



FACULDADE DE MEDICINA DA UNIVERSIDADE DE COIMBRA

MESTRADO INTEGRADO EM MEDICINA – TRABALHO FINAL

FRANCISCO CORREIA AMARAL BRITES DE XAVIER

***SOBREPOSIÇÃO DE ASMA E DPOC - DESAFIOS DIAGNÓSTICOS E
TERAPÊUTICOS***

CASO CLÍNICO

ÁREA CIENTÍFICA DE PNEUMOLOGIA

Trabalho realizado sob a orientação de:

DOUTORA SARA ELISABETE MARTA DE OLIVEIRA DA SILVA FREITAS

PROFESSOR DOUTOR TIAGO MANUEL POMBO ALFARO

ABRIL/2023

SOBREPOSIÇÃO DE ASMA E DPOC - DESAFIOS DIAGNÓSTICOS E TERAPÊUTICOS

Caso Clínico

F. Correia Xavier¹

¹ Aluno do Mestrado Integrado em Medicina, Faculdade de Medicina, Universidade de Coimbra
Pólo III, Pólo das Ciências da Saúde, Azinhaga de Santa Comba, Celas 3000-548 Coimbra,
Portugal

Dissertação final com vista à obtenção do grau de Mestre no âmbito do curso de Mestrado Integrado em Medicina da Faculdade de Medicina da Universidade de Coimbra

Área científica de Pneumologia

ÍNDICE

Conteúdo

Lista de Abreviaturas	3
Resumo	4
Abstract	5
Introdução	6
Caso Clínico	9
Discussão.....	11
Conclusão	13
Agradecimentos	14
Referências	15

Lista de Abreviaturas

ACOS: Síndrome da sobreposição Asma-Doença pulmonar obstrutiva crónica

DLCO/VA: Difusão de dióxido de carbono corrigido para o volume alveolar

DPOC: Doença pulmonar obstrutiva crónica

FeNO: Fração exalada de óxido nítrico

FEV1: Volume expiratório forçado no primeiro segundo

FEV1/FVC: Relação entre a fração de ar exalado no 1º segundo e capacidade vital forçada (Índice de *Tiffeneau*)

GINA: Global Initiative for Asthma

GOLD: Global Initiative for Chronic Obstructive Lung Disease

ICS: Corticoesteróides inalados

IgE: Imunoglobulina E

LABA: Beta-agonistas de longa duração de ação

LAMA: Anticolinérgicos de longa duração de ação

UMA: Unidades Maço Ano

RESUMO

Introdução: A asma e a doença pulmonar obstrutiva crónica são duas patologias muito frequentes na nossa população com uma morbilidade e mortalidade não desprezíveis. Diagnosticadas muitas vezes em separado, a realidade é que há um número considerável de doentes que apresentam manifestações clínicas de ambas as doenças. Com este caso clínico, pretende-se demonstrar a importância do diagnóstico correto de asma e DPOC em concomitância de modo a otimizar a terapêutica nesses doentes e a considerar o seu impacto no futuro.

Caso clínico: Descreve-se um caso clínico de uma doente de 71 anos, sexo feminino, fumadora, de 40UMA e com antecedentes de asma e atopia desde a infância, medicada cronicamente com corticosteroides que, após internamento por pneumonia adquirida na comunidade, é referenciada a consulta de Pneumologia onde refere um quadro respiratório caracterizado por episódios de dispneia despoletados por crises de ansiedade, esforço ou alterações climáticas, de agravamento progressivo nos últimos 5 anos.

Tratando-se de uma doente com carga tabágica relevante, foi feito estudo complementar para esclarecer agravamento clínico progressivo. A espirometria identificou um padrão obstrutivo não reversível após broncodilatação e a TC torácica revelou extenso enfisema bilateralmente. Os testes cutâneos de alergia comprovaram atopia a gramíneas e o doseamento de IgE foi elevado. Neste contexto, foi diagnosticada com sobreposição de Asma e DPOC, tendo sido ajustada terapêutica inalatória.

Conclusão: Tendo em conta que a ACO parece representar uma percentagem significativa tanto de doentes com asma como de doentes com DPOC, bem como a uma maior morbilidade para estes doentes, o seu estudo e concreta definição torna-se cada vez mais importante de modo a encontrar novas e melhores soluções para o tratamento destes doentes.

