

Asma Brônquica

Asma Severa em Adultos

A maioria dos pacientes com asma se enquadra no tipo leve ou de fácil controle, sendo que, uma pequena parcela apresenta asma grave ou severa, que dependendo da definição adotada, oscila entre 5–10%. Este menor percentual, entretanto, é o responsável por grande parte da morbidade, mortalidade e hospitalizações devido a exacerbações e pelos maiores gastos do tratamento da doença. Sullivan et al. avaliaram as consequências da asma grave ou de difícil tratamento e constataram que os custos para pacientes com asma mal controlada foram mais do que o dobro dos pacientes com asma controlada.¹ Ao contrário dos pacientes com asma leve e moderada, facilmente controlados com corticoides por inalação (CI) e broncodilatadores β_2 -agonistas, aqueles com asma severa constituem um grupo em que a doença se manifesta de uma forma de difícil controle, às vezes refratária, apesar de doses máximas da terapêutica empregada por inalação.

O *Guideline* da GINA de 2017² já enfatizava a importância de se distinguir entre a asma severa e a asma mal controlada, pois esta é uma causa muito mais frequente para os sintomas persistentes e **exacerbações**, e pode ser melhorada com mais facilidade.

Inicialmente, torna-se necessário compreender as definições de asma de difícil tratamento e asma grave, com o conceito de asma mal controlada.

Asma mal controlada pode ocorrer em decorrência de pelo menos uma das seguintes situações:³

- controle inadequado dos sintomas: sintomas recorrentes, uso de medicação de alívio frequente, limitação das atividades pela asma, despertar noturno
- exacerbações frequentes e severas: dois ou mais ciclos curtos de corticoide oral (CO) no ano anterior
- exacerbações graves: pelo menos uma hospitalização, internação em UTI ou ventilação mecânica no ano anterior
- asma controlada que piora com a redução de altas doses de CI ou corticoide sistêmico (ou drogas biológicas)

Asma de difícil tratamento – é a asma que não é controlada apesar do tratamento segundo as normas do *Guideline* GINA⁴ Etapas 4 ou 5 (p. ex. doses média ou alta de CI com um segundo medicamento para controle; CO como manutenção) ou requer tal tratamento para manter um bom controle dos sintomas e reduzir o risco de exacerbações. Não tem a conotação de que seja um "paciente difícil". Em muitos casos, a asma pode parecer difícil de tratar devido a vários fatores modificáveis, como a manipulação incorreta do dispositivo de inalação, a má aderência ao tratamento, dependência ao tabaco e ao diagnóstico errôneo da asma, com sintomas devido a condições como rinossinusite, refluxo gastroesofágico, obesidade e apneia do sono.⁵

A asma severa – é um subconjunto da asma de difícil tratamento. Isso significa que a asma não é controlada apesar da adesão à terapêutica plena otimizada e do estrito cumprimento ao tratamento de fatores contribuintes, ou que requer altas doses de CI-LABA para evitar que fique descontrolada. Atualmente, portanto, a asma grave é um rótulo retrospectivo. Às vezes é chamada de asma refratária grave, uma vez que é definida por ser relativamente refratária à terapêutica inalatória com doses altas de CI-LABA. No entanto, com o advento das drogas biológicas, a palavra "refratária" não é muito apropriada. A asma não é classificada como grave se

melhora acentuadamente quando fatores contribuintes, como técnica de inalação e aderência ao tratamento, são adicionados. Aproximadamente 3–10% dos pacientes com asma têm asma grave.

Asma severa é a asma que permanece mal controlada apesar do tratamento otimizado com altas doses de CI-LABA, ou que requer altas doses de CI-LABA para evitar que fique descontrolada.³

Outras patologias que causam dispneia (**Tabela 1**) devem ser afastadas e deve ser assegurada a certeza de que o paciente observa regularmente o tratamento proposto, fazendo uso de forma correta dos dispositivos de inalação.

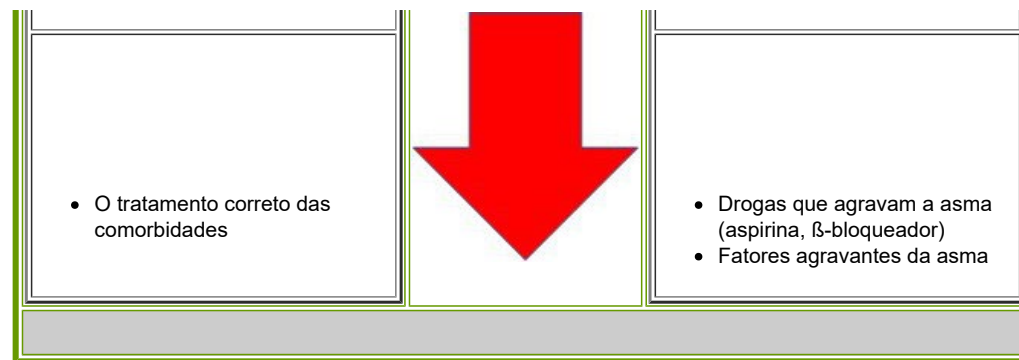
Tabela 1 — Doenças que Causam Dispneia e Devem Ser Descartadas Para o Diagnóstico de Certeza da Asma Severa

DIAGNÓSTICOS ALTERNATIVOS DE DOENÇAS QUE CAUSAM DISPNEIA	
Bronquiectasias	Bronquiolite obstrutiva
ICC	Aspiração recorrente
Obstrução laríngea induzível	Aspergilose broncopulmonar alérgica
Fibrose cística	Síndrome de Churg-Strauss
Embolia pulmonar	DPOC
Obstrução central das vias aéreas: tumores (benignos ou malignos) sarcoidose, traqueomalácia	

Na atualidade essencialmente para se diagnosticar um paciente com a asma severa, este necessita de estar enquadrado na classificação GINA nas Etapas 4 ou 5. São pacientes que apesar de fazerem uso de vários medicamentos para a asma necessitaram de pelo menos dois cursos de corticoides por via oral no ano, apresentaram uma exacerbação que pode ter necessitado de internação hospitalar e o seu volume expiratório forçado em 1 segundo (VEF₁) é inferior a 80% do previsto. Alguns parâmetros necessitam de ser confirmados e outros excluídos. (**Figura 1**)

Figura 1 — Diagnóstico da Asma Severa e Mal Controlada — Atenção Primária





O *National Heart Lung and Blood Institute* (NHLBI) e a Organização Mundial da Saúde (OMS), na versão atualizada em 2017 do *Global Initiative for Asthma*,² definem pacientes com asma severa quando apresentam provas de função respiratória alteradas, fazem uso de corticoides por via oral para manter o controle da doença ou se necessitam de doses moderadas de corticoides por inalação associadas ao uso contínuo de broncodilatadores β_2 -adrenérgicos de longa ação (LABA), brometo de tiotrópio ou drogas anti-IgE ou anti-IL-5. Cerca de 23–49% de pacientes com asma severa desenvolvem persistente limitação ao fluxo aéreo das vias aéreas, apesar do uso apropriado dos medicamentos utilizados e da ausência de outros fatores de risco, como o tabagismo e insultos ambientais.⁶ Fatores de risco potenciais para o declínio do VEF₁ na asma incluem além da hiper-responsividade brônquica, broncoconstrição irreversível e inflamação brônquica eosinofílica refratária. A asma fatal e a asma quase fatal representam a mais grave condição da evolução da asma severa e são responsáveis por alta morbidade e mortalidade.

