

ASMA GRAVE

SEVERE ASTHMA

Regina M. Carvalho Pinto¹, Rafael Stelmach¹, Roberto Stirbulov², Alberto Cukier¹

¹Instituto do Coração (InCor) da Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo; ²Faculdade de Ciências Médicas da Santa Casa de São Paulo; São Paulo, SP, Brasil

Aproximadamente 5-10% dos asmáticos evoluem com doença grave, apesar de altas doses de medicamentos. Os mecanismos relacionados ao desenvolvimento da asma grave ainda são parcialmente compreendidos, determinando a necessidade de uma avaliação sistemática, com o objetivo de diagnóstico correto e manejo adequado.

A heterogeneidade observada nos asmáticos graves proporcionou a descrição dos atuais fenótipos. Controvérsias existem na realização e interpretação de métodos de avaliação da inflamação das vias aéreas, conduta que poderia auxiliar na decisão a ser tomada no manejo desses pacientes.

Palavras-chave: Asma grave, definição, característica clínica, fenótipo.

Approximately 5-10% of patients with asthma evaluated with severe disease despite taking high doses of inhaled corticosteroid. The mechanisms behind the development of severe asthma are only partial understood, requiring a systematic evaluation to reach correct diagnosis and treatment.

The severe asthmatics heterogeneity leads to description of current phenotypes. There are several controversies related to the use of noninvasive methods for evaluation of airways inflammation to improve a better decision in the management of these patients.

Key words: Severe asthma, definition, clinical characterization, phenotype.

Nas duas últimas décadas houve mudanças radicais na conceituação e no tratamento da asma em decorrência das evidências de que a mesma apresenta um componente inflamatório. Esse conceito interferiu diretamente no tratamento preconizado pelas diversas diretrizes que enfatizam a importância da redução da inflamação associada à asma persistente.

O tratamento, anteriormente centrado nos broncodilatadores, passou a ser baseado na utilização de antiinflamatórios, especialmente o corticosteroide inalado. Como consequência, os pacientes com asma persistente obtiveram melhora clínica e funcional, que se refletiu na redução pela procura dos serviços de saúde.

Apesar deste cenário mais otimista, a asma ainda representa um grave problema de saúde pública. A falta de controle da asma tem inúmeros fatores envolvidos, destacando-se, entre outros, o desconhecimento de segmentos da classe médica quanto a aspectos fundamentais da doença, em relação a diagnóstico e tratamento⁽⁴³⁾, bem como a não utilização adequada dos medicamentos de manutenção^(9,24,36).

O acesso gratuito à medicação foi em parte solucionado pelas Portarias 1318, de 2002, e 2577, de 2006, do Governo Federal, que disponibiliza tratamento para pacientes com asma grave. Entretanto, somente o acesso não se mostra suficiente, sendo necessária a orientação do paciente em relação ao uso

da medicação tanto no que se refere à dose como à técnica adequada de utilização dos dispositivos, ou seja, programas de educação em asma.

A denominação de asma grave por vezes apresenta diversos sinônimos na literatura, englobando termos como asma refratária, de difícil tratamento, de difícil controle, resistente ao tratamento, corticóide dependente e lábil, que representam a mesma entidade. O diagnóstico correto da asma grave de difícil controle (ADC) envolve certos requisitos (Tabela 1).

A necessidade de confirmação do diagnóstico foi evidenciada em um estudo aberto e descritivo, realizado por Robinson et al.⁽³²⁾ que, após avaliarem pacientes encaminhados para acompanhamento com diagnóstico de asma de difícil controle, observaram a presença de diversos pacientes que não apresentavam asma ou que tinham outras doenças associadas que interferiam no controle da mesma.

Uma vez confirmado o diagnóstico de asma, é preciso avaliar os fatores que contribuem para a falta de resposta ao tratamento e, portanto, interferem em seu controle. A exposição a fatores ambientais, a não adesão ao tratamento, incluindo a utilização da dose de medicação prescrita e a avaliação da técnica adequada do dispositivo inalatório, além da presença de comorbidades, podem interferir na gravidade e no controle da doença.

Embora a exposição a alérgenos esteja reconhecidamente relacionada à presença de inflamação nas vias aéreas, que interfere na gravidade da asma, um estudo recente demonstrou que a resposta alérgica não se apresentou como fator relacionado à gravidade da asma nesta população⁽¹⁾. A exposição ocupacional deve ser considerada e o afastamento incentivado quando se observa relação entre agente e gravidade da doença.

Recebido em 24/07/2008

Aceito em 20/10/2008

Endereço para correspondência: Dra Regina M. Carvalho Pinto. Av. Enéas de Carvalho Aguiar no. 44, andar AB, Secretaria da Pneumologia. CEP: 05403-900. São Paulo, SP. Tel: (11)30695034. E-mail: pneumoreal@uol.com.br.

Gazeta Médica da Bahia

2008;78 (Suplemento 2):38-44

© 2008 Gazeta Médica da Bahia. Todos os direitos reservados.

O tabagismo compreende outro fator relacionado à falta de controle da asma. Asmáticos tabagistas apresentam exacerbações mais frequentes e mais graves, além de redução na resposta ao corticosteróide e declínio mais rápido da função pulmonar^(5,38).