Palavras-Chave:

Asma;

DPOC;

Sobreposição Asma/DPOC;

Diagnóstico;

Tratamento.

Abstract

Introduction: Asthma and chronic obstructive pulmonary disease (COPD) are two very common pathologies in our population with significant morbidity and mortality. Often diagnosed separately, the reality is that there is a considerable number of patients who have clinical manifestations of both diseases. With this clinical case, we intend to demonstrate the importance of the correct diagnosis of combined asthma and COPD, in order to optimize the therapy in these patients and to consider their impact in the future.

Clinical case: We describe a clinical case of a 71-year-old female patient, smoker, 40PY, with a history of asthma and atopy since childhood, chronically medicated with corticosteroids, who, after an hospitalization for a community-acquired pneumonia, is referred to a Pneumology consultation, where she described her respiratory condition as episodes of dyspnea triggered by anxiety attacks, exertion or climate change, which had progressively worsened over the last 5 years.

In this case, our patient as a significant smoking history, so a complementary study was carried out to clarify the progressive clinical decline. Spirometry identified a non-reversible obstructive pattern after bronchodilation, and chest CT revealed extensive emphysema, bilaterally. Allergy skin tests showed atopy to grasses and IgE levels were high. In this context, the patient was diagnosed with overlap asthma and COPD (OAC), and inhaled therapy was adjusted.

Conclusion: Taking into account that ACO seems to represent a significant percentage of patients with asthma and of patients with COPD, as well as increased morbidity for these patients, the study and concrete definition becomes extremely important, in order to, find new and better solutions for these patients' treatment.

Keywords:

Asthma;

COPD;

Asthma/COPD overlap;

Diagnosis;

Treatment.

INTRODUÇÃO

A Asma e a Doença pulmonar obstrutiva crónica (DPOC) afetam um elevado número de pessoas por todo o mundo, sendo que se estima que, em conjunto, afetem mais de 600 milhões de pessoas(1).

A DPOC surge habitualmente em doentes de meia-idade, devido a um processo inflamatório a nível pulmonar que leva a uma obstrução do fluxo normal de ar, sendo caracterizada por sintomas respiratórios persistentes, muitas vezes progressivos, como dispneia e tosse, traduzindo-se por obstrução persistente do fluxo normal de ar tanto a nível da via aérea como a nível alveolar. Os principais fatores de risco são o tabagismo – factor de risco Major e fator de prognóstico/sobrevida, tanto ativo como passivo - bem como a exposição ocupacional a partículas ou gases nocivos. Nos exames complementares de diagnóstico, estes doentes, apresentam na espirometria uma característica importante: uma relação FEV1/FVC menor que 0,7 após a administração de broncodilatadores - este achado documenta a obstrução persistente das vias aéreas não reversível com broncodilatação. A nível imagiológico, podem ser detetados outros achados como por exemplo, a presença de sinais de enfisema pulmonar.

A Asma por outro lado, tem um curso geralmente diferente da DPOC, sendo característico o seu início na infância, havendo muitas vezes história pessoal ou familiar de atopia. A existência de uma hiperreatividade a alérgenos, infeções virais, poluição, stress e/ou fármacos, leva a uma limitação do fluxo expiratório que se traduz por sintomas como sibilos, dispneia, tosse e aperto torácico, sendo que são, regra geral, reversíveis e variáveis no tempo e em intensidade, sendo esta oscilação ao longo do tempo o dado mais relevante na diferenciação entre a asma e a DPOC. O diagnóstico é feito tendo com base nesta clínica sugestiva, bem como a documentação de uma limitação variável ao fluxo aéreo expiratório, por espirometria.