A asma mal controlada é debilitante e potencialmente fatal com pacientes com exacerbações frequentes e limitações significativas na função pulmonar e qualidade de vida. *A asma mal controlada tem um risco oito vezes maior de mortalidade do que asma grave.* Avaliar a aderência e a técnica correta do uso do inalador é decisivo, uma vez que problemas como estes representam 50 a 80% dos casos de asma mal controlada.⁷

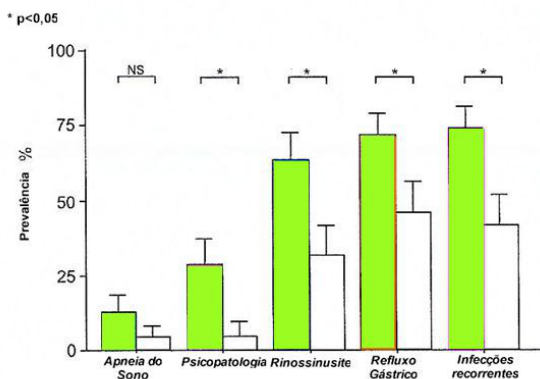
A asma severa não se apresenta de forma homogênea, como a asma atópica, sendo subdividida em diferentes fenótipos que se baseiam em fatores clínicos e etiológicos, fisiológicos ou fisiopatológicos. Esta divisão em subtipos auxilia na orientação da terapêutica, desenvolvendo alvos mais específicos para o tratamento. Entretanto, pouco se sabe por que pacientes acometidos com asma grave não respondem bem à terapêutica. Apresentam alta prevalência de comorbidades e associação a vários fatores desencadeantes e agravantes.⁸

Brinke et al.⁹ demonstraram que as exacerbações frequentes são invariavelmente associadas a um ou mais fatores adicionais que não a própria asma (**Figura 2**). As comorbidades mais frequentes são atopia, refluxo gastroesofágico, rinosinusite crônica, apneia do sono e obesidade, sendo o tabagismo, distúrbios psicológicos como depressão ou ansiedade os traços psicossociais mais comuns.¹⁰ A disfunção das cordas vocais afeta um em cada quatro pacientes com asma¹¹ e sua prevalência é ainda maior na asma grave;¹² se não tratada adequadamente com terapia fonoaudiológica, pode ser responsável pelo excesso de tratamento farmacológico.

Asma de Difícil Tratamento/Severa – Fatores Etiológicos Comorbidades e Fatores Agravante

Infecções respiratórias recorrentes

Os vírus são os principais responsáveis pela indução das exacerbações da asma. Vários estudos têm demonstrado aumento da hiper-responsividade brônquica (HRB) após infecções respiratórias. Infecções experimentais em humanos com rinovírus (RV) aumentam a HRB a estímulos não específicos por mais de quatro semanas após a infecção em pacientes alérgicos.¹³ Disfunção de receptores β_2 -adrenérgicos pode também ocorrer por mediação viral.¹⁴ Alterações do tono muscular podem estar relacionadas à perda de substâncias protetoras expressas ou produzidas pelo epitélio infectado, como o fator relaxante derivado do epitélio (EpDIF) e à endopeptidase neutra



(NEP), uma enzima que degrada neuropeptídios.¹⁵ Existem evidências que sugerem um papel das bactérias atípicas (*C. pneumoniae* e *M. pneumoniae*) tanto no estado crônico/estável da doença, como nas suas exacerbações.¹⁶ Também tem sido proposto que a infecção pela *Chlamydia pneumoniae* possa inibir a apoptose das células epiteliais e desta forma elevar o potencial de sobrevivência dos patógenos nas células epiteliais infectadas mantendo a asma severa.¹⁷

Sinusite crônica

A asma e a rinite alérgica frequentemente coexistem. Quarenta por cento dos pacientes com rinite alérgica têm asma e até 94% dos pacientes com asma alérgica têm rinite.¹⁸ A rinite alérgica é um fator de risco para o desenvolvimento da asma e a torna mais severa. Em função da obstrução nasal, o paciente com asma respira pela boca e a perda da função de filtração nasal determina maior inalação de alérgenos, que contribui para o aumento da inflamação brônquica. O tratamento da rinite em pacientes afetados por rinite e asma melhora significativamente o controle da asma.¹⁹

Em alguns casos, há forte relação de doença inflamatória crônica dos seios paranasais e a asma, particularmente a grave e a refratária. Esta piora da doença está relacionada a três fatores – aos reflexos rinossinobronquiais,^{17,20} que alteram a resistência das vias aéreas; ao aumento da resposta inflamatória em pacientes com rinossinusite, implicando a liberação na circulação pela mucosa das vias aéreas superiores de mediadores inflamatórios que influenciariam o trato respiratório baixo; e ao gotejamento pós-nasal, com projeção direta de material inflamatório para o trato respiratório baixo via orofaringe.²¹

Refluxo ácido gástrico (RAGE)

É considerado como um fator desencadeante e agravante da asma mesmo na ausência de sua sintomatologia. Estudos em animais e humanos estabeleceram pelo menos três mecanismos que podem determinar a asma induzida pelo RAGE: tono vagal exacerbado, decorrente da estimulação dos receptores do esôfago inferior pelo refluxo ácido;²² intensificação da hiper-responsividade brônquica (HRB) e microaspiração de ácido, determinando broncoconstrição e edema da mucosa.^{19,24} A asma por si só pode desencadear um refluxo transitório ou agravar um refluxo preexistente pelo aumento do gradiente de pressão entre o tórax e o abdome, ou pela utilização de broncodilatadores β_2 -agonistas que podem determinar relaxamento do esfíncter gástrico e atuam também na redução da amplitude de contração da musculatura lisa do corpo do esôfago, sendo dose dependente. A retificação dos diafragmas devido ao *air trapping* pode modificar o ângulo de His, de agudo para obtuso, determinando tração do esfíncter esofágico inferior, com perda de sua competência propiciando o refluxo.

Obesidade



Segundo o *Centers for Disease Control and Prevention* (CDC) dos EUA, entre 2011 e 2014, a prevalência de asma foi de 8,8% entre os adultos, mas foi maior entre os obesos (11,1%) em comparação aos adultos com peso normal (7,1%) e adultos com sobrepeso (7,8%).²⁵ Recentemente reconhecida como fator de risco tanto para a asma como para a sua gravidade, a obesidade pode ser a responsável por fenótipo de asma mais grave, acometendo principalmente as mulheres,^{26,27} particularmente na peri e pós-menopausa,²⁸ sendo que a perda de peso proporciona melhora no controle da asma.²⁹ Obesos apresentam sintomas mais severos da doença, com sintomas permanentes, são menos responsivos ao corticoide,³⁰ apresentam maior número de visitas a serviços de emergência, internações hospitalares mais longas,³¹ pior qualidade de vida e maior gravidade da doença. O padrão inflamatório dominante da asma é o neutrofílico, apresentam maior absenteísmo ao trabalho, estando a asma associada a outras comorbidades agravantes como refluxo gástrico, síndrome da apnéia obstrutiva do sono (SAOS)³² e transtornos psicológicos. A inflamação brônquica pode ser provocada pelo aumento da síntese de leptina e IL-6 pela expansão dos adipócitos^{33,34} ou

pela inflamação sistêmica subjacente associada à obesidade com aumento da secreção do fator de necrose tumoral alfa (TNF- α).²⁸

Síndrome da apneia obstrutiva do sono (SAOS)

A SAOS e a asma noturna são duas entidades distintas sob a mesma classificação de distúrbios respiratórios do sono. A prevalência da concomitância entre asma e SAOS tem aumentado, nos últimos anos, em decorrência da chamada emergente epidemia da obesidade. No paciente obeso, muitas vezes uma se confunde com a outra, pois apresentam despertares repetitivos, esforço respiratório, mudanças no fluxo oronasal e queda da saturação de oxigênio durante o sono. Nos pacientes com asma, a presença de SAOS parece dificultar o controle da doença, principalmente as exacerbações noturnas. Além disso, podem causar sonolência diurna ou outras alterações neurocognitivas. A SAOS está associada a um tipo de asma mais severa,³⁵ 'refratária' e, às vezes, ambas se sobrepõem quanto à presença de obstrução das vias aéreas com inflamação neutrofílica, à obesidade e a outros fatores agravantes para o broncospasmo (refluxo gastroesofágico, congestão da nasofaringe e dos seios da face).^{29,36} Teodorescu et al. observaram que a SAOS esteve associada a uma chance 3,6 maior de asma mal controlada³⁷

Tabagismo

A poluição pela fumaça do cigarro aumenta a frequência e a gravidade de episódios de asma tanto em crianças como em adultos. A fumaça do cigarro contém milhares de substâncias que interferem na função celular e exacerbam a HRB. O remodelamento brônquico é mais intenso em asmáticos que fumam. Embora não haja consenso,³⁸ vários estudos têm apontado uma ação limitada dos corticoides por inalação em pacientes com asma e que fumam.³⁹⁻⁴² Estes dados sugerem que os fumantes com asma possam ser resistentes aos efeitos benéficos da terapia anti-inflamatória com corticoides.