A aderência ao tratamento é sempre considerada fator importante a ser avaliado nos pacientes com asma de difícil controle, embora a falta de aderência não constitua fator específico dos pacientes portadores de asma grave. Estudos nacionais⁽⁸⁾ e internacionais⁽⁴⁹⁾ identificam baixa adesão ao tratamento prescrito em pacientes com asma moderada e grave. Entretanto, observou-se que as maiores taxas de adesão foram documentadas entre os asmáticos graves (63,9%)⁽⁸⁾. Apesar de constituir fator importante relacionado ao difícil controle, esse aspecto do tratamento, por vezes, torna-se complexo pela inexistência de instrumentos confiáveis para sua avaliação. Atualmente recorre-se a procedimentos indiretos, contabilizando doses de medicação utilizadas nos dispositivos inalatórios de pó seco ou o peso nos dispositivos dosimetrados e correlação das doses utilizadas com o preenchimento de diários de sintomas. Tais procedimentos são instituídos quando se realizam estudos clínicos, conduta até certo ponto de pouca aplicação na prática diária. O uso do corticosteróide oral pode ser avaliado por meio de dosagem sérica indireta, com mensuração do cortisol plasmático ou direto com dosagem de prednisolona sérica, que consiste em técnica específica, de alto custo e não disponível na prática clínica.

Comorbidades, incluindo rinossinusites, doença do refluxo gastroesofágico (DRGE), infecções recorrentes e alterações psicológicas constituem fatores relacionados à falta de controle e exacerbações frequentes.

As rinossinusites estão frequentemente associadas à asma grave e se relacionam com a inflamação brônquica⁽⁴¹⁾. O tratamento da inflamação associada à rinite alérgica tem influência no controle da asma⁽³⁵⁾, fato corroborado pelo *The Allergic Rhinitis and its Impact on Asthma workshop*⁽⁴⁾.

A DRGE é comum entre os asmáticos e sua associação com asma grave é complexa. O efeito do tratamento da DRGE no controle da asma é controverso⁽²⁰⁾. A ausência de melhora no controle da asma pela instituição de tratamento da DRGE sugere que sua contribuição para a gravidade da asma seja variável⁽¹²⁾.

Infecções virais⁽⁴⁴⁾ e bacterianas⁽³⁹⁾ podem contribuir para a instalação de exacerbações graves e os microorganismos podem persistir nas vias aéreas por longos períodos após a exacerbação. Entretanto, não existem dados definitivos relacionando-as ao desenvolvimento da asma grave.

Apesar de maior disponibilidade de medicação e de esforços para implantar diversas diretrizes de manejo da asma, abordando requisitos para diagnóstico da ADC (Tabela 1), vários estudos têm demonstrado que um subgrupo de pacientes mantém a asma com características de doença grave (Tabela 2), apesar de corretamente diagnosticados, convenientemente prescritos e aderentes à terapêutica^(1,11,16,32,47).

A ADC corresponde à forma da doença que se encontra insuficientemente controlada apesar da instituição de estratégia terapêutica adequada e ajustada ao nível de gravidade clínica⁽⁷⁾. Caracteriza-se por presença de sintomas, exacerbações, necessidade de medicação de resgate, limitação das atividades de vida diária, alteração de função pulmonar e efeitos adversos relacionados ao tratamento.

Alterações de comportamento, com sintomas de depressão e ansiedade podem interferir negativamente no controle da doença⁽⁶⁾; entretanto, tais fatores podem ser conseqüências da falta de controle.

Apesar de maior disponibilidade de medicação e de esforços para implantar diversas diretrizes de manejo da asma, abordando requisitos para diagnóstico da ADC (Tabela 1), vários estudos têm demonstrado que um subgrupo de pacientes mantém a asma com características de doença grave, apesar de corretamente diagnosticados, convenientemente prescritos e aderentes à terapêutica^(1,11,16,32,47). Como conseqüência, o foco dos estudos se voltou para a compreensão dos motivos pelos quais, mesmo dispendioso de um tratamento eficaz, uma proporção significativa dos asmáticos mantém um controle inadequado de sua doença. Embora se reconheça a interferência de aspectos relacionados ao diagnóstico da asma grave e de fatores relacionados à subutilização da medicação⁽³¹⁾, existem evidências de que a asma é uma síndrome com manifestações clínicas, funcionais e patológicas variáveis que poderiam influenciar o controle da mesma. Desta forma as pesquisas se concentram em grande parte na caracterização dos fatores relacionados a esta variabilidade^(1,11,21), salientando que os mecanismos envolvidos na falta de controle sejam parcialmente compreendidos.

Definição

Nessa linha de pesquisa, com o intuito de estudar tais mecanismos, surge a necessidade de caracterizar essa população, padronizando ou uniformizando critérios de definição. Com esse objetivo, em 2000, a *American Thoracic Society* (ATS)⁽³⁰⁾ propôs parâmetros para definir asma grave, determinando uma combinação de critérios maiores e menores que permitiriam identificar pacientes com controle inadequado da doença, apesar da utilização do tratamento preconizado com os corticosteróides (Tabela 2). De acordo com a proposta, os pacientes com asma grave deveriam preencher um de dois critérios maiores e, pelo menos, dois dos sete critérios menores. Nessa época, esta definição foi desenvolvida a partir de consenso e não foi avaliada prospectivamente.