Porém, ao longo do tempo, estudos mais detalhados feitos em doentes com estas duas patologias, bem como o seguimento de muitos deles, revelaram que nalguns casos os doentes apresentavam características fenotípicas, clínicas e evolutivas de ambas as patologias. Em 2014, a Iniciativa Global para a Asma (GINA) e a Iniciativa Global para a DPOC (GOLD) publicaram um documento conjunto de modo a tentar definir clinicamente esta sobreposição de ambas as patologias, pois estima-se que represente cerca de 25% dos doentes com DPOC e cerca de 20% dos doentes com asma(2), levando ao aparecimento de uma nova entidade nosológica: ACOS (síndrome sobreposição asma - DPOC). No entanto, devido à heterogeneidade dos doentes abrangidos por esta mesma entidade, este termo foi inicialmente alterado para ACO e depois descontinuado, denominando-se atualmente de Sobreposição Asma/DPOC ou simplesmente Asma&DPOC. Ainda assim, muitos autores mantêm ainda a designação ACO para facilidade de nomenclatura. O seu reconhecimento clínico é bastante relevante pois, além de habitualmente os doentes terem uma sintomatologia mais intensa, com

maior número de exacerbações e com maior taxa de hospitalizações, a estratégia terapêutica tem de ser muitas vezes reajustada o mais precocemente possível e individualmente para tentar proporcionar uma melhor qualidade de vida diária.

O diagnóstico da sobreposição Asma/DPOC continua ainda a ser um desafio clínico, devido à falta de consenso mundial. nos critérios clínicos a aplicar(3), sendo que o único critério unanimemente aceite é a diminuição da razão FEV1/FVC menor que 0,70, na espirometria. Devido a este facto, e de modo a chegar a um consenso a nível nacional, em 2017, realizou-se um estudo com a comunidade médica (pneumologistas, imunoalergologistas e médicos de Medicina geral e familiar) para se obter um consenso no diagnóstico e orientação destes doentes. Assim, concluiu-se que esta sobreposição Asma/DPOC estaria presente se: os doentes apresentassem características clínicas simultâneas de asma e DPOC, juntamente com obstrução das vias aéreas não-reversível (FEV1/FVC <0,7) à espirometria, associadas a 2 critérios major (história prévia de asma; presença de exposição ao tabaco e/ou a outro gás nocivo; ou teste de broncodilatação positivo (aumento na FEV1 de pelo menos 200ml e 12% - em mais que uma ocasião) e a um critério minor (história de atopia; idade igual ou superior a 40 anos; eosinofilia periférica >300E/microl ou >5% leucócitos; ou elevação de IgE específicas ou testes cutâneos positivos para alergénios comuns)(4).

No que concerne à terapêutica também há um elevado grau de dificuldade devido à falta de estudos existentes em doentes diagnosticados com esta associação, uma vez que estes doentes são excluídos quer dos ensaios clínicos na DPOC por terem uma história de asma quer dos ensaios clínicos na asma por terem uma história prévia de grande carga tabágica ou diagnóstico de DPOC(1)(2).

Desta forma, não existe evidência cientificamente robusta para a orientação terapêutica deste grupo de doentes, sendo que na sua maioria é feita uma prescrição com base na terapêutica individualizada de cada uma das doenças isoladamente.

A terapêutica da sobreposição Asma/DPOC deve ser baseada nos dados fenotípicos e na gravidade dos sintomas, tendo em conta cada doente individualmente – em dado momento que dados clínicos são mais relevantes(2).

No entanto, de modo genérico, devemos utilizar corticoides inalados – que devem ser introduzidos precocemente na asma e na DPOC na presença de eosinofilia. Os beta-agonistas de longa duração de ação (LABA) previnem as exacerbações graves na DPOC, mas não podem ser usados isoladamente (sem o corticoide) na asma. Os anti-muscarínicos de longa duração de ação previnem as exacerbações e melhoram a sintomatologia do doente com DPOC, sendo o seu efeito ainda mais benéfico em associação com um LABA, particularmente na redução de exacerbações e prevenção do declínio funcional. A terapia tripla – ICS + LABA + LAMA - melhora a função pulmonar na asma e diminui as exacerbações na DPOC(2).

Salienta-se que parece que a subpopulação com esta sobreposição com pior prognóstico é a que apresenta asma grave ou tardia. Neste sentido foram surgindo outras

classes medicamentosas (por exemplo antileucotrienos ou anticorpos monoclonais) que podem melhorar o prognóstico destes doentes.

Além da terapia medicamentosa, não esquecer a terapêutica não-farmacológica – sendo a mais importante a evicção do tabaco/ gases nocivos, mas também o cumprimento de esquemas vacinais, cinesiterapia respiratória, evicção/ tratamento precoce das infeções respiratórias, pois todas estas situações se não forem avaliadas podem comprometer a qualidade de vida do doente acarretando um maior risco de hospitalizações.

