e muito grave. Verificamos que a maioria (65,2%) tem VEMS superior a 80%, logo uma obstrução ligeira. A prevalência de obstrução moderada nesta população é 8,7%, e a obstrução grave afeta 5 doentes (24,7%). Uma obstrução muito grave é apresentada por um doente (4,3%). Dos elementos presentes na amostra, 22 (95,9%) efetuaram prova com broncodilatador, sendo o número de provas positivas 52,2%.

<i>VEMS</i>	<i>Frequência</i>	<i>Porcentagem</i>	<i>Obstrução</i>
>80	15	65,2	Ligeira
65-79,9	2	8,7	Moderada
50-64,9	5	21,7	Grave
<50	1	4,3	Muito grave

Tabela 3 Caracterização da asma em termos de obstrução

Todos os doentes da amostra fazem medicação crónica. Destes e considerando a medicação atual, 19 (46,6%) fazem associação corticosteróide inalado (CI)/ agonista β adrenérgico de longa ação (LABA). Seguidamente, a classe de fármacos mais comumente prescrita são os antileucotrienos, presentes em 10 (24,4%) doentes. Os corticoides inalados isoladamente são opção terapêutica em 3 (7,3%) doentes, e os corticoides orais em 2 (4,9%). As teofilinas fazem parte da prescrição em 2 (4,9%) doentes do estudo. Nesta amostra, 5 (12,2%) doentes fazem inalação de anticolinérgico em contexto crónico. Houve 1 doente submetido a terapêutica de dessensibilização, anti-IgE no passado que não foi contabilizado. A nenhum doente em estudo foi proposta terapêutica imunomoduladora. O degrau de tratamento ao momento da última consulta foi obtido com certeza na maioria dos doentes em estudo (69,6%), num total de 16 doentes. Destes, 4 (17,4%) doentes apresentam-se no degrau 2 e 5 (21,7%) doentes no degrau 3. O número de doentes no degrau 4 é igual ao número de doentes que se alocam no degrau 5 (3 doentes [13%] em cada escalão). Apenas 1 doente (4,3%) se encontra no degrau 1. Dos 7 doentes cujo *step* terapêutico não foi possível obter, todos (100%) se encontram entre os degraus 3 e 4.

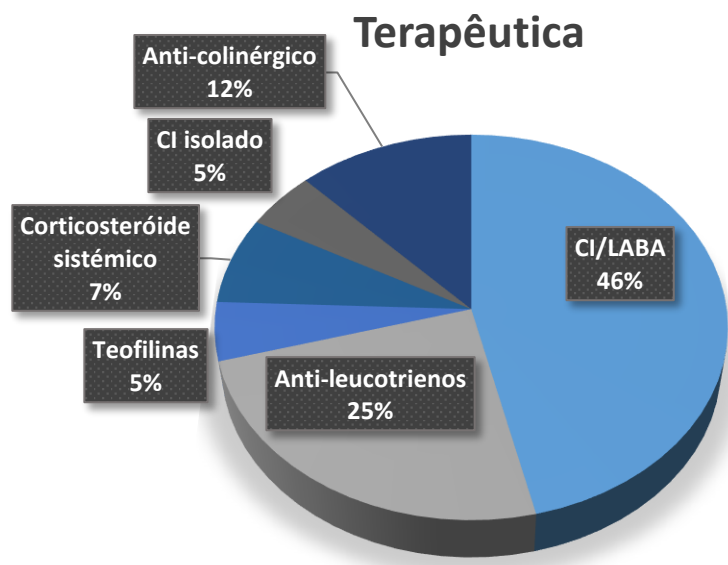


Gráfico 4 Distribuição percentual da terapêutica instituída

Ainda relativo à terapêutica, foi possível perceber que, face à última consulta, a maioria (78,3%) manteve o mesmo tratamento. A nenhum doente foi efetuado o *step down* terapêutico e 5 doentes (21,7%) efetuaram *step up*.