Embora a obstrução crônica ao fluxo aéreo constitua um elemento frequentemente presente na definição de asma grave^(13,25), a ATS considera essa alteração como um dos elementos, destacando o conceito de que nem todos os pacientes com asma grave apresentam VEF₁ baixo. O subgrupo de asmáticos graves com obstrução crônica ao fluxo aéreo provavelmente tem características diferentes daqueles que cursam com função pulmonar preservada^(5,40).

Tabela 1. Requisitos para diagnóstico de Asma de Difícil Controle (ADC).

-
- confirmar diagnóstico de asma
 - avaliar presença de limitação ao fluxo aéreo e resposta ao broncodilatador
 - avaliar aderência ao tratamento prescrito e técnica dos dispositivos
 - identificar e controlar fatores agravantes e comorbidades
 - considerar os diagnósticos diferenciais
-

Tabela 2. Definição de Asma Grave - ATS.**Critérios Maiores**

-
- corticosteróide contínuo ou quase contínuo ($\geq 50\%$ dos dias do ano)
 - corticosteróide inalado em altas doses.

Critérios Menores

- necessidade diária de tratamento adicional (LABA, teofilina ou inibidor de leucotrienos)
 - beta-agonista de curta ação diariamente ou quase diariamente
 - obstrução persistente ao fluxo aéreo ($VEF_1 < 80\%$ ou variação diurna do PEF $> 20\%$)
 - ≥ 2 visitas ao PS ano
 - ≥ 3 cursos de corticosteróide oral - ano
 - deterioração rápida com redução de $\geq 25\%$ da dose de CO ou CI
 - evento de asma quase fatal no passado.
-

Em 2007 o *Severe Asthma Research Program (SARP)* ⁽²³⁾ publicou os resultados do estudo no qual, utilizando a definição preconizada pela ATS, avaliou e caracterizou uma população de asmáticos, dos quais quase a metade era grave. Essa abordagem permitiu a avaliação prospectiva da importância individual dos diferentes elementos que compõem a definição da ATS e demonstrou que, entre os sete critérios menores, o que melhor diferenciou os asmáticos graves dos leves e moderados foi a frequência (≥ 3 cursos de corticosteróide oral por ano) e a gravidade (episódio de asma quase fatal anteriormente) das exacerbações da asma (Tabela 3).

Tais dados confirmam as observações do estudo *The Epidemiology and Natural History of Asthma: Outcomes and Treatment Regimens (TENOR)* ⁽¹¹⁾ que possibilitou a identificação dos asmáticos graves entre os pacientes com maiores índices de utilização do sistema de saúde.

Avaliação Sistemática da Asma de Difícil Controle

As implicações da utilidade de um protocolo para avaliação sistemática da asma de difícil controle foram pela primeira vez demonstradas por Irwin et al. ⁽¹⁶⁾, em 1993, identificando a presença de múltiplas causas para o não controle de um grupo de pacientes com asma grave. A não adesão ao tratamento e a presença de refluxo gastroesofágico concomitante foram as principais causas relacionadas à falta de controle da doença. Em decorrência das múltiplas variáveis implicadas na asma de difícil controle, Woolcock et al. ⁽⁵⁰⁾ e a ATS ⁽³⁰⁾ ressaltam a necessidade da avaliação sistemática desse grupo de pacientes, incluindo a confirmação do diagnóstico, comprovação da aderência ao tratamento, avaliação do seguimento correto da prescrição e da técnica adequada de

utilização da medicação inalatória, além do controle dos fatores desencadeantes e agravantes.

Recentemente, o Consenso Latino Americano sobre Asma de Difícil Controle ⁽⁷⁾ abordou os aspectos relacionados à definição da doença, bem como discutiu as estratégias para o diagnóstico, ressaltando a importância do preenchimento de determinados requisitos e propôs um algoritmo para confirmar o diagnóstico de ADC (Figura 1).