Este projeto tem como objetivo a descrição de um caso clínico de sobreposição Asma/DPOC, abordando as suas características clínicas, diagnósticas e terapêuticas, e discussão com base na literatura das suas particularidades.

Caso Clínico

Informação do doente:

Nome: M.L.C.V.P.V

Sexo: Feminino

Idade: 71 anos

Profissão: Professora universitária

Naturalidade: Coimbra

História Clínica

Doente de 71 anos, sexo feminino, que após internamento no Serviço de Pneumologia por Pneumonia adquirida na Comunidade é referenciada a consulta de Pneumologia para estudo complementar. Tem antecedentes conhecidos de tabagismo ativo (40UMA, tendo deixado de fumar regularmente após internamento) e asma alérgica desde infância, estando medicada cronicamente com corticosteroides inalado (ICS) que cumpria irregularmente. À data da consulta, referia agravamento insidioso das queixas de dispneia de esforço e pieira, com aumento da frequência e intensidade desses episódios, apesar da terapêutica inalatória. Associava esses episódios mais intensos ao que chamava de crises de ansiedade, a esforço físico mais intenso e a alterações climatéricas com aumento da humidade. Notava que fazia infeções respiratórias mais frequentemente (2 pneumonias nos últimos 4 anos) e que este agravamento progressivo decorria nos últimos 5 anos. Fora dos episódios agudos, apenas algum cansaço fácil que se intensificava, progressivamente, mas que não valorizava. Ao exame objetivo, apresentava-se eupneica em repouso e ar ambiente, com auscultação pulmonar reveladora de diminuição generalizada do murmúrio vesicular, sem sibilos ou roncos. Por ter uma história tabágica pesada e não ter seguimento na especialidade, foram solicitados exames complementares de diagnóstico com intuito de melhor esclarecer as alterações de base. Foi submetida a estudo funcional respiratório que revelou uma síndrome obstrutiva grave sem insuflação e sem resposta à broncodilatação, com diminuição moderada da difusão pelo monóxido de carbono (FVC 76.2 | FEV₁ 41.9 | FEV₁/FVC 46% | sem reversibilidade ao broncodilatador com FEV₁/FVC pós-BD 48% | DLCO/VA 58.8%). A gasometria arterial apresentava suficiência respiratória em repouso (pH 7.43 | pCO₂ 38.6 | pO₂ 90.3 | HCO₃ 25.2 | sO₂ 97.1%) embora a prova da marcha dos 6 minutos tenha revelado uma dessaturação marcada (saturação inicial 96%» final 85%). O doseamento da fração exalada de óxido nítrico era normal (92.7ppm sob ICS). Fez doseamento de alfa1-antitripsina que foi normal e de IgE que se mostrou francamente elevada (671U/L para N<100). Os testes cutâneos de alergia foram positivos para ácaros e gramíneas. Realizou ainda TC do tórax que evidenciou:

“Observamos enfisema (sobretudo centri-lobular e para-septal) de distribuição difusa, mais exuberante nos lobos superior. Alterações fibro-cicatriciais nos ápices pulmonares. Brônquios de paredes espessadas. Bronquiectasias cilíndricas de predomínio central e nos lobos inferiores. Sem sinais de impactação mucóide. No LID há um micro-nódulo com 3 mm. No segmento póstero-basal do LIE existe um outro micronódulo com 4mm. Sem significativas áreas de encarceramento aéreo. Sem adenopatias mediastínicas. Adenopatias hilares esquerdas calcificadas. Não há derrame pleural.” Após este estudo, foi concluído que a doente apresentava um quadro de sobreposição de Asma e DPOC, tendo sido ajustada a terapêutica inalatória com a adição de um LABA e um LAMA ao ICS. Foi ainda recomendada cessação tabágica imediata e preconizada vacinação sazonal e antipneumocócica. Atendendo aos resultados na prova da marcha, foi ainda prescrita oxigenoterapia de deambulação que a doente se mostrou muito renitente em cumprir. Após otimização terapêutica, a doente foi referenciada a Consulta de Reabilitação respiratória com intuito de iniciar um programa de reabilitação ajustado à sua condição pulmonar pelo que realizou previamente prova de esforço cardiopulmonar que revelou: “prova interrompida aos 2 minutos e 10 segundos por hipertensão arterial (210/80), sem sintomas associados. A frequência cardíaca máxima foi de 118 por minuto, sendo que a reserva cardíaca não foi esgotada. Pulso de oxigénio de 65% do previsto com evolução adequada. Gasimetria no pico do exercício: pH: 7.34 | pCO₂: 43 | pO₂: 78 | sO₂: 95%”. Foi proposta inicialmente para cinesiterapia e depois para programa de treino respiratório. A doente manteve sempre alguma relutância em cumprir terapêutica e programa de reabilitação respiratória embora progressivamente se tenha vindo a adaptar e a cumprir associadamente cessação tabágica.