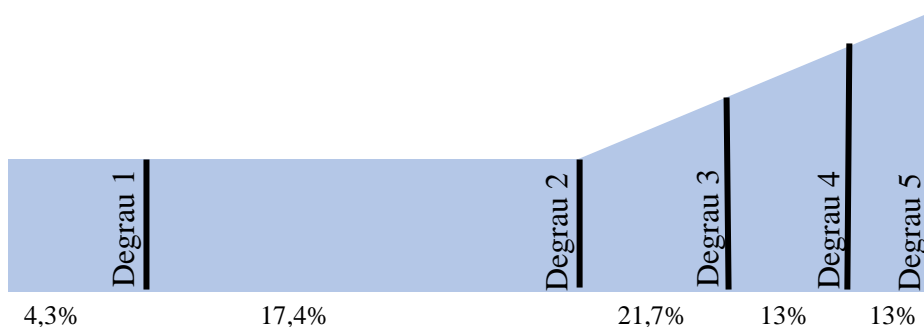


Ilustração 1 Distribuição percentual dos doentes em termos de step terapêutico

Para melhor perceção do controlo dos sintomas, foram pesquisados a presença de crises, desde a última observação, e o número de internamentos entre janeiro 2016 e janeiro de 2017. Verificamos que 7 (30,4%) doentes apresentam crises no período interconsultas, logo a maioria (69,6%) não apresenta sintomatologia neste período. Algumas crises motivam ida ao Serviço de Urgência apesar de não requererem

internamento, o que se verifica em 3 (13%) dos doentes. Face aos internamentos, 3 doentes (13%) apresentam internamentos associados a exacerbação de asma no último ano.

DISCUSSÃO

Para este estudo, foram inicialmente selecionados 75 doentes com mais de 35 anos com diagnóstico de asma. A partir da amostra inicial foram excluídos 52 doentes por apresentarem história de atopia ou diagnóstico de asma alérgica na infância (idade inferior a 12 anos), eosinofilia, IgE total ou específica positivas e aqueles com hipersensibilidade cutânea em *Prick Test*. Deste modo, 30,6% apresenta asma não alérgica ou intrínseca. O valor encontrado foi idêntico ao descrito na literatura, na medida em que maioria dos estudos admite uma prevalência de asma não alérgica em 10-33% dos indivíduos asmáticos.[9]

Na literatura, os termos asma de início adulto, asma intrínseca e asma não atópica são normalmente utilizados como sinónimos para descrever um subtipo de asma caracterizado pelo início tardio da vida, predominância feminina, maior grau de gravidade e associação mais frequente com polipose nasal. [10]

Estudos têm sugerido que a idade de início da sintomatologia é um melhor discriminador de fenótipos de asma em adultos do que os fatores alérgicos. A asma do adulto é considerada quando os sintomas de asma têm o seu início durante a idade adulta mas a idade de diagnóstico determinante deste termo é variável na literatura, sendo que alguns autores admitem valor superior a 12 anos, havendo quem defina o diagnóstico por volta dos 40 anos, enquanto outros admitem como *cut-off*, a idade superior a 65 anos. [1][11] No presente estudo, o valor limite usado foi idade superior a 12 anos, com exclusão daqueles que referiam história de atopia ou diagnóstico de asma desde a infância. Os doentes selecionados têm em média $61,2 \pm 14,50$ anos, tendo o mais novo 35 anos e o mais velho 85 anos. A média de idades ao diagnóstico é $49,44 \pm 15,46$ anos,

sendo que o doente mais novo e mais velho ao momento do diagnóstico tinham 30 anos e 78 anos, respetivamente.

No presente estudo, a amostra foi então constituída por indivíduos com diagnóstico de asma em fase adulta, sem história de atopia ou diagnóstico de asma alérgica na infância e com IgE total, IgE específica e *Prick Test* negativos. Embora a maioria da asma nos idosos pareça ser não alérgica e a sensibilização aos alérgenos pareça diminuir com a idade, uma subpopulação de pacientes idosos desenvolve sensibilização a alérgenos e sintomas respiratórios tardiamente, com prevalência de asma alérgica em 3% destes com asma em fase adulta[12]. O modo como a amostra foi selecionada, primeiro avaliação apenas de processos clínicos referentes a doentes com mais de 35 anos ao momento do estudo, seguindo-se exclusão dos com asma alérgica, impede a avaliação da prevalência de asma alérgica em idade adulta, na medida em que, apesar de os doentes terem todos ao momento do estudo pelo menos 35 anos, os com marcadores de alergia foram excluídos sem, contudo, ter sido perçecionado qual a idade de diagnóstico e se apresentavam ou não atopia ou diagnóstico de asma na infância.