Caracterização da Asma Grave de Difícil Controle

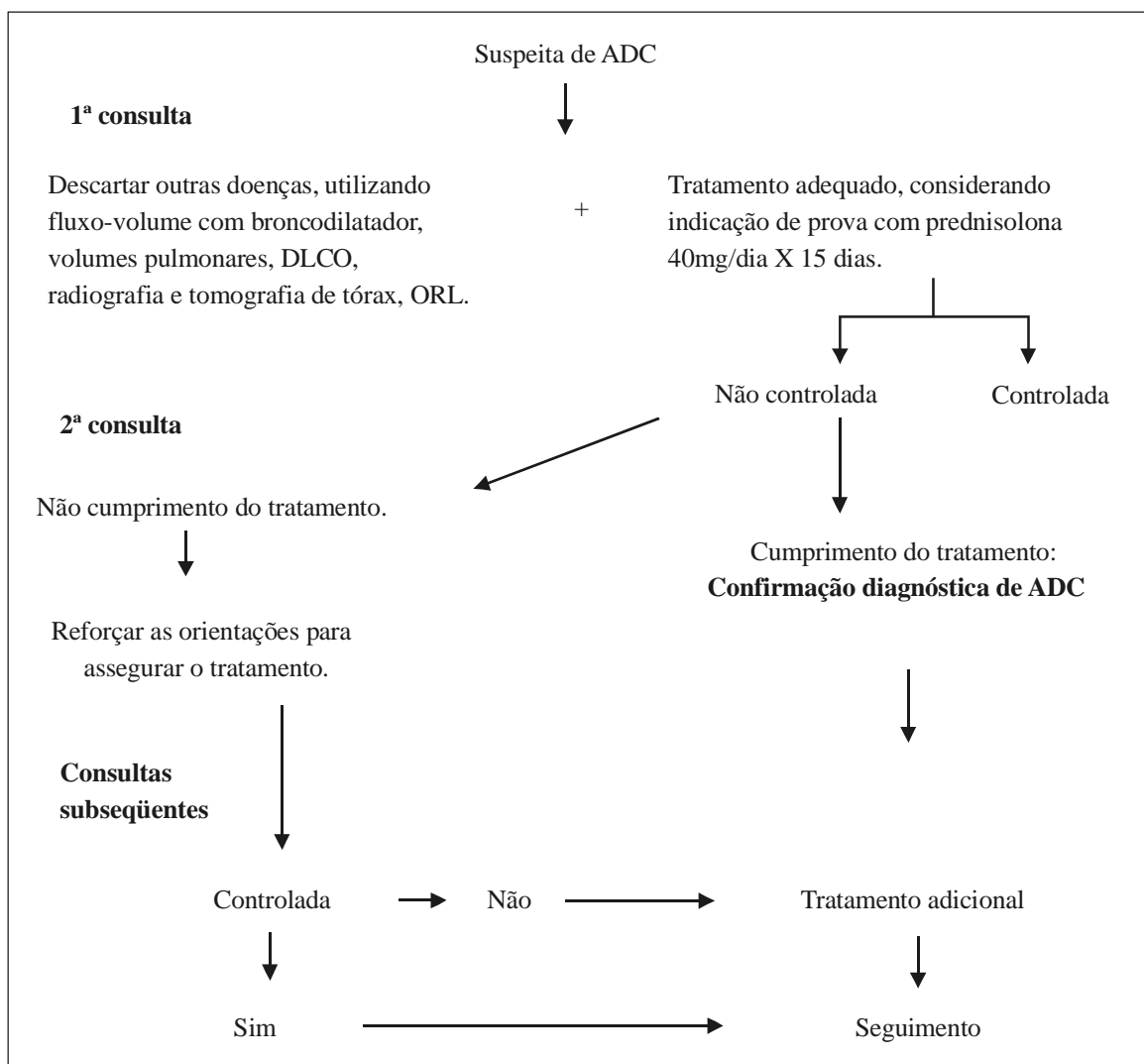
A caracterização de pacientes com asma grave de difícil controle foi realizada, inicialmente, em 2003, no estudo *European Network for Understanding Mechanisms of Severe Asthma (ENFUMOSA)* ⁽¹⁾, avaliando pacientes com asma grave e comparando-os a um grupo de portadores de asma controlada com baixas doses de corticosteróide. Os resultados identificaram que, entre outras diferenças, o grupo de asmáticos graves apresentava um maior número de mulheres. A diferença de gênero nessa população também foi observada em outros estudos ^(11,17) que documentaram os diferentes aspectos fenotípicos observados entre crianças e adultos, principalmente no que se refere à predominância do sexo masculino na infância e do feminino nos adultos.

A avaliação das características inflamatórias nessa população ⁽¹⁾, a partir da celularidade do escarro induzido, não mostrou diferença na porcentagem de eosinófilo entre os grupos. Entretanto, o grupo de asma grave apresentou porcentagem de neutrófilo significativamente maior do que o grupo controlado e menos atopia, quando avaliados pelo Prick teste. Esses resultados permitiram aos autores o reconhecimento da existência de um grupo de asmáticos que

Tabela 3. Frequência dos critérios de gravidade da ATS.

	Leve (%) (n=164)	Moderada (%) (n=70)	Grave (%) (n=204)	p
Critérios Maiores				
- corticosteróide oral ≥ 50% dos dias do ano	0,6	0	32	ND
- corticosteróide inalado em altas doses	0	0	98	ND
Critérios Menores				
- necessidade diária de tratamento adicional	52	79	94	<.0001
- beta-agonista de curta ação diariamente	27	44	75	<.0001
- obstrução persistente ao fluxo aéreo	0	100	78	ND
- ≥ 1 visitas ao PS	16	31	54	<.0001
- ≥ 3 cursos de corticosteróide oral/ ano	5	13	54	<.0001
- deterioração rápida com redução do corticosteróide	32	60	78	<.0001
- evento de asma quase fatal no passado.	4	6	23	<.0001

Figura 1. Algoritmo para diagnóstico da ADC proposto pelo Consenso Latino Americano sobre Asma de Difícil Controle.



mantém a asma mal controlada em decorrência de mecanismos pouco esclarecidos.

