

Diferenças clínicas entre asma e doença pulmonar obstrutiva crônica

Differentiating chronic obstructive pulmonary disease from asthma in clinical practice

Rogério M. Bártholo*

Resumo

Asma e doença pulmonar obstrutiva crônica (DPOC) representam uma proporção substancial dos cuidados de atendimento clínico primário. Em adultos, diferenciar asma de DPOC pode ser difícil, mas é importante pelas marcadas diferenças no tratamento, progressão da doença e prognóstico entre estas duas condições. Os sintomas presentes em ambas as condições são inespecíficos e se superpõem. Subdiagnóstico e diagnóstico errôneo de DPOC, assim como superdiagnóstico de asma são comumente relatados. Durante muitos anos, o diagnóstico das doenças obstrutivas que acometem as vias aéreas tem sido considerado um desafio. Um crescente entendimento da heterogeneidade clínica da asma e da DPOC, junto à certeza da inadequação das definições correntes tem levado a tentativas de desenvolvimento de uma nova taxonomia para estas doenças. Definir os vários fenótipos é uma prioridade da pesquisa com grande relevância clínica pelo potencial de informar sobre seus fatores de risco, processos

fisiopatológicos subjacentes, a história natural, monitorização e o aspecto de maior relevância, que é a definição do tratamento mais adequado. Isto se dá principalmente pela superposição entre asma e DPOC e pelo difícil diagnóstico em estágios precoces desta última. Nesse contexto, será muito importante fazer a monitorização da progressão da doença pela função pulmonar e outros dados clínicos e laboratoriais em relação às características clínicas ou fisiológicas iniciais da doença, e especialmente com a detecção do fenótipo clínico.

Descritores: *Asma; Doença pulmonar obstrutiva crônica; Fenótipo; Diagnóstico.*

Abstract

Asthma and chronic obstructive pulmonary disease (COPD) represent a substantial proportion of primary care practice. In adults, differentiating asthma from COPD can be difficult but it is important because of the marked differences in treatment, disease progression,

*Endereço para correspondência:
Rua Arquias Cordeiro, 324, sala 306
Rio de Janeiro, RJ. CEP: 20770-000.

and outcomes between these two conditions. The symptoms present in both conditions are non-specific and overlapping. Under-diagnosis and misdiagnosis of COPD and over diagnosis of asthma are commonly reported. The diagnosis of obstructive respiratory diseases has been considered a challenge for many years. An increasing understanding of the clinical heterogeneity of asthma and chronic obstructive pulmonary disease, together with the inadequacy awareness of the current definitions, has led to attempts in developing a new taxonomy for airways diseases. Defining the various phenotypes is a research priority with great clinical relevance because of the potential to inform on the risk factors, underlying pathophysiological processes, natural history, monitoring and most important, the treatment. This is mainly because of the overlap between asthma and COPD and the difficult diagnosis of COPD in the early stages. In this context it will be very important to make the monitoring of disease progression by lung function and other domains in relation to initial clinical or physiological characteristics and especially according to phenotypes.

Keywords: *Asthma; Pulmonary disease, chronic obstructive; Phenotype; Diagnosis.*

Introdução

A doença pulmonar obstrutiva tem um grande impacto sobre a saúde no mundo. A doença pulmonar obstrutiva crônica (DPOC) afeta no mínimo 16 milhões de pessoas nos EUA, enquanto a asma está aumentando gradativamente. De fato, a importância dessas condições pode estar sendo subestimada à medida que tem sido demonstrado que muitos pacientes provavelmente permanecem subdiagnosticados, talvez, em parte, devido à latência até o aparecimento da doença pulmonar obstrutiva crônica em pacientes tabagistas.¹

A doença pulmonar obstrutiva crônica é a terceira causa de morte nos EUA e é responsável por um custo anual de saúde de mais de 15 bilhões de dólares.² Em todo o mundo, a DPOC é

uma das poucas condições em que a mortalidade está aumentando, e estima-se que se tornará a terceira causa de morte no ano de 2020.³