Vários autores têm relatado uma maior prevalência de asma intrínseca no sexo feminino, com rácio de 3:2.[12] Da amostra recolhida, 70 % eram mulheres e 30% eram homens, o que espelha a maior prevalência de asma não alérgica na mulher. [10]

A asma brônquica apresenta-se como uma doença crónica no qual há inflamação persistente das vias aéreas e onde se verificam sinais e sintomas de tosse, pieira, dispneia e sensação de opressão torácica.[2] Neste estudo, verificamos que vários sintomas estavam presentes, sendo a tosse (34%), a dispneia (26,4%) e a pieira (20,8%) os sintomas mais frequentes ao momento do diagnóstico, o que é compatível com o descrito na literatura. Também foram identificados outros sintomas como cansaço num total de 13,2% e sensação de opressão torácica em 5,7%.

A asma sazonal ou com agravamento sintomático em determinados períodos do ano é mais comum em doentes atópicos (44,5% versus 26,7%)[13]. Dos doentes em estudo, a maioria (52,2%) refere sintomatologia com predomínio ou agravamento sazonal, com prevalência bastante superior ao descrito na literatura, mais compatível com o observado na asma extrínseca. Esta diferença, por ser significativa, merece melhor caracterização do quadro, com o objetivo de perceber se a exacerbação decorre de alteração de temperatura, ou exposição a outros fatores externos, mais específicos de asma alérgica.

Asma de início tardio pode ser mais grave do que a asma de início da infância e pode desenvolver-se a partir de diferentes mecanismos patológicos. Um subgrupo de pacientes com asma do adulto relatam um início típico da doença após uma infecção respiratória grave.[10] Em nenhum dos indivíduos estudados foi evidenciada tal associação. Nesta amostra verificou-se, porém, que as infecções respiratórias têm influência no agravamento da sintomatologia[14] e 39,1 % dos doentes associa este facto como desencadeante.

Os subtipos de asma de início em idade adulta baseiam-se principalmente no tipo de desencadeantes exógenos ou endógenos e incluem, para além da asma relacionada à infecção com organismos infecciosos respiratórios, asma ocupacional induzida por exposições alérgicas e não alérgicas, asma induzida por exercício e asma associada a fármacos.[4]

No presente estudo, dos processos consultados, 65,2% são tidos como não fumadores, atuais ou no passado, 21,7% são fumadores ativos, com carga tabágica variável e 13,0% são ex-fumadores. Numa análise publicada, foi descrito o fenótipo de asma associada a adultos fumadores[15], consistindo em asmáticos fumadores masculinos, não atópicos (66%) com VEMS bem preservado e com início de asma na

década referente aos 40 anos.[16] Na amostra em estudo existe relação entre sexo e exposição atual ao tabaco (valor p: 0,049, $p < 0,05$). Porém não foi evidenciado relação entre o sexo e os valores de VEMS (valor p: 0,759).

A asma ocupacional constitui uma parte importante da população com asma de início adulto, com uma prevalência de 15[4] até 20%[10][17]. Podem distinguir-se dois tipos de asma ocupacional: imunológica (que pode ser mediada por IgE ou não-IgE) e não imunológica (isto é, asma induzida por irritante ou síndrome das vias aéreas reativas). Da amostra em estudo, 21,7% descreveram sintomas desencadeados por elementos irritantes (cheiros e poeiras). De referir que 1 doente refere asma associada a exposição ao latex, possivelmente de etiologia irritativa, na medida em que não apresenta marcadores imunológicos ou *Prick test* positivos. A asma ocupacional não-imunológica é hoje geralmente aceite como uma síndrome clínica separada. No entanto, não há uma definição clara dessa condição, nem há critérios de diagnóstico validados. [10] Embora a asma ocupacional possa sofrer remissão se o paciente interromper prontamente a exposição ao agente desencadeante, uma vez estabelecido o processo, ambos os fenótipos imunológicos podem continuar independentemente da exposição.[4]

A asma induzida por exercício é frequentemente citada como um fenótipo de asma. [1][4][7][14] Geralmente os sintomas desenvolvem-se 10-15 minutos após o início do exercício e diminuem 30-45 minutos após terminar o exercício[7], estando descrito uma prevalência de até 20% nos doentes asmáticos[10][18]. No que diz respeito ao estudo efectuado foi encontrada uma prevalência ligeiramente menor (13%).

As comorbidades comumente associadas à asma não alérgica incluem polipose nasal e rinosinusite. [7] A coexistência de rinite crónica, polipose nasal e sinusite contribui para a gravidade da asma.[10] Cerca de 1/3 dos doentes com asma intrínseca sofrem destas condições.[12] Neste estudo, verifica-se uma prevalência de rinosinusite

em 60,9% dos doentes. As três condições são encontradas em 8,7% dos asmáticos da amostra.