Nos estudos que se seguem ^(22,46,48), os autores passaram a categorizar a asma grave em quatro fenótipos de acordo com o início da doença e a eosinofilia tissular. Segundo estes autores, pacientes com asma de início precoce (<12 anos) e inflamação eosinofílica persistente (EOS+) apesar do uso de corticosteróide, apresentaram resposta antiinflamatória diminuída ao esteróide (resistência clássica), enquanto aqueles sem eosinófilos (EOS-) tinham boa resposta no que se referia ao componente inflamatório, mas continuavam com sintomas e alterações fisiológicas resistentes à terapia. A asma de início tardio (≥12 anos) era mais freqüentemente eosinofílica (EOS+), embora apresentasse menor evidência de um processo alérgico associado, observando-se menores alterações dos níveis de imunoglobulina E (IgE) e menor positividade a testes alérgicos. Finalmente, estes autores postularam que a asma de início tardio sem eosinófilos (EOS-) poderia ser uma doença distinta (Tabela 4). Esses dados são consistentes com os observados no estudo ENFUMOSA ⁽¹⁾, cujos resultados sugerem que, embora possa ocorrer persistência de eosinófilos no escarro de asmáticos, o grupo com asma grave apresenta menos atopia, comparado ao de asma mais leve.

Outro aspecto relaciona-se à maior redução da função pulmonar entre os asmáticos com instalação da doença na idade adulta, apesar da menor duração da doença, determinando que a duração da asma por si só não justifica o grau de obstrução ao fluxo aéreo nos asmáticos graves ^(22,42). Essas variações indicam presença de diferentes mecanismos fisiopatológicos entre a asma de instalação precoce e tardia. Nessa linha de pesquisa Benayon *et al.* ⁽³⁾, realizando biópsias endobrônquicas em pacientes asmáticos, observaram que nos pacientes com asma grave o epitélio da via aérea encontrava-se íntegro, com escassez de comprometimento inflamatório e aumento da musculatura lisa brônquica. Essas alterações não foram observadas nos pacientes com asma intermitente. A identificação deste fenótipo, denominado pauciinflamatório, sugeriu que no grupo de asmáticos graves o processo inflamatório responde à terapia com esteróides, e as alterações clínicas e funcionais persistem em decorrência de alterações estruturais das vias aéreas ou de um processo inflamatório localizado no pulmão distal, não acessível na biópsia endobrônquica.

Tais observações convergiram para o conceito da existência de diferentes fenótipos inflamatórios na asma grave e sugerem que diferentes mecanismos estejam relacionados ao desenvolvimento da asma grave de início precoce e tardio.

Atualmente a análise de imagens das vias aéreas de pequeno calibre, obtidas por tomografia computadorizada de tórax de alta resolução (HRCT) pode ser uma alternativa para investigação desta “região silenciosa do pulmão”, de interesse para o monitoramento de terapias atuais e futuras ⁽²⁷⁾. A HRCT, realizada no volume residual, é uma técnica de imagem que possibilita avaliar as pequenas vias aéreas ^(14,51). Permitindo a visualização e quantificação de espessamento da parede dos brônquios e avaliação de regiões de obstrução representadas por aprisionamento aéreo (“air trapping”) ⁽²⁾.

Postula-se, ainda, que o conhecimento mais detalhado dos mecanismos relacionados à asma grave implique em alterações na sua evolução e tratamento, uma vez que a resposta ao corticosteróide mostra-se variável nesses pacientes. Estes dados são corroborados por Green *et al.* ⁽¹⁵⁾, que demonstraram uma menor resposta ao corticosteróide inalado em pacientes com padrão inflamatório neutrofílico. Em contrapartida, ten Brinke *et al.* ⁽⁴²⁾ observaram melhora clínica e funcional (VEF₁) e redução dos eosinófilos no escarro induzido de pacientes com asma grave tratados com corticosteróide intramuscular, sugerindo que a presença de eosinófilos ou neutrófilos no EI orientaria a instituição de altas doses de corticosteróide para iniciar o tratamento no grupo de pacientes com inflamação eosinofílica.

Abordagem da Inflamação das Vias Aéreas

Os parâmetros tradicionais de avaliação da asma como sintomas, função pulmonar e hiper-responsividade brônquica (HRB) são de difícil interpretação, especialmente no manejo da ADC e não apresentam relação com o grau de inflamação da via aérea. Em decorrência deste fato, a possibilidade de conhecimento do padrão inflamatório permitiria melhor direcionamento em relação à dose da medicação ou substituição do esquema terapêutico utilizado, decisão sempre vivenciada pelo profissional que conduz esses pacientes.

A avaliação da inflamação das vias aéreas pode ser realizada por métodos invasivos e não invasivos. A realização de broncoscopia para coleta de biópsias nos asmáticos graves tem implicações, especialmente na prática clínica, por tratar-

Tabela 4. Idade de início da asma grave vs. fenótipos inflamatórios

Características da inflamação	Início precoce (<12 anos)	Início tardio (≥12 anos)
EOS +	Resposta inflamatória diminuída ao corticóide	Geralmente menos relacionada à atopia
EOS -	Resposta inflamatória apropriada ao corticóide Sintomas e alterações fisiológicas resistentes ao tratamento	Doença distinta?

se de procedimento invasivo que, embora seguro quando realizado em grandes centros, por profissionais habilitados, não é totalmente isento de complicações, além de pouco acessível, especialmente na prática clínica.