Tem sido reconhecido que fatos clínicos da DPOC e da asma se superpõem frequentemente, tornando um diagnóstico de certeza difícil para o médico assistente. Há hipóteses sugerindo que tanto a asma quanto a DPOC podem na verdade compartilhar origens comuns com diferenças na apresentação fenotípica, sendo relacionadas à evolução da doença ou à interação entre fatores endógenos e exógenos. Outros sugerem que as duas condições são clinicamente e patologicamente diferentes. Uma revisão de estudos objetivando o entendimento de fatores genéticos envolvidos nessas doenças sugere que há, no mínimo, algumas localizações cromossômicas compartilhadas envolvidas na susceptibilidade genética e na interação ambiente-gen em ambos os estados de doença. Os estudos da inflamação subjacente demonstram uma diferença na preponderância de células e mediadores inflamatórios em cada doença, ainda que muitas características compartilhadas no processo inflamatório possam ser encontradas.¹

A classificação corrente das doenças de vias aéreas é imprecisa, com superposição de fenótipos (asma, bronquite crônica e enfisema), resultando em dificuldades para diferenciar as condições uma das outras. Isto tem levado a uma considerável incerteza diagnóstica. A abordagem tradicional tem sido apresentar esta superposição fenotípica no formato do diagrama de Venn;⁴ contudo, isto resulta aproximadamente em 15 fenótipos, cuja patogênese ou resposta ao tratamento não tem sido claramente bem definidas para cada fenótipo.⁵ Trabalhos mais recentes tem utilizado análise de grupos clusters para caracterizar diferentes tipos de alterações nas vias aéreas. A análise desses grupos é uma coleção de métodos baseados em medidas características para definir conjuntos de indivíduos, tanto que eles são agrupados baseados em suas diferenças (ou similaridades). Os grupos são constituídos de tal modo que o grau de associação é forte entre membros do mesmo grupo

e fraco entre membros de diferentes conjuntos.⁶ Se diferentes estratégias de tratamento mostrarem diferentes prognósticos para esses grupos, o valor da análise desses grupos se confirmará.⁷

Asma

Asma é uma doença caracterizada por obstrução ao fluxo aéreo que varia marcadamente, tanto espontaneamente quanto com o tratamento. Os asmáticos apresentam um tipo especial de inflamação nas vias aéreas, levando a excessivo estreitamento com conseqüente redução do fluxo aéreo e sintomas como sibilos e dispnéia. O estreitamento das vias aéreas é usualmente reversível, mas em alguns pacientes com asma crônica pode haver um elemento de obstrução ao fluxo aéreo irreversível.⁸

A asma é mais frequentemente associada com início na infância, presença de reações atópicas prévias e uma história familiar de atopia ou asma.⁹ A apresentação clínica inicial varia, mais frequentemente com sintomas intermitentes, embora algumas vezes com sibilos, tosse ou dispnéia constantes. A presença de sibilos na expiração é o sintoma clássico, mas alguns pacientes se apresentam primariamente com tosse, especialmente noturna.⁹ Os sintomas aumentam tipicamente com exposição a alérgenos e outros fatores, tais como infecções virais do trato respiratório superior, pólen, ácaros da poeira, pelos de animais, irritantes ambientais (mais comumente a fumaça de cigarro), ar frio e, em alguns casos, a prática de exercícios físicos.⁹

Os sintomas característicos da asma, sibilos, dispnéia e tosse melhoram espontaneamente e com tratamento. Os sintomas são piores à noite e os pacientes tipicamente acordam nas primeiras horas da madrugada. Os pacientes podem referir dificuldade em “encher seus pulmões com ar”. Ocorre um aumento na produção de muco em alguns pacientes, com a presença de muco especialmente espesso que é difícil de expectorar. Pode haver aumento da ventilação com o uso da musculatura acessória. Ao exame físico, os sinais são inspiratórios e, em um maior grau, expiratório, com roncos difusos através do

tórax, podendo haver hiperinsuflação pulmonar. Alguns pacientes, particularmente crianças, podem se apresentar com uma tosse não produtiva predominante, que é considerada uma tosse variante da asma.⁸

Recentemente, o desenvolvimento de terapias-alvo para asma renovaram o interesse nos fenótipos desta condição. Contudo, não há método padronizado ou sistema de classificação concordante para definir os fenótipos de asma. O foco se voltou para a classificação de asma baseada na imunopatologia, especificamente na constituição celular da resposta inflamatória.¹⁰