Na população em estudo, verificam-se outras doenças concomitantes em todos os doentes. Das doenças mais frequentemente citadas destaca-se HTA, depressão, alterações endocrinológicas e doença do refluxo gastroesofágico.[19] O refluxo gastroesofágico é comumente associado à asma crónica com uma prevalência na ordem dos 50% dos asmáticos[20], possivelmente relacionado com a proximidade dos órgãos e conexões neurais[21]. A associação de particular interesse está presente em 23,1% dos indivíduos em estudo. A menopausa parece estar associada a risco de desenvolvimento de asma e outros sintomas respiratórios, e, neste estudo, uma doente apresenta início após menopausa, com uma prevalência total de 4,3% nesta amostra.

A doença respiratória exacerbada pela aspirina e outros AINE pode ser considerado um tipo específico de asma não alérgica ou um fenótipo distinto de asma. É uma síndrome clínica caracterizada por rinosinusite crónica hiperplásica, pólipos nasais e ataques de asma após ingestão de aspirina e outros AINE.[9] A prevalência de asma induzida por aspirina nesta amostra é 13%, o que vai de encontro à prevalência de aproximadamente 10 a 20% na população adulta. [10] Houve identificação de 1 caso de sintomas despoletados pelo consumo de inibidor de recetor de angiotensina II e nenhuma referência a sintomas em contexto de beta-bloqueantes.

A obesidade tem sido sugerida como tendo um papel substancial no desenvolvimento, controlo e gravidade da asma.[21] Contudo, se a obesidade é um componente motriz no desenvolvimento da asma ou um mero confundidor ou comorbidade, permanece controverso. A obesidade está associada a um maior gasto energético durante a respiração, descondicionamento, falta de ar e maior probabilidade de refluxo gastroesofágico, com tosse e sensação de aperto no peito associados, o que

pode levar a diagnósticos errados de asma em indivíduos obesos quando não são utilizados testes fisiológicos específicos. [1][7] Neste estudo, o IMC foi usado para avaliação fácil, rápida e validada do nível de gordura de cada elemento. Dos asmáticos em estudo, constatamos uma média de IMC de $28,28 \pm 4,05$, sendo o valor mínimo encontrado 21 e o máximo 36. Nesta amostra, 52,2% apresenta excesso de peso, 17,4% apresenta obesidade tipo I e 13,0% apresenta obesidade tipo II. Os restantes encontram-se no intervalo de peso ideal. Alguns estudos referem uma fraca resposta clínica aos corticosteroides nesta população de asmáticos, em parte justificada pela falta de associação deste fenótipo com a inflamação TH2, que é tradicionalmente um processo responsivo a corticosteroides. [1] No entanto, nesta amostra não foi encontrada relação entre o peso dos indivíduos, o VEMS dos mesmos (valor p: 0,285) e o grau terapêutico (valor p: 0,287) onde se encontravam.

A asma grave tem sido associada com distúrbios psicológicos e psiquiátricos[4][19]. Esta questão é importante porque ambas as condições se podem potencializar mutuamente através de vias psicofisiológicas diretas, não adesão ao tratamento, exposição a *triggers* e percepção reduzida de sintomatologia.[21] Estudos referem uma prevalência até 47% de depressão em asmáticos[23], mas na amostra estudada a depressão tem prevalência de 26,9%. Dos asmáticos em estudo, 8,6% doentes referem exacerbação dos sintomas em contexto de stress emocional.

A asma caracteriza-se pela presença de sintomas acima citados e alteração reversível no VEMS. Atendendo às PFV, verificamos que a 43,5% apresenta valores normais, sendo que os restantes apresentam padrão obstrutivo (IT inferior a 75%). Ainda que vários estudos tenham comparado a asma extrínseca/intrínseca em termos de gravidade, não existe evidência circunstancial de que haja um prognóstico mais sombrio na última.[12] Alguns autores referem, contudo, que o declínio da função pulmonar é

mais acelerado na asma intrínseca. [24] Nesta amostra a gravidade da asma foi apenas definida a partir de obstrução (ver tabela 3), com a maioria apresentando asma ligeira e 26% dos inquiridos apresentando asma grave ou muito grave. Sendo uma condição reversível com broncodilatador[2], verificou-se prova positiva na maioria dos doentes (52,2%).