Discussão

A sobreposição Asma/DPOC representa um desafio diagnóstico devido à falta de critérios clínicos objetivos e consensuais. Porém, neste caso aqui apresentado os achados clínicos e os exames complementares de diagnóstico são sugestivos de uma concomitância tanto de asma como de DPOC.

A cronologia dos acontecimentos, com uma história de asma desde a infância, dois internamentos prévios e recentes por pneumonia adquirida na comunidade, acompanhada de uma elevada carga tabágica ao longo da vida e uma dispneia de esforço com agravamento progressivo levou, pois, a suspeitar desta conjugação Asma/DPOC.

Os estudos auxiliares à avaliação diagnóstica como a elevada titulação de IgE, os testes cutâneos a revelar atopia, a espirometria – fundamental nestas situações – que revelou uma diminuição da FEV1 <50% sem resposta à broncodilatação - bem como os achados imagiológicos com imagens sugestivas de enfisema pulmonar, ajudam-nos a concluir como diagnóstico para este quadro clínico desta doente uma sobreposição Asma/DPOC.

Esta doente estava inicialmente medicada diariamente com ICS, pelo quadro de asma alérgica já conhecido. No entanto, mantinha sintomatologia frequente e de agravamento progressivo. Após o diagnóstico associado de DPOC e atendendo à gravidade espirométrica, sintomas e recente história de exacerbação com internamento, foram adicionados broncodilatadores, LABA e LAMA. A dupla broncodilatação está indicada em doentes com DPOC de elevado risco.

Se atendermos às orientações do GINA (*Global Initiative for Asthma Management and Prevention*), após o internamento por agudização e pneumonia a doente deveria fazer um *step-up* da sua terapêutica habitual para uma dose moderada a alta de ICS em associação a LABA (preferencialmente formoterol) com reavaliação a curto prazo.

No entanto, considerando as recomendações da iniciativa GOLD (*Global Initiative for Chronic Obstructive Lung Disease*) para o tratamento farmacológico da DPOC, teremos que atender à gravidade espirométrica (GOLD 3), aos sintomas (mMRC 1-2) e ao risco de exacerbações (classe E por ter tido uma exacerbação com internamento recente). Desta forma, a recomendação atual favorece a associação LABA/LAMA, devendo ser considerado adicionar ICS se exacerbações frequentes, história prévia de asma ou eosinofilia periférica >300/uL,

Como referido previamente, não existem orientações específicas para a abordagem deste grupo de doentes com Asma/DPOC, pelo que o que se retira da Literatura consiste numa conjugação de tratamento entre as duas entidades, priorizando a Asma (para não se correr o risco de administrar LABA em monoterapia, atendendo ao risco cardiovascular destes fármacos nos doentes asmáticos quando administrados isoladamente). A todos os doentes deve ser

prescrita uma medicação de alívio que, atendendo à presença de asma, se dá atualmente preferência a uma associação de baixa dose de ICS com LABA.

Para todos os doentes, deve ser feito um ensino e revisão da técnica inalatória com vista a aumentar a *compliance* do doente e a obter melhores *outcomes* funcionais e clínicos, bem como redução das exacerbações.