Recentemente alguns métodos não invasivos para avaliar a inflamação das vias aéreas foram desenvolvidos, como a análise do escarro induzido (EI) e do óxido nítrico no ar exalado (FeNO), permitindo melhor conhecimento das características inflamatórias da asma e de seu comportamento em relação aos corticosteróides.

O escarro induzido é um exame não invasivo e permite a análise das características celulares das vias aéreas, além de possibilitar o estudo de citocinas presentes no sobrenadante⁽²⁸⁾. A indução do escarro é procedimento seguro, mesmo em pacientes com asma grave⁽²⁹⁾, desde que observadas as condutas de segurança para indução neste grupo de pacientes. Entretanto, sua utilização no dia-a-dia apresenta algumas dificuldades, pois é procedimento cuja amostra obtida necessita de processamento, envolvendo tempo e profissional treinado.

O óxido nítrico exalado tem utilidade na avaliação da asma e foi validado contra outros métodos de medida de inflamação como a broncoscopia⁽¹⁸⁾ e o escarro induzido⁽¹⁹⁾. Existem evidências da associação dos valores de FeNO com a gravidade⁽³³⁻³⁷⁾ e controle⁽³³⁾ da asma, sugerindo que valores de FeNO podem ser preditivos de inflamação eosinofílica mesmo em pacientes com asma grave dependente de esteróides⁽²³⁾. Entretanto, a interpretação clínica dos valores de FeNO na asma grave pode ser complexa e apresenta controvérsias⁽²³⁾. Portanto, até o presente momento, o EI é o melhor marcador não invasivo de inflamação das vias aéreas na asma; porém é importante pesquisar outras ferramentas para uma abordagem mais simples, direta e rápida do padrão inflamatório das vias aéreas nesses pacientes.

Tratamento

O tratamento de escolha inicial inclui doses elevadas de esteróides inalatórios e agonistas beta₂ adrenérgicos de ação prolongada. A utilização de corticosteróides orais deve ser empregada por períodos de 2 a 4 semanas com o objetivo de se atingir o controle da doença ou a melhor resposta possível. A associação de outros fármacos como as metilxantinas, anticolinérgicos ou antileucotrienos são alternativas para os casos de deterioração clínica ou funcional com a suspensão do corticosteróide oral.

Estudos recentes confirmam a eficácia do omalizumabe, anticorpo monoclonal anti-IgE, disponível para utilização em asmáticos graves que permanecem sintomáticos apesar de altas doses de esteróides, observando-se redução de exacerbações e melhor controle da doença.

Evidências da participação de TNF alfa com mediador na asma grave, situação que pode estar relacionada à resistência aos corticosteróides, propiciaram a condução de estudos utilizando agentes anti-TNF alfa, em asmáticos graves corticodependentes. Os resultados iniciais revelaram melhora

de sintomas, função pulmonar e hiperreatividade brônquica, sugerindo a possibilidade futura de sua utilização.

Conclusão

Apesar das mudanças de conceito ocorridas no diagnóstico da asma e da instituição de tratamento direcionado à redução do processo inflamatório, observa-se a presença de um subgrupo de pacientes que mantém a asma com características de doença grave. Observações de estudos anteriores remetem à necessidade de instituição de protocolos de avaliação sistemática para manejo desses pacientes.

A identificação desse subgrupo estimulou a condução de estudos voltados para a compreensão dos mecanismos associados à asma grave e propõem parâmetros para sua definição, bem como a necessidade de caracterização dessa população e identificação de diferentes fenótipos a ela relacionados.

A heterogeneidade observada proporcionou a descrição dos atuais fenótipos, baseando-se na idade de início da doença (precoce vs tardia), alterações funcionais (obstrução crônica ao fluxo aéreo), inflamação das vias aéreas (EOS+ e EOS-) e resistência à terapia usual (dependência ou resistência ao corticosteróide).

Apesar dos avanços obtidos na identificação e caracterização desses pacientes, o tratamento é realizado, de uma forma geral, com base em parâmetros clínicos e funcionais, com o objetivo de atingir o controle. Já o uso do corticosteróide inalado tem como objetivo principal a atuação no processo inflamatório das vias aéreas. Entretanto, até o momento, não há correlação bem estabelecida entre o quadro clínico-funcional e o grau de inflamação da via aérea.

A avaliação da inflamação, entretanto, ainda é limitada, em decorrência dos instrumentos disponíveis. A pesquisa de métodos mais simples e diretos de avaliação da inflamação e a elucidação da interpretação de tais resultados poderão ser de grande auxílio no manejo dos pacientes asmáticos, especialmente os graves, que necessitam de altas doses de medicação.