Fatores psicogênicos

A asma severa está relacionada a transtornos psicológicos e psiquiátricos, principalmente à depressão. Além da depressão, manifestam ansiedade,⁴³ transtorno do pânico, medo e distúrbios de conduta que podem afetar o controle da doença. Estes pacientes apresentam maior número de atendimento de emergência e hospitalizações.⁴⁴ São pacientes que têm menor percepção da gravidade da doença, pior controle da asma e qualidade de vida, com menor aderência ao tratamento.⁴⁵

Fatores ambientais

Estão mais relacionados à asma ocupacional. A atopia é menos comum na asma grave, entretanto, quando esta se apresenta torna-se menos dependente à exposição aos alérgenos. Assumem, neste caso, particular importância os fatores ambientais tais como as infecções e a exposição aos poluentes do ar. Uma exceção ocorre com os sensibilizantes ocupacionais dependentes da IgE como, por exemplo, a asma dos moleiros e padeiros (farinhas/grãos). Quando a asma ocupacional é diagnosticada e o indivíduo continua exposto ao agente desencadeante, os sintomas tornam-se mais severos e frequentes, inclusive fora do local de trabalho, podendo ser desencadeada também por outros alérgenos ambientais (fumaça de cigarro, perfumes, dióxido de enxofre). Quando afastado do trabalho, livre da exposição ao agente causal, cerca de 60 a 80% dos trabalhadores sensibilizados continuarão a apresentar sintomas, porém em proporção menor nos que permanecem sob exposição.

Endócrinos

Entre os adultos, as mulheres de qualquer raça apresentam maior morbidade e mortalidade por asma, respondendo por 75% das internações hospitalares e 65% das visitas a serviços de emergência.⁴⁶ A piora da asma com aumento na variabilidade do PFE se desenvolve no período de dois a cinco dias que antecede à menstruação e acomete cerca de 30–40% das mulheres,⁴⁴ tendo Frank⁴⁷ em 1931 introduzido o conceito de asma pré-menstrual. Na atualidade, acredita-se que este tipo particular de asma ocorra em mulheres que já apresentem certo grau de resistência aos corticoides. Supõe-se que oscilações hormonais na mulher sejam as responsáveis pela maior tendência à asma brônquica. A asma perimenstrual é considerada na atualidade como que um marcador de doença grave, ocorrendo maior número de hospitalizações neste grupo.⁴⁸ Dependendo do ambiente, ambos os hormônios, tanto o estrogênio quanto a progesterona, têm ação potencial pró-inflamatória ou anti-inflamatória. Uma teoria relaciona a asma perimenstrual à queda da progesterona e à elevação da relação estrogênio-progesterona. Baseia-se na hipótese de que a progesterona normalmente determina uma ação protetora, possivelmente anti-inflamatória nestas pacientes.

O curso da asma na gravidez não pode ser previsto, podendo ocorrer estabilização, melhora ou piora. Um estudo de Schatz et al.⁴⁹ abrangendo 16 centros médicos avaliou uma população de 1.739 mulheres com asma e gravidez. Estas mulheres foram acompanhadas prospectivamente até o termo. A grande maioria foi classificada ao entrar no estudo como portadora de asma leve (50,2%) ou moderada (46,8%). Cerca de 3% apresentavam doença severa. Durante o curso gestacional, 30% das mulheres inicialmente classificadas como asma leve migraram para a categoria moderada/severa enquanto que 23% das classificadas como moderada/severa se converteram à asma leve, principalmente a partir da metade da gravidez. A descoberta de polimorfismos do receptor de estrogênio associados à HRB, afetando a

gravidade da doença, também fornece uma base genética para alguns destes efeitos endócrinos em mulheres com asma.

A tireotoxicose é reconhecida como um fator que dificulta o controle da asma.⁵¹

O tecido adiposo é considerado, atualmente, um órgão endócrino pela diversidade de substâncias secretadas que podem exercer suas ações em outros órgãos ou sistemas. Na obesidade um significativo número de substâncias são sintetizadas pelo tecido adiposo, entre elas as interleucinas, o TNF- α , o inibidor do ativador de plasminogênio (PAI-1), a leptina e outras adipocininas (adiponectina e resistina) que apresentam ações na imunidade e nas células inflamatórias.⁵²

Efeitos adversos de drogas

Os pacientes com asma são altamente dependentes da contínua estimulação dos receptores β_2 -adrenérgicos. A administração de β -bloqueadores pode desencadear asma severa, mesmo quando em doses ínfimas utilizadas como colírios. Outras drogas com contraindicação, que determinam piora da asma, são a adenosina e os inibidores de angiotensina, utilizadas no âmbito da cardiologia.⁵³

Em um estudo de meta-análise que abrangeu 1.770 artigos a prevalência de asma exacerbada pela aspirina foi maior entre os pacientes com asma grave – 14,89% – (IC 95% – 6,48% a 23,29%).⁵⁴ A intolerância à aspirina nos estudos ENFUMOSA (*European Network for Understanding Mechanisms of Severe Asthma*)⁵⁵ e TENOR (*The Epidemiology and Natural History of Asthma: Outcomes and Treatment Regimens*)⁵⁶ é considerada como fator proeminente na 'asma grave'. Um detalhado estudo em 500 pacientes com asma exacerbada por aspirina⁵⁷ 51% necessitaram de corticoide oral e 24% receberam corticoides por inalação nos dois meses que precederam o estudo. No TENOR, a intolerância à aspirina correlacionava-se com persistente obstrução das vias aéreas.

De acordo com as características clínicas, a intolerância à aspirina e a outros AINH foi dividida em três grandes grupos: Tipo A – asma e/ou rinite; Tipo B – urticária/angioedema e Tipo C – a combinação dos Tipos A e B. Os pacientes do Grupo A apresentam uma síndrome clínica constituída por rinosinusite, geralmente com pólipos nasais, sensibilidade à aspirina e asma, e que foi descrita por Widal et al.⁵⁸ em 1922. Esta entidade clínica, posteriormente chamada de "tríade da aspirina" (síndrome de Samter) foi popularizada em 1968 por trabalhos de Samter e Beers.⁵³⁻⁶¹ A atopia está presente em aproximadamente um terço dos pacientes, determinando manifestações precoces de rinite e asma, sem que haja, entretanto, relação com a intolerância à aspirina ou polipose nasal. Acredita-se que a crise asmática ocorra devido à inibição específica da enzima ciclo-oxigenase (COX) pela aspirina, promovendo a ativação dos leucotrienos (cis-LTs) pela supressão dos efeitos endógenos da prostaglandina E2 (PGE2) que apresenta importante papel na regulação da inflamação. A PGE2 produzida nos pulmões previne a excessiva atividade da via da 5-lipoxigenase (5-LO), a liberação de mediadores pelos mastócitos, a broncoconstrução induzida pela aspirina e inibe a transmissão colinérgica.