As medidas não farmacológicas são idênticas para as duas patologias, salientando-se o papel primordial da evicção antigénica e tabágica, bem como da prescrição de um esquema vacinal adequado, de uma nutrição equilibrada e de estilos de vida saudáveis, com reforço do exercício físico regular. A orientação para um programa de reabilitação respiratória melhora os sintomas, aumenta a tolerância ao esforço, estabiliza a função pulmonar e diminui o risco de exacerbações, sendo mandatório em qualquer fase de doença. A oxigenoterapia deve ser recomendada a todos os doentes que apresentem dessaturação marcada com o esforço (sat<88%) ou com insuficiência respiratória em repouso (pO₂ <55mmHg ou <60mmHg se associar patologia cardiovascular).

No caso desta doente, a terapêutica farmacológica iniciada está de acordo com as recomendações internacionais, bem como a orientação para programa de reabilitação e prescrição de oxigenoterapia de deambulação. Apesar de alguma renitência, a doente acabou por aderir ao tratamento preconizado, manteve a cessação tabágica e efetuou medidas de controlo de exposição antigénica domiciliária.

No seguimento desta doente, devem ser avaliados de forma regular o que se designa por “*treatable traits*”, isto é, em cada momento perceber o grau de controlo de doença e sintomas, bem como avaliar eosinofilia periférica, FeNO e IgE. Se estes últimos parâmetros se mantiverem elevados apesar da terapêutica inalatória otimizada, deve considerar-se adicionalmente a prescrição de anticorpos monoclonais. Em caso de agravamento clínico por sintomas ou exacerbações mas na ausência de alterações daqueles parâmetros, poder-se-á equacionar a introdução de roflumilast ou azitromicina.

Conclusão

A sobreposição Asma/DPOC representa um desafio diagnóstico pela falta de critérios clínicos objetivos e consensuais. Este caso clínico ilustra de forma paradigmática esta associação pouco comum mas com impacto clínico e prognóstico relevante.

Deste modo conseguimos perceber que o mais importante nesta condição - uma vez identificada – é reduzir os fatores de risco, otimizar o tratamento na doença estável e tratar precocemente as exacerbações, de modo a evitar uma maior deterioração funcional, uma deterioração da qualidade de vida e uma repercussão nefasta na expectativa de sobrevivência.

Uma prevenção agressiva relativamente a fatores modificáveis como a exposição a alérgenos, ao tabaco e a exposição ocupacional a gases nocivos deve ser um dos objetivos major a atingir. Adicionalmente, o cumprimento da medicação diária, bem como o cumprimento dos esquemas vacinais, a prática de exercício físico e a luta contra a obesidade são outros fatores a enfatizar numa tentativa de evitar perda de qualidade de vida, a necessidade de oxigenoterapia de longa duração, hospitalizações e até mesmo a morte.

Muitas questões continuam por responder no que concerne esta sobreposição Asma/DPOC mas o mais importante será a criação de critérios bem definidos e consensuais para esta associação, não só para podermos fazer um diagnóstico o mais precocemente possível mas que também permitam uma investigação mais individualizada em contraponto a uma extrapolação de resultados de estudos feitos em doentes com as duas patologias isoladamente. É assim urgente reunir consensos internacionais de diagnóstico e tratamento, identificar populações de risco e dirigir ensaios clínicos específicos para esta população.

Agradecimentos

Referências

1. Milne S, Mannino D, Sin DD. Asthma-COPD Overlap and Chronic Airflow Obstruction: Definitions, Management, and Unanswered Questions. *The Journal of Allergy and Clinical Immunology: In Practice*. 2020; 8(2):483-495.
2. Mekov E, Nuñez A, Sin DD, Ichinose M, Rhee CK, Maselli DJ, et al. Update on Asthma-COPD Overlap (ACO): A Narrative Review. *International Journal of Chronic Obstructive Pulmonary Disease*. 2021; 16:1783-1799.
3. Soler-Cataluña JJ, Novella L, Soler C, Nieto ML, Esteban V, Sánchez-Toril F. Clinical Characteristics and Risk of Exacerbations Associated With Different Diagnostic Criteria of Asthma-COPD Overlap. *Archivos de Bronconeumología*. 2020; 56(5):282-290.
4. Adriano Queiroz AP, Rodrigues Fonseca F, de Rê A, Maurici R. Características clínicas, laboratoriais e funcionais da sobreposição asma-DPOC em pacientes previamente diagnosticados com DPOC. *Jornal Brasileiro de Pneumologia*. 2021; 47(1):e20200033