Referências

1. Abraham B, Antó JM, Barreiro E, et al. The ENFUMOSA cross-sectional European multicentre study of the clinical phenotype of chronic severe asthma. *Eur Respir J*, 22: 470-477; 2003.
2. Austin JHM, Müller N, Friedman PJ, et al. Glossary of terms for CT of the lungs: Recommendations of the Nomenclature Committee of the Fleischner Society. *Radiology*, 200:327-31; 1996.
3. Benayoun L, Druilhe A, Dombert MC, Aubier M, Pretolani M. Airway structural alterations selectively associated with severe asthma. *Am J Respir Crit Care Med*, 167:1360-8; 2003.
4. Bousquet J, Cauwenberge PV, Khaltaev N. Allergic rhinitis and its impact on asthma: ARIA Workshop Report. *J Allergy Clin Immunol*, 108: S1-S334; 2001.
5. Bumbacea D, Campbell D, Nguyen L, et al. Parameters associated with persistent airflow obstruction in chronic severe asthma. *Eur Respir J*, 24:122-8; 2004.
6. Carvalho NS, Ribeiro PR, Ribeiro M, et al. Comparing asthma and chronic obstructive pulmonary disease in terms of symptoms of anxiety and depression. *J Bras Pneumol*, 33:1-6; 2007.