Em geral, a maioria dos doentes com asma pode ser bem controlado com corticoides inalados em associação com um LABA [15]. Neste estudo, 46,6% faz essa associação. Seguidamente, a classe de fármacos mais comumente prescrita são os antileucotrienos, presentes em 24,4% dos doentes. Dos doentes em estudo, 12,2% faz inalação de anticolinérgico em contexto crónico. Os corticosteróides inalados prescritos isoladamente são opção terapêutica em 7,3% dos doentes, enquanto os corticosteróides orais são referenciados em 4,9% dos casos. As teofilinas são prescritas em 4,9% dos doentes em estudo. Houve 1 doente submetido a terapêutica de dessensibilização que, não sendo terapêutica atual, não foi considerado nesta avaliação. A nenhum doente em estudo foi proposta terapêutica imunomoduladora. Dos doentes cujo degrau terapêutico foi possível obter, apenas 1 doente se encontra no degrau 1, 17,4% apresentam-se no degrau 2, 21,7% no degrau 3 e o número de doentes no degrau 4 é igual ao número de doentes que se alocam no degrau 5 (13% em cada escalão). Dos 14 doentes cujo *step* terapêutico não foi possível obter, todos se alocam entre os degraus 3 e 4. Também relativo à terapêutica, foi possível perceber que, face à última consulta, 78,3% manteve a terapêutica e a 21,7% foi efetuado *step up* terapêutico.

Para melhor percepção do controlo dos sintomas, foram pesquisados a presença de crises desde a última observação e número de internamentos, entre janeiro de 2016 e janeiro de 2017. Verifica-se que a maioria (69,9%) se encontra estável neste período, o que explica em parte a manutenção da terapêutica. É importante perceber que o período

desde a última observação não é idêntico para todos os doentes em estudo, variando entre 3 meses a 12 meses.

Alguns estudos efectuados na população americana referem que 20% dos asmáticos têm exacerbações que motivam inscrição no Serviço de Urgência (SU) ou hospitalização. [24] Da população estudada e no último ano, 13% apresentam admissão ao SU e 13% apresentam história de internamentos, decorrentes da exacerbação da asma.

Apesar dos resultados obtidos, este estudo apresenta algumas limitações. Uma limitação prende-se com o facto de o estudo ser retrospectivo, condicionando controlo limitado na obtenção da amostra e avaliação de variáveis tanto qualitativa como quantitativamente, dependendo da disponibilidade de registos adequados. Uma vez que a informação não é padronizada surgem dificuldades na obtenção e caracterização de algumas variáveis. Uma das maiores dificuldades foi caracterizar a gravidade e o controlo da patologia, por ausência de dados uniformizados em período temporal preciso, não tendo sido possível aplicação de qualquer teste validado. Outro limite associa-se ao tamanho da amostra que, sendo pequena, dificulta comparação com outras populações a nível nacional e internacional. De referir, porém, que os dados obtidos não diferem dos observados em outros estudos e/ou descritos em artigos de revisão da área. Por fim, referir que seria interessante a comparação entre indivíduos atópicos e não atópicos nas várias variáveis estudadas, no sentido de perceber se existem ou não diferenças relevantes.

CONCLUSÃO

A asma é uma doença crónica heterogénea, altamente prevalente, e cuja dicotomização em asma alérgica e não alérgica, encerra inúmeras diferenças em termos de apresentação e fisiopatologia. A asma do adulto, tipicamente intrínseca, associa-se a um conjunto de características que podem definir os vários fenótipos de doença e que foram avaliados neste estudo. Ainda que com algumas diferenças face ao descrito na literatura e estudos de maior dimensão, em parte decorrentes do tamanho da amostra, estas não são, na sua maioria, significativas.

A importância deste estudo prende-se em descrever as características clínicas de uma população não alérgica, com vista a melhor categorizar esta patologia, de tal forma que se possam definir padrões de doença, seja através dos fatores sensibilizantes ou desencadeantes, patologias concomitantes ou gravidade associada. Desta forma talvez seja possível diminuir a heterogeneidade tão intimamente relacionada com a asma. Esta caracterização, posteriormente associada com estudos genómicos e proteómicos, poderá não só levar a relações entre mecanismos patofisiológicos subjacentes e/ou causais, bem como possibilitar instituir terapêutica personalizada e melhor adaptada ao doente.