Doença pulmonar obstrutiva crônica

A DPOC é definida como uma doença caracterizada por limitação ao fluxo de ar que não é completamente reversível. Inclui as seguintes entidades: 1) o enfisema, uma condição anatomicamente definida caracterizada por destruição e aumento dos alvéolos pulmonares; 2) a bronquite crônica, uma condição definida clinicamente por tosse e expectoração crônicas; 3) a bronquiolite obstrutiva, uma condição em que pequenos bronquíolos estão estreitados. A DPOC está presente somente se há obstrução crônica ao fluxo de ar, pois bronquite crônica sem obstrução ao fluxo aéreo não é incluída na definição de DPOC.¹¹

Ao exame físico, nos estágios precoces da DPOC, os pacientes não apresentam alterações. Nos pacientes com doença mais grave, é notada uma fase expiratória prolongada e podem ser notados sibilos expiratórios. Além disso, podem ocorrer sinais de hiperinsuflação pulmonar, incluindo a presença de tórax em tonel, aumento dos volumes pulmonares e redução das excursões diafragmáticas. Pacientes com obstrução grave ao fluxo de ar podem também exibir o uso de músculos acessórios da respiração sentando em uma posição característica com apoio das mãos para facilitar as ações dos músculos esternocleidomastoideo, escaleno e intercostais. Pacientes podem desenvolver cianose periférica e baqueteamento digital. A doença avançada

pode ser acompanhada por consumo sistêmico, com significativa perda ponderal, consumo muscular bitemporal e perda difusa de tecido celular subcutâneo. Essa síndrome tem sido associada à inadequada ingestão oral e a elevados níveis de citocinas inflamatórias, tais como o fator de necrose tumoral alfa (TNF- α).¹¹

Em contraste, a DPOC é essencialmente desconhecida em crianças e é rara em adultos jovens sem uma história de deficiência de alfa-1 antitripsina. Após a idade de 40 anos, contudo, a prevalência de DPOC aumenta substancialmente com a idade, enquanto a prevalência de asma relatada pelo paciente declina discretamente.¹² Em geral, o risco de DPOC aumenta quanto maior a carga tabágica (maços-ano) utilizada ou quanto menor a frequência da exposição ocupacional a toxinas inalatórias irritantes.¹³ Apesar de que sintomas diários possam estar presentes em asmáticos,¹⁴ sintomas em pacientes com DPOC são mais prováveis de serem constantes e progressivos, refletindo o fato de que a obstrução da via aérea nesta doença não é devida à broncoconstricção reversível e a inflamação que ocorrem na asma. Mais que isso, a obstrução se deve a alterações estruturais e mecânicas com redução do recolhimento elástico do pulmão.¹⁴

Diagnóstico diferencial

Em pacientes que se apresentam com sintomas de obstrução ao fluxo aéreo, diferenciar asma de DPOC pode não ser sempre fácil. Naqueles indivíduos com sintomas clássicos, uma adequada história médica e os dados objetivos de suporte permitem que a distinção possa ser feita pelo clínico com razoável certeza. Contudo, muitos pacientes que são avaliados para os sinais e sintomas típicos de dispneia, tosse, produção de escarro e sibilos não mostram a descrição clássica de asma ou DPOC. O cenário comum para asma é um paciente que é jovem, atópico, não tabagista, com obstrução ao fluxo de ar variável e significativa reversibilidade ao uso de broncodilatador. Já na DPOC, a apresentação comum é um paciente de meia idade ou idoso, tabagista de longa data, com tosse produtiva

crônica, dispneia progressiva e evidência de obstrução ao fluxo de ar mais fixa, injúria parenquimatosa e alteração da difusão pulmonar. Tem sido largamente reconhecido que há significativa superposição na expressão fenotípica dessas duas condições, o que pode dificultar o médico de cuidados primários realizar a diferenciação entre as duas condições.¹

Hiperventilação em repouso (denotando elevada capacidade residual funcional) favorece o diagnóstico de DPOC. Apesar do fato de que pacientes com asma também possam demonstrar hiperinsuflação, isto é tipicamente notado durante períodos de baixo controle e exacerbação aguda.¹ Uma alterada capacidade de difusão está associada com DPOC e as medidas desta em pacientes portadores de asma são usualmente normais ou mesmo elevadas.¹ A redução no recolhimento elástico do pulmão é usualmente vista em pacientes com DPOC, particularmente naqueles que fisiopatologicamente demonstram aumento anormal dos espaços aéreos com destruição de paredes alveolares, como visto no enfisema pulmonar.¹