Inflamação Crônica Tipo 2 Alta (Eosinofílica)

A asma atópica alérgica é a principal responsável pelas manifestações obstrutivas da asma leve e da asma moderada. A reação mediada pela IgE pode também evoluir para uma resposta tardia, que configura a fase de inflamação crônica persistente da mucosa das vias aéreas, com confluência de linfócitos T (CD4+), mastócitos, eosinófilos e basófilos, associados a um estado de HRB. Estudos epidemiológicos têm demonstrado que o grau de HRB está associado ao aumento dos níveis totais de IgE. Ficou demonstrado que as vias aéreas de pacientes com altos níveis de IgE total no soro são mais reativas à histamina *ex vivo*, quando comparada às vias aéreas de indivíduos com baixos níveis de IgE.⁶²

Na atualidade os eosinófilos são considerados uma das principais células pró-inflamatórias que medeiam as manifestações das doenças alérgicas, incluindo-se a asma. A infiltração de eosinófilos na parede e luz brônquicas e o dano resultante no epitélio são duas características patológicas proeminentes da asma. Estas células, que modulam as respostas inflamatórias alérgicas, expressam várias substâncias, cujos mRNAs e proteínas já foram totalmente identificados. Dentre estas, incluem-se as interleucinas, as quimiocinas, proteínas citotóxicas granulares, mediadores lipídicos e os fatores de crescimento, que modulam a resposta imune.⁶³ Os eosinófilos são células capazes de estocar a maioria destas substâncias em seus grânulos cristaloides e em pequenas vesículas secretórias, liberando-as rapidamente no meio circundante após serem recrutados e estimulados.

Os alérgenos podem também interagir e ativar os linfócitos que apresentam importante papel na orquestração da inflamação através da síntese e ativação de citocinas responsáveis pela interação entre as várias células envolvidas no processo. Com a progressão tomam parte os monócitos, macrófagos e plaquetas. Na asma alérgica

crônica os mastócitos estão em estado de contínua ativação na mucosa brônquica, pela presença de triptase e histamina no líquido do lavado broncoalveolar (LBA), pelas características de degranulação quando vistas pela microscopia eletrônica, e pelas evidências de síntese contínua de IL-4 e IL-5. Eles secretam um vasto arsenal de substâncias biológicas, incluindo os mediadores autacoides clássicos (histamina, prostaglandina D₂, leucotrieno C₄), proteases e citocinas, capazes de explicar não só os sintomas de asma, mas todas as características patológicas presentes na parede brônquica. É importante salientar que há evidências inequívocas da liberação contínua de mediadores pelos mastócitos nas vias aéreas de pessoas com asma leve e grave, e na asma grave em T2 alta e em T2 baixa.^{64,65}

O epitélio medeia processos inflamatórios complexos em resposta à exposição a alérgenos ou gatilhos não alérgicos, incluindo a liberação de um trio de citocinas epiteliais, conhecidas como "alarminas".⁶⁶ As alarminas IL-25, IL-33 e Linfopoetina Estromal Tímica (TSLP) estimulam respostas inflamatórias por meio de inúmeras vias *downstream*, incluindo endotipo Tipo 2 (IL-4, IL-13 e IL-5) e outros, resultando em vários desdobramentos fisiopatológicos que podem levar a exacerbações.

Esta é denominada inflamação crônica do Tipo 2, e é caracterizada pela liberação das citocinas IL-5, IL-4 e IL-13 produzidas pelas células T-*helper* Tipo 2 (TH2) e células linfoides inatas do Tipo 2 (ILC2) e está associada à eosinofilia das vias aéreas e níveis elevados de óxido nítrico exalado (FeNO). A fenotipagem clínica mais elucidativa é a determinação do *status* T2. Atualmente, a asma Tipo 2 alta apresenta o endótipo mais bem definido, tipicamente encontrado em pacientes com asma alérgica, mais surpreendentemente também em pacientes não alérgicos com asma (grave).

Esse cenário oferece uma série de potenciais alvos terapêuticos, que têm sido amplamente explorados e as pesquisas farmacológicas ainda estão em andamento. Os níveis mínimos de eosinófilos no sangue periférico para identificar a asma que requer tratamento com altas doses de corticoides ou inflamação T2 alta variam de 150–300 eosinófilos/μL enquanto que os níveis mínimos de FeNO oscilam de 20–25 ppb.⁶⁷ Pacientes que repetidamente não apresentam elevações nos biomarcadores de T2 seriam considerados com inflamação T2 baixa, com má resposta ao tratamento com corticoides e às drogas que inibem a inflamação.

IL-4, IL-13 e IL-5 são fatores críticos da inflamação Tipo 2 na fisiopatologia da asma persistente não controlada

A asma com inflamação Tipo 2 engloba cerca de 60% a 70% de todos os pacientes. Participam neste processo de forma intensa as interleucinas IL-4, IL-13 e IL-5. A IL-5 atua sobre os eosinófilos e configura um processo inflamatório. A IL-4 e a IL-13 atuam no músculo liso das vias aéreas, levando à hipertrofia e hiperplasia, o que pode levar ao estreitamento das vias aéreas, remodelamento da inflamação, o que torna o paciente muito suscetível a exacerbações da asma, episódios recorrentes de exacerbações que irão danificar ainda mais a função pulmonar.

Biomarcadores únicos ou compostos ajudam a identificar pacientes que se beneficiarão de tratamentos (biológicos). Até agora, apenas alguns biomarcadores inflamatórios foram validados para aplicação clínica na asma Tipo 2 alta.

Inflamação Tipo 2 baixa (Neutrofílica)

A asma não Tipo 2 é tão importante quanto a Tipo 2, mas os mecanismos associados a ela não são claramente compreendidos. Corresponde a asma na qual não há alergia ou eosinófilos. A inflamação é então secundária à presença excessiva de certas células imunes: linfócitos (TH17), neutrófilos ou mastócitos. A etiologia da asma com inflamação não Tipo 2 é menos clara. Além disso, não há biomarcadores, além da possibilidade de neutrofilia na via aérea, para nos informar sobre a presença dessa doença. Os pesquisadores identificaram pelo menos quinze subgrupos de pacientes expressando diferentes fatores de inflamação.

As alterações brônquicas no fenótipo da asma severa/refratária diferem daquelas da asma leve e moderada, encontrando-se uma resposta de configuração inflamatória

mais heterogênea,⁵³ com a participação só de neutrófilos ou em associação aos eosinófilos, com intensa participação do pulmão distal⁶⁸ e remodelamento brônquico.⁶⁹ Inicialmente acreditava-se que este processo ocorresse em decorrência da resposta aos corticoides inalados, pois, contrariamente ao efeito pró-apoptose nos eosinófilos, os corticoides estimulam a sobrevivência dos neutrófilos.⁷⁰ Na asma severa os neutrófilos parecem estar em estado de ativação,⁷¹ havendo correlação entre o seu número e o grau de dano tecidual das vias aéreas,^{72,73} configurando uma resposta terapêutica reduzida aos corticoides.⁷⁴

Na asma T2 baixa, a proporção de neutrófilos maior que 60% no escarro induzido é útil na investigação diagnóstica, mas seu papel na condução do manejo terapêutico dos pacientes é controverso.⁷⁵ A IL-6 no soro parece ser sugestiva de remodelação das vias aéreas na obesidade e em outros fenótipos de asma neutrofílica.⁷⁶ No entanto, a substancial falta de biomarcadores específicos, fáceis de avaliar e clinicamente úteis, contribui para o difícil manejo dos pacientes acometidos pela asma T2 baixa.

A inflamação neutrofílica pode também ser induzida pela IL-17 liberada por um subtipo de linfócito T denominado TH17. No escarro induzido de pacientes com asma, principalmente nos com maior gravidade, existe um aumento nas células TH17,⁷⁷ medido através do aumento no IL-17 mRNA (1 de 6 membros da família IL-17 de citocinas).