REFERÊNCIAS

- [1] Wenzel, S E (2012) Asthma phenotypes: the evolution from clinical to molecular approaches. *Nat. Med.* May 4;18(5):716-25
- [2] Global Initiative for Asthma. Global strategy for asthma management and prevention. A six part management program. NIH publication number 02-3659. <http://www.ginasthma.org>
- [3] Chung, K F (2014) Defining phenotypes in asthma: A step towards personalized medicine, *Drugs.* May;74(7): 719–28
- [4] Wenzel, S E (2006) Asthma: defining of the persistent adult phenotypes, *Lancet.* 368: 804–13
- [5] Lötvall J, Akdis C A, Bacharier L B, *et al* (2011) Asthma endotypes: A new approach to classification of disease entities within the asthma syndrome *J. Allergy Clin. Immunol.* Feb; 127: 355–60
- [6] Moore W C, Meyers D A, Wenzel S E, *et al* (2010) Identification of asthma phenotypes using cluster analysis in the severe asthma research program. *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* Feb 15;181(4): 296-7
- [7] Koczulla, A R; Vogelmeier, C F, Garn, H and Renz, H (2016) New concepts in asthma: clinical phenotypes and pathophysiological mechanisms. *Drug Discov Today.* Sep 1; 375(9): 899-900
- [8] Kelley, C F (2005) Asthma Phenotypes, Risk Factors, and Measures of Severity in a National Sample of US Children, *Pediatrics* 115: 726–31
- [9] Peters, S P (2014) Asthma Phenotypes: Nonallergic (Intrinsic) Asthma. *J.*

Allergy Clin. Immunol. Pract. Nov-Dec; 2(6): 650-2

- [10] Bel, E H (2004) Clinical phenotypes of asthma. *Curr Opin Pulm Med.*10(1): 44-50.
- [11] Nijs, S B; Venekamp, L N and Bel, E H (2013) Adult-onset asthma: Is it really different? *Eur. Respir. Rev.* Mar 1; 22(127): 44-52
- [12] Busse, WW, Holgate ST M (2008). *Asthma and Rhinitis*
- [13] Nieves A, Magnan A, Boniface S, *et al* (2005) Phenotypes of asthma revisited upon the presence of atopy. *Respir. Med.* Mar;99(3):347-54
- [14] Busse, P J (2007) Allergic respiratory disease in the elderly. *Am. J. Med.* 120: 498–502
- [15] Chung, K F and Adcock, I M (2015) Clinical phenotypes of asthma should link up with disease mechanisms. *Curr. Opin. Allergy Clin. Immunol.* Feb;15(1):56-62
- [16] Park S Y, Baek S, Kim S, *et al* (2013) Clinical significance of asthma clusters by longitudinal analysis in Korean asthma cohort. *PLoS One* 8 8–13
- [17] Phelan PD, Robertson, CF (2002) The Melbourne 2002 Asthma Study: Melb. *Asthma Study J Allergy* 109:189–194
- [18] Molis, M A and Molis, W E (2010) Exercise-Induced Bronchospasm *Sport. Heal. A Multidiscip. Approach* Jul; 2(4): 311–317
- [19] Campo P, Rodriguez F, Sanchez-Garcia, S *et al* (2013) Phenotypes and endotypes of uncontrolled severe asthma: New Treatments *J. Investig. Allergol. Clin. Immunol.* 23: 76–88

- [20] Carlo C, Anna F, Alessandra A, *et al* (2005) Asthma and gastroesophageal reflux disease: Effect of long- term pantoprazole therapy World J Gastroenterol World J. Gastroenterol. ISSN 11: 7657–60
- [21] Holgate, S T and Polosa, R (2006) The mechanisms, diagnosis, and management of severe asthma in adults. Lancet Aug 26; 368(9537):780-93
- [22] Atwood, C S and Bowen, R L (2008) A multi-hit endocrine model of intrinsic adult-onset asthma. Ageing Res. Rev. Apr;7(2):114-25
- [23] Miranda, C, Busacker, A, Balzar, S, Trudeau, J and Wenzel, S E (2004) Distinguishing severe asthma phenotypes: Role of age at onset and eosinophilic inflammation. J. Allergy Clin. Immunol. Jan;113(1):101-8
- [24] Dougherty, RH, and Fahy, J V, (2009) Acute Exacerbations of Asthma: Epidemiology, Biology and the Exacerbation-Prone Phenotype. Clin Exp Allergy 39: 193–202
- [25] Possa Samantha S, Leick Edna A, Prado Carla M, Martins Milton A, Tibério Iolanda F L C. (2013) Eosinophilic inflammation in allergic asthma. Frontiers in Pharmacology Apr: 1-9
- [26] Klink M, Cline MG, Halonen M, Burrows B. (1990) Problems in defining normal limits for serum IgE. J Allergy Clin Immunol ; 85: 440-444.