Em relação aos achados radiológicos de pacientes com DPOC e asma (síndrome de superposição), os mesmos demonstram mais aprisionamento gasoso à tomografia computadorizada (TC) de tórax expiratória comparados aos pacientes com DPOC isoladamente.¹⁵ Isto é consistente com um estudo prévio de imagem de TC de tórax, demonstrando um aumento no aprisionamento gasoso de pacientes com asma e que pode refletir um aumento na doença de pequenas vias aéreas neste grupo.¹⁵ Neste estudo, não houve diferença na espessura da parede da via aérea ou enfisema entre aqueles pacientes com DPOC, com ou sem asma. Quando restringimos a análise a indivíduos com DPOC moderado, em que pode se esperar uma maior variabilidade no grau de enfisema, não foi visto uma diferença no percentual de enfisema entre aqueles indivíduos com DPOC e aqueles com DPOC e asma. Esses achados podem sugerir que a inflamação das vias aéreas, mais do que a destruição parenquimatosa, pode desempenhar um

maior papel na diminuição da função pulmonar em indivíduos com DPOC e asma.¹⁵

Fenótipos

Nos últimos anos tem sido relevante a denominação de fenótipo para se referir a formas clínicas dos pacientes com enfermidade pulmonar obstrutiva crônica.¹⁶

O termo fenótipo aplicado à DPOC se define como aqueles atributos da doença que, isolados ou combinados, descrevem as diferenças entre indivíduos com DPOC em relação a parâmetros que tenham significado clínico (sintomas, agudizações, respostas ao tratamento, velocidade de progressão da doença ou morte).¹⁷ De todos os fenótipos descritos atualmente, existem três que se associam com fatores prognósticos e sobretudo com diferentes respostas aos tratamentos disponíveis na atualidade. Estes fenótipos são: 1) o agudizador; 2) o misto asma-DPOC; 3) o enfisema hiperinsuflado.¹⁶

Em alguns outros estudos, foram definidos outros possíveis fenótipos, mas de pequena transcendência clínica. Assim, o chamado “declinador rápido”, ou *fast decliner*, seria o paciente que sofre uma perda da função pulmonar, expressa pelo volume expiratório forçado no primeiro segundo (VEF₁) de forma mais rápida que a média.¹⁸ O problema prático é que é impossível identificar este fenótipo sem um seguimento estrito da função pulmonar por pelo menos 2 anos. Por outro lado, também não se identificou nenhum tratamento específico para esse tipo de paciente. Outro fenótipo possível seria a bronquite crônica, definida como tosse e expectoração por pelo menos 3 meses ao ano, por 2 anos consecutivos.⁴ Esse fenótipo pode se associar a enfermidade da via aérea, que pode ser visualizada por TC de alta resolução.¹⁹ Não obstante, a bronquite crônica pode acompanhar qualquer dos 3 fenótipos assinalados anteriormente, seja o agudizador, o misto asma-DPOC ou o enfisema; por isso, prefere-se descrevê-la como um fator modificador de qualquer dos 3 fenótipos principais.¹⁶

Também se definiu um fenótipo sistêmico

da DPOC em pacientes que apresentam obesidade, enfermidade cardiovascular, diabetes ou inflamação sistêmica.²⁰ É fato que esses pacientes apresentam um prognóstico distinto, porém não podemos chamar DPOC sistêmica de um fenótipo, já que não preenche a definição anterior, pois as manifestações sistêmicas ou comorbidades não se constituem uma manifestação própria da DPOC. As comorbidades são muito importantes, porém devem ser consideradas à parte do fenótipo.¹⁶ Finalmente, um fenótipo especial é o enfisema por deficiência de alfa-1 antitripsina, que se caracteriza por enfisema de predomínio basal que aparece em idades precoces da vida, (sobretudo em tabagistas) e tem uma base genética.²¹ Por sua escassa prevalência, prefere-se considerá-lo à parte da classificação geral.