IL-17, IL-6 e IL-23, juntamente com disfunção do músculo liso ou neural das vias aéreas, conduzem os padrões inflamatórios heterogêneos dentro dos fenótipos T2 baixos, incluindo asma neutrofílica e paucigranulocítica. A pesquisa básica ainda está em andamento para entender melhor os mecanismos subjacentes e identificar novos alvos terapêuticos para fenótipos baixos de T2.⁷⁶

Atualmente, embora várias vias possam ser potencialmente direcionadas na asma T2 baixa, ainda não há tratamentos específicos disponíveis.

Como Tratar do Paciente com Asma Severa? ^{3,4}

O atendimento ao paciente com asma severa é multidisciplinar. Sua educação acerca da doença é essencial, constituindo-se em um ato terapêutico, pois tem como objetivos conseguir a cooperação no tratamento e redução da ansiedade diante da doença.

A informação por si só não modifica o comportamento. Faz-se necessário estabelecer uma boa relação médico-paciente para determinar os objetivos do tratamento, captar desde o início a confiança do paciente, compreender expectativas e reduzir suas preocupações.

O paciente deve ser informado da natureza crônica da doença, para ser capaz de identificar os fatores que pioram a sua asma, além de ser instruído a tomar corretamente os medicamentos prescritos. É muito importante saber sobre o manuseio dos dispositivos para inalação de anti-inflamatórios e broncodilatadores, compreender o porquê da necessária aderência ao tratamento anti-inflamatório, e como e quando utilizar a medicação sintomática de alívio. O paciente deve evitar os agentes que desencadeiam suas crises e saber monitorizar sua doença através dos sintomas, ou utilizar medidores de PFE, para reconhecer o agravamento do quadro. O reconhecimento precoce possibilita a aplicação de um plano de autotratamento, previamente elaborado pelo médico.

A medida diária do PFE, segundo alguns *guidelines*, permite ao paciente conhecer seu valor basal, seu melhor valor, a variação diurna e detectar uma real deterioração da função pulmonar nos pacientes com importante HRB associada à baixa percepção da dispneia. Consultas para revisão com o médico assistente precisam ser agendadas a cada 1–3 meses, de acordo com a gravidade do caso, salientando-se sempre a necessidade de adesão ao tratamento.

Abordagem ao Paciente com Asma Severa

1 – Anamnese detalhada, exame físico e provas de função respiratória para confirmar o diagnóstico de asma. Considerar outras patologias como: obstrução laríngea induzível (OLI) antes conhecida como disfunção das cordas vocais, traqueomalácia, refluxo gastroesofágico e sinusite crônica. **(Tabela 1)**

Biomarcadores podem ajudar a determinar o risco de exacerbações e complicações possíveis além de prever e monitorar a resposta ao tratamento.

Avaliar o fenótipo de asma grave durante tratamento com alta dose de CI (ou menor dose possível de CO), qualidade de vida e exacerbações.

Tabela 2 – Avaliar o Fenótipo de Asma Grave Durante Tratamento Com Alta Dose de CI

Inflamação Tipo 2	
O paciente poderia ter inflamação das vias aéreas do Tipo 2?	• Eosinófilo sanguíneo $\geq 150 \mu\text{l}$ e/ou
	• FeNO ≥ 20 ppb e/ou
	• Asma é causada por alergia e/ou
Nota: estes não são os critérios para tratamento com biológicos	• Necessita de CO para manutenção
	(Repetir eosinófilos sanguíneos e FeNO até 3 x com menor dose possível de CO)

Investigar comorbidades/diagnóstico diferencial e tratar/encaminhar conforme apropriado

- Avaliar: hemograma, PCR, IgG, IgA, IgM, IgE, precipitinas fúngicas, radiografia de tórax e / ou TC de tórax; DLCO – *Prick test* ou IgE específica para alérgenos relevantes, caso ainda não tenham sido feitos
- Outros testes dirigidos (p. ex. ANCA, sinusite por TC, BNP, ecocardiograma) com base na suspeita clínica

No caso de se confirmar se tratar de »Inflamação Tipo 2 avaliar primeiro intervenções de "tratamento não biológico".

Um atendimento multidisciplinar de equipe deve ser estimulado. Verificar se o paciente utiliza de forma correta os dispositivos de inalação para os corticoides e broncodilatadores: i) sincronia ao utilizar o *spray*; ii) uso correto do espaçador; e iii) nos dispositivos que utilizam pó, checar se o paciente é capaz de gerar um fluxo inspiratório suficiente para dispersar a droga no fluxo de ar. Dar preferência aos sistemas de liberação de medicamento que demandam fluxos inspiratórios baixos, como 20 l/min. Outro fator importante, a *má aderência ao tratamento*. Deve ser considerada ainda a DRGE, ABPA, rinosinusite crônica, dermatite atópica (fenótipos clínicos Tipo 2 com tratamento específico).

2 – Considerar então aumento na dose do CI por 3–6 meses

3 – Se o tratamento *com biológicos* não for disponível /acessível ↘

- Considerar maior dose de CI se não estiver sendo utilizada
- Considerar não biológicos — *introduzir* (p. ex. LABA, tiotrópio, ML/LTRA, macrolídeo)
- Considerar *introduzir* baixa dose de CO, porém implementar estratégias para minimizar efeitos colaterais
- Suspende medicação ineficaz

4 – Tratamento com biológicos – Qual é o biológico apropriado para iniciar primeiro? ↘ ↘ ↘

Escolha um se elegível (**Tabelas 3 a 6**) e faça um teste por pelo menos 4 meses e avalie a resposta.

Se a resposta se mantiver favorável, estender o tratamento por mais 6–12 meses. Se a resposta for positiva, reavaliar o paciente a cada 3–6 meses.

Tabela 3 – Tratamento com Biológicos – Anti-IgE

Anti-IgE	Quais fatores podem predizer a boa resposta da asma ao anti-IgE?
<i>O paciente é elegível para tratamento anti-IgE para asma alérgica grave?</i>	<ul style="list-style-type: none"> • Eosinófilos no sangue $\geq 260 \mu\text{l} ++$
<ul style="list-style-type: none"> • Sensibilização no teste cutâneo ou IgE específica 	<ul style="list-style-type: none"> • FeNO $\geq 20 \text{ ppb} +$
<ul style="list-style-type: none"> • IgE total e peso com faixa de dosagem (cálculo dose) 	<ul style="list-style-type: none"> • Sintomas alérgicos +
<ul style="list-style-type: none"> • Exacerbações no último ano 	<ul style="list-style-type: none"> • Início da asma na infância +

Tabela 4 – Tratamento com Biológicos – Anti-IL-5/anti-IL-5R

--	--

Anti-IL-5/Anti-IL5R	Quais fatores podem predizer a boa resposta da asma ao anti-IL-5/R?
<i>O paciente é elegível para tratamento anti-IL5/anti-ILR para asma eosinofílica grave?</i>	<ul style="list-style-type: none"> Eosinófilos no sangue mais elevados +++
<ul style="list-style-type: none"> Exacerbações no último ano 	<ul style="list-style-type: none"> Mais exacerbações no ano anterior +++
<ul style="list-style-type: none"> Eosinófilos no sangue p. ex. $\geq 150 \mu\text{l}$ ou $\geq 300 \mu\text{l}$ 	<ul style="list-style-type: none"> Início da asma na idade adulta ++
	<ul style="list-style-type: none"> Polipose nasal ++

Tabela 5 – Tratamento com Biológicos – Anti-IL-4R

Anti-IL-4R	Quais fatores podem predizer a boa resposta da asma ao anti-IL-4R?
<i>O paciente é elegível para tratamento anti-IL-4R para asma severa eosinofílica Tipo 2?</i>	<ul style="list-style-type: none"> Eosinófilos no sangue mais elevados +++
<ul style="list-style-type: none"> Exacerbações no último ano 	<ul style="list-style-type: none"> FeNO alta +++
<ul style="list-style-type: none"> Eosinófilos no sangue $\geq 150 \mu\text{l}$ ou FeNO $\geq 25 \text{ ppb}$ ou devido à necessidade de manutenção de corticoide oral 	

Tabela 6 – Tratamento com Biológicos – Anti-TSLP

Anti-TSLP	Quais fatores podem predizer a boa resposta da asma ao anti-TSLP
<i>O paciente é elegível para tratamento anti-TSLP para asma severa?</i>	<ul style="list-style-type: none"> Eosinófilos no sangue elevados +++

• FeNO elevada +++

Para o tratamento oral, avaliar a possibilidade de reduzir ou mesmo interromper o corticoide oral e outras medicações *add-on*. Para as outras medicações por inalação considerar reduzi-las após 3–6 meses, continuando com doses moderadas de CI. Periodicamente reavaliar a necessidade de terapia biológica contínua, levando em conta os benefícios, custos e efeitos colaterais.