7. Consenso Latino Americano sobre a Asma de Difícil Controle. *Drugs of Today*, 42: S1-27; 2006.
8. Chatkin JM, Cavalet-Blanco D, Scaglia NC, et al. Adesão ao tratamento de manutenção em asma (estudo ADERE). *J Bras Pneumol*, 32: 277-283; 2006.
9. Chopra N, Oprescu N, Fask A, Oppenheimer J. Does introduction of new "easy to use" inhalation devices improve medical personnel's knowledge of their proper use? *Ann Allergy Asthma Immunol*, 88:395-400; 2002.
10. Davies DE, Wicks J, Powell RM, et al. Airway remodeling in asthma: new insights. *J Allergy Clin Immunol*, 111: 215-25; 2003.
11. Dolan CM, Fraher KE, Blecker ER, et al. For the TENOR Study Group. Design and baseline characteristics of the epidemiology and natural history of asthma: outcomes and treatment regimens (TENOR) study – a large cohort of patients with severe or difficult-to-treat-asthma. *Ann Allergy Asthma Immunol*, 92:32-9; 2004.
12. Gibson PG, Henry RL, Coughlan JL. Gastro-oesophageal reflux treatment for asthma in adults and children. *Cochrane Database of Systematic Reviews* 2003, Issue 1. Art. No.: CD001496. DOI: 10.1002/14651858.CD001496.
13. *Global Strategy for Asthma Management and Prevention*, Global Initiative for Asthma (GINA) 2007. Available from: <http://www.ginasthma.org>. Acesso em: 20/06/08.
14. Goldin JG, McNitt-Gray MF, Sorenson SM, et al. Airway hyperreactivity: assessment with helical thin-section CT. *Radiology*, 208:321-329; 1998.
15. Green RH, Brightling CE, Woltmann G, et al. Analysis of induced sputum in adults with asthma: identification of a subgroup with isolated sputum neutrophilia and poor response to inhaled corticosteroids. *Thorax*, 57: 875-9, 2002.
16. Irwin RS, Curley FJ, French CL. Difficult-to-control asthma. Contributing factors and outcomes of a systematic management protocol. *Chest*, 103:1662-69; 1993.
17. Jenkins HA, Cherniack R, Szeffler SJ, et al. A comparison of the clinical characteristics of children and adults with severe asthma. *Chest*, 124:1318-24; 2003.
18. Kharitonov SA, Chung FK, Evans DJ, et al. The elevated level of exhaled nitric oxide in asthmatic patients is mainly derived from the lower respiratory tract. *Am J Respir Crit Care Med*, 153:1773-1780; 1996.
19. Kips JC, Fahy JV, Hargreave FE, Ind PW. Methods for sputum induction and analysis of induced sputum: a method for assessing airway inflammation in asthma. *Eur Respir J*, 26:95-125; 1998.
20. Legget JJ, Johnston BT, Mills M, et al. Prevalence of gastroesophageal reflux in difficult asthma. *Chest*, 127:1227-1231; 2005.
21. Luskin AT. What the asthma end points we know and love do and do not tell us. *J Allergy Clin Immunol*, 115:S539-45; 2005.
22. Miranda C, Busacker A, Balzar S, et al. Distinguishing severe asthma phenotypes: role of age of onset and eosinophilic inflammation. *J Allergy Clin Immunol*, 113:101-8; 2004.
23. Moore WC, Blecker ER, Curran-Everett D, et al. Characterization of severe asthma phenotype by the National Heart, Lung and Blood Institute's Severe Asthma Research Program. *J Allergy Clin Immunol*, 119:405-13; 2007.
24. Muniz JB, Padovani CR, Godoy I. Inhaled medication for asthma management: evaluation of how asthma patients, medical students and doctors use the different devices. *J Pneumol*, 29:75-81; 2003.
25. *National Asthma Education and Prevention Program (NAEPP)*. Expert Panel Report 3 (EPR-3): Guidelines for the Diagnosis and Management of Asthma-Summary Report 2007. *J Allergy Clin Immunol*, 120:S94-138; 2007.
26. Nathan RA, Sorkness CA, Kosinski M, et al. Development of the asthma control test: a survey for assessing asthma control. *J Allergy Clin Immunol*, 113:59-65; 2004.
27. Newman KB, Lynch DA, Newman LS, Ellegood D, Newell JD. Quantitative computed tomography detects air trapping due to asthma. *Chest* 106:105-9; 1994.
28. Pizzichini MMM, Pizzichini E, Clelland L, et al. Prednisone-dependent asthma: inflammatory indices in induced sputum. *Eur Respir J*, 13:15-21; 1999.
29. Pizzichini E, Pizzichini MMM, Leigh R, et al. Safety of sputum induction. Report of working group. *Eur Respir J*, 20:S9-18; 2002.
30. Proceedings of the ATS workshop on refractory asthma: current understanding, recommendations and unanswered questions. *Am J Respir Crit Care Med*, 162:2341-51, 2000.
31. Rabe KF, Adachi M, Lai CK, et al. Worldwide severity and control of asthma in children and adults: the global asthma insights and reality surveys. *J Allergy Clin Immunol*, 114:40-7; 2004.
32. Robinson DS, Campbell DA, Durham SR, et al. Systemic assessment of difficult-to-treat asthma. *Eur Respir J*, 22:478-483; 2003.
33. Senna G, Passalacqua G, Schiappoli M, et al. Correlation among FEV₁, nitric oxide and asthma control test in newly diagnosed asthma. *Allergy*, 62:207-212; 2007.
34. Silkoff PE, Lent AM, Busacker AA, et al. Exhaled nitric oxide identifies the persistent eosinophilic phenotype in severe refractory asthma. *J Allergy Clin Immunol*, 116:1249-55; 2005.
35. Stelmach R, Nunes MPT, Ribeiro M, Cukier A. Effect of treating allergic rhinitis with corticosteroids in patients with mild-to-moderate persistent asthma. *Chest*, 128:3140-3147; 2005.
36. Stelmach R, Robles-Ribeiro PG, Ribeiro M, et al. Incorrect application technique of metered dose inhalers by internal medicine residents: impact of exposure to a practical situation. *J Asthma*, 44:765-768; 2007.
37. Stirling RG, Kharitonov SA, Campbell D, et al. Increase in exhaled nitric oxide levels in patients with difficult asthma and correlation with symptoms and disease severity despite treatment with oral and inhaled corticosteroids. *Asthma and Allergy Group*. *Thorax*, 53:1030-1034; 1998.
38. Streck ME. Difficult Asthma. *Proc Am Thorac Soc*, 3:116-123; 2006.
39. ten Brinke A, van Dissel J, Sterk P, et al. Persistent airflow limitation in adult-onset nonatopic asthma is associated with serologic evidence of *Chlamydia pneumoniae* infection. *J Allergy Clin Immunol*, 107:449-54, 2001.
40. ten Brinke A, Zwinderman AH, Sterk PJ, et al. Factors associated with persistent airflow limitation in severe asthma. *Am J Respir Crit Care Med*, 164:744-8; 2001.
41. ten Brinke A, Grootendorst DC, Schmidt JT, et al. Chronic sinusitis in severe asthma is related to sputum eosinophilia. *J Allergy Clin Immunol*, 109:621-626; 2002.
42. ten Brinke A, Zwinderman AH, Sterk PJ, et al. "Refractory" eosinophilic airway inflammation in severe asthma: effect of parenteral corticosteroids. *Am J Respir Crit Care Med*, 170:601-5; 2004.
43. Vieira JE, Cukier A, Stelmach R, et al. Comparison of knowledge on asthma: doctors completing internal medicine residency and doctors completing medical school. *Sao Paulo Med J*, 119:101-1004; 2001.
44. Wark PA, Johnston SL, Moric I, et al. Neutrophil degranulation and cell lysis is associated with clinical severity in virus-induced asthma. *Eur Respir J*, 19:68-75; 2001.
45. Wenzel SE, Szeffler SJ, Leung DYM, et al. Bronchoscopic evaluation of severe asthma: persistent inflammation associated with high dose glucocorticoids. *Am J Respir Crit Care Med*, 156:737-43; 1997.
46. Wenzel SE, Schwartz LB, Langmack EL, et al. Evidence that severe asthma can be divided pathologically into two inflammatory subtypes with distinct physiologic and clinical characteristics. *Am J Respir Crit Care Med*, 160:1001-8; 1999.
47. Wenzel SE. A different disease, many diseases or mild asthma gone bad? Challenges of severe asthma. *Eur Respir J*, 22:397-398; 2003.
48. Wenzel SE. Severe asthma in adults. *Am J Respir Crit Care Med*, 172:149-60; 2005.
49. Williams LK, Pladevall M, Xi H, et al. Relationship between adherence to inhaled corticosteroids and poor outcomes among adults with asthma. *J Allergy Clin Immunol*, 114:1288-93; 2004.
50. Woolcock AJ. Corticosteroid-resistant asthma: definitions. *Am J Respir Crit Care Med*, 154:S45-S48; 1996.
51. Zeidler MR, Kleerup EC, Goldin JG, et al. Montelukast improves regional air-trapping due to small airways obstruction in asthma. *Eur Respir J*, 27:307-315, 2006.