Fenótipo agudizador: é definido como agudizador todo paciente portador de DPOC que apresente 2 ou mais agudizações em um ano. Essas exacerbações devem estar separadas por pelo menos 4 semanas (desde o final do tratamento da exacerbação prévia) ou 6 semanas (desde o início da mesma nos casos em que paciente não tenha recebido tratamento), para diferenciar o novo evento de um fracasso terapêutico prévio.²² A hipersecreção brônquica se associa à maior inflamação da via aérea e ao maior risco de infecção respiratória, o que pode explicar a sua relação com o aparecimento das agudizações de repetição.²³ A infecção viral, o refluxo gastroesofageano e a presença de enfermidades cardiovasculares também foram descritas como associadas a uma maior frequência de agudizações nesses pacientes. Nos casos em que se estabeleça o fenótipo agudizador, o tratamento da infecção brônquica ou bronquiectasias com antibióticos, associado ao uso de antiinflamatórios, pode ser de especial utilidade para esses pacientes.¹⁶

Fenótipo misto asma-DPOC: este fenótipo na DPOC se define como uma obstrução não completamente reversível ao fluxo aéreo acompanhada de sinais ou sintomas de reversibilidade aumentada da obstrução.²⁴ Dentro do espectro da obstrução brônquica ao fluxo aéreo, existem

indivíduos asmáticos fumantes, asmáticos que desenvolvem obstrução não completamente reversível ao fluxo aéreo e não fumantes que desenvolvem obstrução crônica ao fluxo aéreo. Os fumantes com asma têm traços que se assemelham aos da DPOC com menor resposta aos corticosteroides e uma menor frequência de inflamação eosinofílica. Adicionalmente, apresentam maior probabilidade de neutrofilia nas vias aéreas.

Por outro lado, há estudos epidemiológicos de incidência de DPOC que demonstram que os jovens asmáticos que desenvolvem DPOC têm uma enfermidade de características diferentes daqueles não asmáticos que desenvolvem DPOC. No primeiro caso, é mais frequente a rinite alérgica, a hiper-reatividade brônquica e a presença de sibilos e são maiores as concentrações plasmáticas de IgE, o que indica que se trata de uma síndrome mista de asma-DPOC. Mais de 40% dos pacientes com DPOC relatam ter história compatível com asma, e este diagnóstico duplo aumenta com a idade. Há evidência aumentada de que pacientes que têm asma e DPOC experimentam uma progressão mais rápida da doença do que aqueles com cada doença isoladamente. A hiper-responsividade da via aérea e o diagnóstico de asma têm sido associados ao maior declínio no VEF_1 em ambos fumantes e não fumantes e a asma tem sido reconhecida como um fator de risco para a DPOC. A presença de hiper-responsividade brônquica em pacientes com DPOC tem sido associada com um aumento nas exacerbações da doença e na mortalidade em geral, enquanto a coexistência de asma e DPOC está associada a comorbidades e ao aumento da utilização de cuidados de saúde.

A despeito das interações conhecidas entre DPOC e asma, os aspectos clínicos dessa população com essa superposição de condições não têm sido bem descritos e, de fato, este duplo diagnóstico de DPOC e asma é frequentemente um critério de exclusão para participação em trabalhos estudando cada doença isoladamente.^{15,25}

Soriano et al.²⁶ estimaram que aproximadamente 23% dos pacientes com DPOC entre 50 e 59 anos poderiam ter um fenótipo misto de asma-DPOC, e esta cifra poderia aumentar para até 52% com a idade entre os 70 e 79 anos. Outros estudos têm avaliado a prevalência do fenótipo misto (identificado por eosinofilia no escarro) em pacientes com DPOC em 38%, associado de forma direta com a resposta terapêutica aos corticosteroides.²⁷

Utilizando como referência a prova broncodilatadora, 31,5% dos pacientes identificados com DPOC em um estudo epidemiológico de DPOC (EPI-SCAN) tinham uma prova positiva. Baseados nesses resultados, podemos concluir que entre 20 e 40% de pacientes com DPOC podem ser portadores de um fenótipo misto asma-DPOC.¹⁶