5 – Entretanto, se após 4 meses de avaliação não houver resposta, considerar a substituição para uma modalidade diferente de tratamento para inflamação do Tipo 2, se elegível

- avaliar *introduzir* macrolídeo como anti-inflamatório que inibe NF-kB
- considerar *introduzir* baixa dose de corticoide oral, mas implementando estratégias para minimizar seus efeitos colaterais
- descartar diagnósticos alternativos
- propor termoplastia brônquica
- interromper as *medicações* ineficazes e manter sempre o CI

6 – Conduta na eventualidade de se tratar de inflamação em asma NÃO Tipo 2

- rever se há má técnica com o dispositivo de inalação
- se existe má aderência ao tratamento
- checar se o diagnóstico está incorreto de asma, com sintomas devido a condições como rinossinusite, refluxo gastroesofágico, obesidade e apneia do sono
- evitar o fumo, exposição contínua a agentes sensibilizantes ou irritantes no ambiente doméstico ou de trabalho
- reinvestigar – escarro induzido, broncoscopia, TCAR
- *introduzir* tiotrópio ou macrolídeos (se ainda não foi efetuado)
- considerar baixa dose de CO
- suspender terapêutica que for considerada ineficaz
- considerar a termoplastia brônquica

Avaliar a presença de infecções brônquicas concomitantes, principalmente em pacientes que inalam ou ingerem altas doses de corticoides. Estes pacientes podem apresentar uma resposta imune local deficiente, predispondo a colonização de espécies oportunistas como o *Mycoplasma* e a *Clamydia*, que podem desencadear inflamação.

Os macrolídeos são drogas passíveis de utilização no tratamento da inflamação não eosinofílica das vias aéreas, particularmente na asma neutrofílica refratária e em situações quando os medicamentos biológicos são inacessíveis. São antibióticos que possuem atividades imunomoduladoras e mucorreguladoras. Simpson et al. através de um estudo duplo-cego, randomizado, placebo controlado, em pacientes com asma refratária, demonstraram que a claritromicina na dose de 500 mg duas vezes ao dia por oito semanas, reduzia significativamente a IL-8 das vias aéreas e o número de neutrófilos, com melhora dos índices de qualidade de vida. Reduções nas concentrações de MMP-9 e elastase também ocorreram, sugerindo uma *downregulation* na ativação neutrofílica e na liberação de mediadores.⁷⁸

Gibson et al. em estudo randomizado duplo-cego, controlado por placebo, em grupo paralelo, avaliaram a azitromicina em um grupo de 420 pacientes com asma para determinar se ocorria redução na frequência de exacerbações em adultos ≥ 18 anos com asma sintomática. A proporção de pacientes com pelo menos uma exacerbação da asma foi reduzida pelo tratamento com azitromicina (127 [61%] pacientes no grupo placebo vs 94 [44%] pacientes no grupo da azitromicina, $p < 0,0001$). A azitromicina melhorou significativamente a qualidade de vida relacionada à asma (diferença média ajustada, 0,36 [IC95% 0,21–0,52]; $p = 0,001$). A diarreia foi mais comum em pacientes tratados com azitromicina (72 [34%] vs 39 [19%]; $p = 0,01$).⁷⁹

Mais recentemente, Gibson et al. publicaram outro estudo duplo-cego, randomizado, placebo-controlado, avaliando o efeito da azitromicina nas exacerbações da asma e na qualidade de vida em adultos com asma persistente mal controlada, conhecido como estudo AMAZES.⁸⁰ Trata-se de um ensaio clínico de mais de 48 semanas com amostra de 420 pacientes, utilizando 500 mg duas vezes por semana. Os autores constataram que, em comparação com o placebo, o grupo tratado apresentava uma redução significativa na taxa anual de exacerbações e a percentagem de dias livres de exacerbação era melhor em pacientes eosinofílicos. Houve melhora na qualidade de vida relacionada à asma.

Antes de introduzir a droga uma medida de precaução é excluir os pacientes com fatores de risco conhecidos como o prolongamento do intervalo QT e aqueles com deficiência auditiva. A dose ideal é 500 mg três vezes por semana durante 48 semanas.

No entanto, devido às propriedades pleiotrópicas dos macrolídeos, podem ocorrer consequências bacteriológicas não intencionais, como colonização aumentada de patógenos ou disseminação de organismos resistentes a antibióticos, colocando em dúvida a segurança a longo prazo da terapia de manutenção com a azitromicina. Estudo subsequente mostrou que o tratamento a longo prazo com azitromicina foi associado a um declínio significativo na espécie patogênica *Haemophilus influenzae*, um efeito que potencialmente contribui para o benefício associado ao tratamento.⁸¹ Houve também aumento significativo na resistência aos macrolídeos e genes de resistência à tetraciclina. Portanto, o amplo uso de antibióticos, a longo prazo, em doenças crônicas das vias aéreas deve ser cuidadosamente considerado.⁸²

Informações Médicas
Home

Anterior << Asma Variante com Tosse

Próximo >> Asma e Gravidez

Referências

- 1.Sullivan SD, Rasouliyan L, Russo PA, Kamath T, Chipps BE. Extent, patterns, and burden of uncontrolled disease in severe or difficult-to-treat asthma. *Allergy* 2007;62:126-133.
- 2.Global Initiative for Asthma. Global Strategy for Asthma Management and Prevention 2017. Disponível na internet via www. Arquivo capturado em: 04/07/2017 URL: www.ginasthma.com.
- 3.Chung KF, Wenzel SE, Brozek JL, Bush A, Castro M, Sterk PJ, Adcock IM, Bateman ED, Bel EH, Bleecker ER, et al. International ERS/ATS guidelines on definition, evaluation and treatment of severe asthma. *Eur Respir J* 2014 ;43: 343 – 373.
- 4.Global Initiative for Asthma. Global Strategy for Asthma Management and Prevention Uptdated 2022. Disponível em: <https://ginasthma.org/wp-content/uploads/2022/07/GINA-Main-Report-2022-FINAL-22-07-01-WMS.pdf>. Acesso em: 14 de junho de 2022.
- 5.Difficult-to-Treat & Severe Asthma in adolescent and adult patients Diagnosis and Management V2.0 april 2019. Disponível em: www.ginasthma.org/reports. Acesso em 30 de maio de 2019.
- 6.Bel EH. Severe asthma. *Breathe* 2006;3:129-39.
- 7.Hekking PP, Wener RR, Amelink M, Zwinderman AH, Bouvy ML, Bel EH. The prevalence of severe refractory asthma. *J Allergy Clin Immunol* 2015;135:896-902.
- 8.National Institutes of Health, National Heart, Lung, and Blood Institute. Expert Panel Report 3 (EPR3): Guidelines for the Diagnosis and Management of Asthma. Summary report 2007. Disponível em: <http://www.nhlbi.nih.gov/guidelines/asthma/asthgdln.htm>
- 9.Ten.Brinke A, Sterk PJ, Masclee AAM, Spinhoven P, Schmidt JT, Zwinderman AH, Rabe KF, Bel EH. Risk factors of frequent exacerbations in difficult-to-treat asthma. *Eur Respir J* 2005;26:812-18.
- 10.Hinks TSC, Levine SJ, Brusselle GG. Treatment options in type-2 low asthma. *Eur Respir J* 2021;57(1):2000528.
- 11.Lee JH, An J, Won HK, Kang Y, Kwon HS, Kim TB, Cho YS, Moon HB, Song WJ, Hull JH. Prevalence and impact of comorbid laryngeal dysfunction in asthma: A systematic review and meta-analysis. *J Allergy Clin Immunol* 2020;145:1165-1173.
- 12.Vertigan AE, Kapela SL, Gibson PG. Laryngeal dysfunction in severe asthma: a Cross-Sectional Observational Study. *J Allergy Clin Immunol Pract* 2021;9:897-905.
- 13.Gern JE, Calhoun W, Swenson C, Shen G, Busse WW. Rhinovirus infection preferentially increases lower airway responsiveness in allergic subjects. *Am J Respir Crit*