Os pacientes com fenótipo misto, isto é, que apresentam algumas características tais como eosinofilia no escarro ou periférica, antecedentes de asma e atopia na infância e juventude, agudizações frequentes, prova broncodilatadora muito positiva ou sibilância, são susceptíveis a apresentarem uma boa resposta aos corticosteroides inalatórios, seja qual for sua função pulmonar. Por outro lado, pacientes com DPOC que não apresentam as características anteriores obterão um benefício clínico marginal com o uso de corticosteroides inalatórios adicionados a broncodilatadores de longa duração.¹⁶ O diagnóstico do fenótipo misto se estabelecerá na presença de uma combinação dos seguintes fatores: história de asma ou atopia, reversibilidade na prova broncodilatadora, marcada eosinofilia nas secreções respiratórias ou periférica, IgE elevada, provas cutâneas a pneumoalergenos positivas e concentrações elevadas de óxido nítrico exalado.¹⁶

Geralmente a idade de aparecimento mais tardia favorece o diagnóstico de DPOC, a completa reversibilidade da limitação do fluxo sanguíneo no teste de função pulmonar com o uso de broncodilatador sugere um diagnóstico de asma e a hiperinsuflação em repouso torna um diagnóstico de DPOC mais provável. Já a al-

terada capacidade de difusão está associada com DPOC, enquanto essas medidas em pacientes asmáticos são usualmente normais ou mesmo elevadas. O reduzido recolhimento elástico é a marca da DPOC, particularmente aqueles que fisiopatologicamente demonstram alargamento anormal de espaços aéreos, com destruição de paredes alveolares visto no enfisema. Finalmente, a história de atopia favorece o diagnóstico de asma, particularmente se está presente em um paciente jovem.¹

O diagnóstico de DPOC é frequentemente confundido com aquele de asma, levando a um tratamento inapropriado e afetando o prognóstico. Como parte de um estudo prospectivo de pacientes com história compatível com DPOC, Tinkelan et al.²⁸ compararam diagnósticos prévios com um estudo diagnóstico baseado em resultados espirométricos. O estudo envolveu pessoas com idade de 40 anos ou mais com diagnósticos prévios ou medicações consistentes com DPOC. Diagnósticos prévios de bronquite crônica ou enfisema e asma foram referidos pelos pacientes. Esses indivíduos foram submetidos à espirometria pré e pós-broncodilatador. O diagnóstico de DPOC foi definido como uma relação entre o VEF_1 pós-broncodilatador e a capacidade vital forçada (CVF) (relação VEF_1/CVF) menor que 0,70. O exame espirométrico foi completo em 597 pacientes, dos quais 235 (39,4%) tiveram um diagnóstico de DPOC. Entre os indivíduos com diagnóstico de DPOC baseado na espirometria, 121 (51,5%) relataram um diagnóstico prévio de asma, sem diagnóstico concomitante de DPOC, 89 (37,9%) reportaram um diagnóstico prévio de bronquite ou enfisema, e 25 (10,6%) não relataram nenhum diagnóstico prévio de DPOC. A despeito das recomendações dos consensos para diagnóstico, a confusão diagnóstica entre DPOC e asma parece ser comum.

As doenças são mais diferentes em pacientes asmáticos não tabagistas com hiper-reatividade de vias aéreas e quando comparadas com tabagistas com DPOC porém sem hiper-reatividade de vias aéreas. O tabagismo influencia o padrão

de inflamação e responsividade ao corticoide. Os asmáticos que fumam podem ter mais neutrófilos do que eosinófilos em suas vias aéreas, lembrando a DPOC. O tabagismo promove inflamação neutrofílica tanto na asma quanto na DPOC, o que resulta em aumentada resistência ao tratamento com esteroide.²⁹ A gravidade da doença aumenta à medida que os padrões de inflamação se tornam mais semelhantes e que a resistência ao esteroide aumenta. Igualmente, eosinófilos na mucosa aumentam nas exacerbações agudas de DPOC discreta, um fato normalmente visto na asma.

Esta similaridade nas respostas inflamatórias pode ser uma ligação fisiopatológica ao fenótipo clínico da síndrome de superposição asma-DPOC. A despeito de definições de asma e DPOC publicadas por sociedades respiratórias internacionais, permanece considerável a superposição clínica e patológica entre essas duas doenças, o que desafia tais limitadas definições.

A síndrome da superposição é mais prevalente na população idosa. Em geral, a função pulmonar tende a se deteriorar naturalmente com o avanço da idade. Pacientes idosos com asma mostram mais dados clínicos de obstrução fixa que asmáticos mais jovens, e eles tendem a ter sintomas mais graves. Sua asma pode se manifestar como obstrução crônica ao fluxo de ar, imitando a DPOC. A hiper-reatividade brônquica também aumenta com a idade, sendo 3 vezes mais alta nos idosos comparada aos adultos não idosos. A idade é uma variável muito importante quando se avalia doença pulmonar obstrutiva, dadas as alterações conhecidas na função pulmonar que ocorrem com o aumento da idade e o possível papel de gens nesta faixa etária, especialmente em DPOC. Por causa deste efeito da idade, comparações entre asma e DPOC devem ser feitas em coortes de pacientes com a mesma ou semelhante idade, incluindo exposições inalatórias, e gravidade da doença. Na verdade, o aumento da idade pode ser um poderoso fator alterando a linha que separa asma de DPOC, contribuindo, portanto, para a manifestação da síndrome da superposição.³⁰

Fenótipo enfisema hiperinsuflado: este fenótipo define os pacientes com DPOC que apresentam dispneia e intolerância ao exercício com sintomas predominantes e com que frequência são acompanhados de sinais de hiperinsuflação. Os pacientes com este fenótipo apresentam uma tendência a um índice de massa corporal reduzido.¹⁶ Essa forma clínica da doença pulmonar obstrutiva crônica se caracteriza pela presença de dados funcionais de hiperinsuflação, existência de enfisema no estudo com TC de alta resolução e difusão diminuída, medida pelo quociente capacidade de difusão ao monóxido de carbono / ventilação alveolar (DLCO/VA) ajustado para a hemoglobina.¹⁶ Existe uma agregação familiar independente do fenótipo enfisema, o que indica a presença de determinados gens que definem este fenótipo. A importância clínica de identificar este fenótipo deriva de que tanto o grau de dispneia, de tolerância ao exercício e de hiperinsuflação são preditores independentes da gravidade da obstrução. A DPOC é uma entidade heterogênea e durante muito tempo não foram levadas em consideração as peculiaridades dos pacientes quando da recomendação de seu tratamento. O grande desenvolvimento do tratamento farmacológico e não farmacológico demonstrou que a resposta clínica pode ser diferente de acordo com as características do quadro. O conceito de fenótipo aplicado à DPOC evidenciou a definição de diversos tipos de pacientes com significado prognóstico e terapêutico.¹⁶ Esse avanço parece importante ao propiciar maior individualização diagnóstica e conduta terapêutica mais apropriada.

Conclusão

Este trabalho se propõe a estudar o diagnóstico diferencial clínico entre asma e DPOC. Esta tarefa é por vezes difícil. A despeito de uma cuidadosa história clínica e um exame físico apurado, muitas dúvidas podem persistir. A espirometria é de grande ajuda e, nos casos clássicos, o diagnóstico pode ser imediato. Esse diagnóstico é fundamental pelas implicações de tratamento que contemplam guias de tratamen-

to diferentes para cada condição. Ocorre que em asma e DPOC, especialmente nesta última, têm sido evidenciados fenótipos que se beneficiam de terapêuticas específicas, entre os quais existe um que engloba um tipo misto de asma-DPOC. Inúmeras pesquisas estão voltadas para o estudo desses fenótipos e certamente esses estudos permitirão um melhor entendimento das doenças, possibilitando uma abordagem terapêutica individualizada com vista a alguns fenótipos dessas condições.