- Care Med 1997;155:1872-6. 14. Buckner CK, Clayton DE, Ain-Shoka AA et al. Parainfluenza 3 infection blocks the ability of a beta-adrenergic receptor agonist to inhibit antigen-induced contraction of guinea pig isolated-induced airway smooth muscle. *J Clin Invest* 1981;67:376-84.
15. Nadel JA, Borson DB. Modulation of neurogenic inflammation by neutral endopeptidase. *Am Rev Respir Dis* 1991;143:S33-6.
16. Johnston SL, Martin RJ. Chlamydia pneumoniae and Mycoplasma pneumoniae: a role in asthma pathogenesis? *Am J Respir Crit Care Med* 2005;172:1078-89.
17. Settipane GA. Rhino-sino-bronchial reflex. *Immunol Allergy Prac* 1985; VII: 498-501.
18. Bergeron C, Hamid Q. Relationship between Asthma and Rhinitis: Epidemiologic, Pathophysiologic, and Therapeutic Aspects. *Allergy Asthma Clin Immunol* 2005;1 :81-7.
19. Bousquet J, Anto JM, Bachert C, Baiardini I, Bosnic-Anticevich S, Walter Canonica G, Melén E, Palomares O, Scadding GK, Togias A, Toppila-Salmi S. Allergic rhinitis. *Nat Rev Dis Primers* 2020;6(1):95.
20. Patow CA, Kaliner M. Nasal and cardiopulmonary reflexes. *Ear Nose Throat J* 1984; 63:78-81.
21. Fish JE, Peters SP. – Gastroesophageal reflux and upper airways disease in severe asthma. In: Stephen Holgate, Homer A Boushey, Leonardo M. Fabri. *Difficult Asthma*. Malden: Martin Dunitz; 1999: 77-91.
22. Mansfield LE, Stein MR. Gastroesophageal reflux and asthma: a possible reflex mechanism. *Ann Allergy* 1978; 41:224-6.
23. Holmes PW, Campbell AM, Barter CE, et al. Changes of lung volumes and lung mechanics in asthma and normal subjects. *Thorax* 1978;33:394-400.
24. Moote DW, Lloyd DA, McCourtie DR, et al. Increase in gastroesophageal reflux during methacholine-induced bronchospasm. *J Allergy Clin Immunol* 1986;78:619-23.
25. Centers for Disease Control and Prevention. Current asthma prevalence by weight status among adults: United States 2001-2014. NCHS Data Brief No. 239, March 2016. <http://bit.ly/2NfyQGI>. Acesso em 25 de julho de 2019.
26. European Network for Understanding Mechanisms of Severe Asthma. The ENFUMOSA cross-sectional European multicentre study of the clinical phenotype of chronic severe asthma. *Eur Respir J* 2003;22:470-7.
27. Shore SA, Johnston RA. Obesity and asthma. *Pharmacol Ther* 2006;110:83-102.
28. Sharma V, Cowan DC. Obesity, Inflammation, and Severe Asthma: an Update. *Curr Allergy Asthma Rep* 2021;21:46. doi: 10.1007/s11882-021-01024-9.
29. Saint-Pierre P, Bourdin A, Chanez P, Daures JP, Godart P. Are overweight asthmatics more difficult to control ? *Allergy* 2006;61:79-84.
30. Sutherland ER, Goleva E, Strand M, et al. Body mass and glucocorticoid response in asthma. *Am J Respir Crit Care Med* 2008;178: 682–7.
31. Luthe SK, Hirayama A, Goto T, et al. Association between obesity and acute severity among patients hospitalized for asthma exacerbation. *J Allergy Clin Immunol Pract* 2018;6: 1936–1941.e4.
32. Oka S, Goto T, Hirayama A, Faridi MK, Camargo CA Jr, Hasegawa K. Association of obstructive sleep apnea with severity of patients hospitalized for acute asthma. *Ann Allergy Asthma Immunol* 2020;124: 165-170.e4.
33. White SR, Laxman B, Naureckas ET, et al. Evidence for an IL6-high asthma phenotype in asthmatic patients of African ancestry. *J Allergy Clin Immunol* 2019;144: 304-306.e4.
34. Li Z, Leynaert B, Dumas O, et al. Role of leptin in the association between body adiposity and persistent asthma: a longitudinal study. *Obesity (Silver Spring)* 2019;27: 894–8.
35. Yigla M, Tov N, Solomonov A, Rubin AH, Harlev D. Difficult-to-control asthma and obstructive sleep apnea. *J Asthma*. 2003;40:865-71.
36. Kasasbeh A, Kasasbeh E, Krishnaswamy G. Potential mechanisms connecting asthma, esophageal reflux, and obesity/sleep apnea complex – a hypothetical review. *Sleep Med Rev* 2007;11:47-58.
37. Teodorescu M, Polomis DA, Hall SV, Teodorescu MC, Gangnon RE, Peterson AG et al. Association of obstructive sleep apnea risk with asthma control in adults. *Chest* 2010;138(3):543-50.

- 38.Convery R, Leitch D, Bromly C, Ward R, Bartlett G, Hendrick D. Effect of inhaled fluticasone proprionate on airway responsiveness in treatment-naive individuals: a lesser benefit in females. *Eur Respir J* 2000;15:19-24.
- 39.Kerstjens H, Overbeek S, Schouten J, Brand P, Postma D. Airways hyperresponsiveness, bronchodilator response, allergy and smoking predict improvement in FEV 1 during long-term inhaled corticosteroid treatment. *Eur Respir J* 1993;6:868-876.
- 40.Pedersen B, Dahl R, Karlstrom R, Peterson C, Venge P. Eosinophil and neutrophil activity in asthma in one-year trial with inhaled budesonide. *Am J Respir Crit Care Med* 1996;153:1519-29.
- 41.Chalmers GW, Macleod KJ, Little SA, Thomson LJ, McSharry CP, Thomson NC. Influence of cigarette smoking on inhaled corticosteroid treatment in mild asthma. *Thorax* 2002;57:226-30.
- 42.Chaudhuri R, Livingston E, McMahon AD, Thomson L, Borland W, Thomson NC. Cigarette smoking impairs the therapeutic response to oral corticosteroids in chronic asthma. *Am J Respir Crit Care Med* 2003;168:1308-11.
- 43.Ye G, Baldwin DS, Hou R. Anxiety in asthma: a systematic review and meta-analysis. *Psychol Med* 2021;51:11-20.
- 44.Nouwen A, Freeston MH, Labbe R, Boulet LP. Psychological factors associated with emergency room visits among asthmatic patients. *Behav Modif* 1999;23:217-33.
- 45.Lavoie KL, Cartier A, Labrecque M, Bacon SL, Lemièrre C, Malo JL, Lacoste G, Barone S, Verrier P, Ditto B. Are psychiatric disorders associated with worse asthma control and quality of life in asthma patients? *Respir Med* 2005;99:1249-57.
- 46.Skobeloff EM. - Premenstrual Asthma. In : Barry E. Brenner. *Emergency Asthma* . New York: Marcel Dekker; 1999:145-55.
- 47.Frank RT. The hormonal causes of premenstrual tension. *Arch Neurol Psychiatr* 1931;26:1053-7.
- 48.Eliasson O, Scherzer HH, De Greff AC. Morbidity in asthma in relation to the menstrual cycle. *J Allergy Clin Immunol* 1986;77:87-94.
- 49.Schatz M, Dombrowski MP, Wise R, Thom EA, Landon M, Mabie W, Newman RB et al. Asthma morbidity during pregnancy can be predicted by severity classification. *J Allergy Clin Immunol* 2003;112:283-8.
- 50.Dijkstra A, Howard TD, Vonk JM et al. Estrogen receptor 1 polymorphisms are associated with airway hyperresponsiveness and lung function decline, particularly in female subjects with asthma. *J Allergy Clin Immunol* 2006;117:604-11.
- 51.Luong KV, Nguyen LT. Hyperthyroidism and asthma. *J Asthma* 2000;37:125-30.
- 52.Sood A, Ford ES, Camargo CA Jr. Association between leptin and asthma in adults. *Thorax* 2006;61:300-05. 53. Goodman LS, Gilman A (Eds). *The Pharmacological Basis of Therapeutics*. New York, The McGraw-Hill Companies, Inc., 9th ed., International Edition, 1996.
- 54.Rajan JP, Wineinger NE, Stevenson DD, White AA. Prevalence of aspirin exacerbates respiratory disease among asthmatic patients: a meta-analysis of the literature. *J Allergy Clin Immunol* 2015; 135: 676-681.e1.
- 55.The ENFUMOSA cross-sectional European multicentre study of the clinical phenotype of chronic severe asthma. European Network for Understanding Mechanisms of Severe Asthma. *Eur Respir J* 2003;22: 470-7.
- 56.Osborne M, Deffebach M. The epidemiology and natural history of asthma: Outcomes and Treatment Regimens (TENOR) study. *Ann Allergy Asthma Immunol* 2004; 92:3-4.
- 57.Szezeklik A, Nizankowaska, Duplaga M. Natural history of aspirin-induced asthma. AIANE Investigators. European Network on Aspirin-Induced Asthma. *Eur Respir J* 2000;16:432-36.
- 58.First complete description of the aspirin idiosyncrasy-asthma-nasal polyposis syndrome (plus urticaria)--1922 (with a note on aspirin desensitization). By F. Widal, P. Abrami, J. Lermoyez. *J Asthma*. 1987;24:297-300.
- 59.Szczeklik A. Mechanisms of aspirin-induced asthma. In: *From Genetics to Quality of Life*. Seattle, Hogrefe & Huber Publishers, pg 58, 1996.
- 60.Farr RS. The need to re-evaluate acetylsalicylic acid (aspirin). *J Allergy* 1970; 45:321-28.
- 61.Samter M, Beers RF Jr. Intolerance to aspirin: clinical studies and consideration of its pathogenesis. *Ann Intern Med* 1968;68:975-83.

- 62.Schmidt D, Watson N, Ruehlmann E et al. Serum immunoglobulin E levels predict human airway reactivity in vitro. *Clin Exp Allergy* 2000;30:233-41.
- 63.Simon, D. and Simon, HU. – Eosinophils, *In: Peter J. Barnes, Jeffrey M. Drazen, Stephen I. Rennard, Neil C Thomson, Asthma and COPD*. San Diego: Elsevier; 2009;145-156.
- 64.Bradding P, Arthur G. Mast cells in asthma--state of the art. *Clin Exp Allergy* 2016;46:194-263.
- 65.Hinks TS, Zhou X, Staples KJ, Dimitrov BD, Manta A, Petrossian T, Lum PY, Smith CG, Ward JA, Howarth PH, Walls AF, Gadola SD, Djukanovic R. Innate and adaptive T cells in asthmatic patients: Relationship to severity and disease mechanisms. *J Allergy Clin Immunol* 2015;136:323-33.
- 66.Mitchell PD, O'Byrne PM. Epithelial-derived cytokines in asthma. *Chest* 2017;151: 1338-1344.
- 67.Difficult-To-Treat & Severe Asthma in adolescent and adult patients. Diagnosis and Management. GINA, 2012. www.ginasthma.org
- 68.Berry M, Hargadon B, Morgan A, et al. Alveolar nitric oxide in adults with asthma: evidence of distal lung inflammation in refractory asthma. *Eur Respir J* 2005;25:986-91.
- 69.Busse W, Elias J, Sheppard D, Banks-Schlegel S. Airway remodeling and repair. *Am J Respir Crit Care Med* 1999;160:1035-42.
- 70.Nguyen LT, Lim S, Oates T, Chung KF. Increase in airway neutrophils after oral but not inhaled corticosteroid therapy. *Respir Med* 2005;99:200-7.
- 71.Gibson PJ, Simpson JL, Saltos N. Heterogeneity of airway inflammation in persistent asthma: evidence of neutrophilic inflammation and increased sputum IL-8. *Chest* 2001;119:1329-36.
- 72.Hamilton LM, Torres-lozano C, Puddicombe SM, et al. Role of the epidermal growth factor receptor in sustaining neutrophil inflammation in severe asthma. *Clin Exp Allergy* 2003;33:233-40.
- 73.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* 1999;160:1001-8.
- 74.Green RH, Brightling CE, Woltmann G, Parker D, Wardlaw AJ, Pavord ID. Analysis of induced sputum in adults with asthma: identification of a subgroup with isolated sputum neutrophilia and poor response to inhaled corticosteroids. *Thorax* 2002; 57:875-9.
- 75.Diamant Z, Vijverberg S, Alving K, Bakirtas A, Bjermer L, Custovic A, Dahlen SE, Gaga M, Gerth van Wijk R, Giacco SD, Hamelmann E, Heaney LG, Heffler E, Kalayci Ö, Kostikas K, Lutter R, Olin AC, Sergejeva S, Simpson A, Sterk PJ, Tufvesson E, Agache I, Seys SF. Toward clinically applicable biomarkers for asthma: An EAACI position paper. *Allergy* 2019;74:1835-1851.
- 76.Ntontsi P, Samitas K, Zervas E, Gaga M. Severe asthma: what is new in the new millennium. *Curr Opin Allergy Clin Immunol* 2020;20:202-207.
- 77.Sun YC, Zhou QT, Yao WZ. Sputum interleukin-17 is increased and associated with airway neutrophilia in patients with severe asthma. *Chin Med J (Engl)* 2005;118:953-6.
- 78.Simpson JL et al. Clarithromycin targets neutrophilic airway inflammation in refractory asthma. *Am J Respir Crit Care Med* 2008; 177:148-155.
- 79.Gibson PG, Yang IA, Upham JW, Reynolds PN, Hodge S, James AL, et al. Effect of azithromycin on asthma exacerbations and quality of life in adults with persistent uncontrolled asthma (AMAZES): a randomised, double-blind, placebo-controlled trial. *Lancet*. 2017;390(10095):659-668.
- 80.Gibson PG, Yang IA, Upham JW, Reynolds PN, Hodge S, James AL, Jenkins C, Peters MJ, Marks GB, Baraket M, Powell H, Simpson JL. . Efficacy of azithromycin in severe asthma from the AMAZES randomised trial. *ERJ Open Res* 2019 Oct;5(4). DOI: 10.1183/23120541.00056-2019.
- 81.Taylor SL, Leong LEX, Mobegi FM, Choo JM, Wesselingh S, Yang IA, et al. Long-term azithromycin reduces Haemophilus influenzae and increases antibiotic resistance in severe asthma. *Am J Respir Crit Care Med* 2019;200:309-317.
- 82.Welte T. Azithromycin: the holy grail to prevent exacerbations in chronic respiratory disease? *Am J Respir Crit Care Med* 2019;200:269-270.