Referências

1. Chang J, Mosenifar Z. Differentiating COPD from Asthma in Clinical Practice. *J Intens Care Med.* 2007;22:300-309.
2. Mannino DM, Homa DM, Akinbami LJ, et al. Chronic obstructive pulmonary disease surveillance-United States, 1971-2000. *MMWR Surveill Summ.* 2002;51:1-16.
3. Jernel A, Ward E, Hao Y, et al. Trends in the leading causes of death in the United States, 1970-2002. *JAMA.* 2005;294:1255-59.
4. American Thoracic Society. Standards for diagnosis and care of patients with chronic obstructive pulmonary disease. *Am J Respir Crit Care Med.* 1995;152:s77-s121.
5. Marsh SE, Travers J, Weatherall M, et al. Proportional classifications of COPD phenotypes. *Thorax.* 2008;63:761-7.
6. Wardlaw A, Silverman M, Siva R, et al. Multi-dimensional phenotyping: towards a new taxonomy for airway disease. *Clin Exp Allergy.* 2005;35:1254-62.
7. Weatherall M, Shirtcliffe P, Travers J, et al. Use of clusters analysis to define COPD phenotypes. *Eur Respir J.* 2010;36:472-4.
8. Barnes PJ. Asthma. In: Longo DL, Kasper DL, Jameson JL, Fauci AS, Hauser SL, Loscalzo J, editors. *Harrison's Principles of Internal Medicine.* 18th edition. New York: McGraw-Hill; 2012. p.2102-15.
9. National Heart Lung and Blood Institute, National Asthma Education and Prevention Program. Expert Panel Report 3: Guidelines for the diagnosis and management of asthma. Bethesda: MD; 2007. NHI Publication Number 07-4051.
10. King C S, Moores L K. Clinical asthma syndromes and important asthma mimics. *Respir Care* 2008;53(5):568-580.
11. Reilly Jr JJ, Silverman EK, Shapiro SD. Chronic

- Obstructive Pulmonary Disease. In: Longo DL, Kasper DL, Jameson JL, Fauci AS, Hauser SL, Loscalzo J. editors. *Harrison's Principles of Internal Medicine*. 18th ed. New York: McGraw-Hill; 2012. p. 2151-60.
12. Van Schayck CP, Levy ML, Chen JC, et al. Coordinated diagnostic approach for adult obstructive lung disease in primary care. *Prim Care Respir J*. 2004;13:218-21.
 13. Global Initiative for Chronic Lung Disease. Global strategy for the diagnosis, management and prevention of chronic obstructive pulmonary disease. Available at: <http://www.goldcop.com/Guidelineitem.asp>.
 14. Walter RE, Wilk JB, Larson MG, et al. Systemic inflammation and COPD: the Framingham Heart Study. *Chest*. 2008;133:19-25.
 15. Hardin M, Silverman EK, Barr RG, et al. The clinical features of the overlap between COPD and asthma. *Respiratory Research*. 2011;12:127.
 16. Miravittles M, Calle M, Soler-Cataluña JJ Fenotipos Clínicos de la EPOC. Identificación, Definición e Implicaciones para las Guías de Tratamiento. *Arch Bronconeumol*. 2011;48(3):86-98.
 17. Han MK, Agusti A, Calverley PM, et al. Chronic obstructive pulmonary disease phenotypes. The future of COPD. *Am J Respir Crit Care Med*. 2010;182:589-604.
 18. Celli BR, Thomas NE, Anderson JA et al. Effect of pharmacotherapy on rate of decline of lung function in lung obstructive pulmonary disease. Results from the TORCH study. *Am J Respir Crit Care Dis*. 2008;178:332-8.
 19. Mair G, Marclay J, Miller JJ, et al. Airway dimensions in COPD: Relationship with clinical variables. *Respir Med*. 2010;104:1683-90.
 20. Garcia Aymerich J, Gomez FP, Benet M, et al. Identification and prospective validation of clinically relevant chronic obstructive pulmonary disease (COPD) phenotypes. *Thorax*. 2011;66:430-7.
 21. Vidal R, Blanco I, Casas F, et al. Comité Del Registro Nacional de Pacientes con déficit de Alfa-1 antitripsina. Normativa SEPAR: Diagnóstico y tratamiento del déficit de alfa-1 antitripsina. *Arch Bronconeumol*. 2006;42:645-59.
 22. Soler-Cataluña JJ, Rodriguez-Roisin R. Frequent chronic obstructive pulmonary disease exacerbators: How much real, how much fictitious? *COPD*. 2010;7:276-284.
 23. Hurst JR, Donaldson GC, Wilkinson TMA, et al. Epidemiological relationships between the common cold and exacerbation frequency in COPD. *Eur Respir J*. 2005;26:846-52.
 24. Gibson PG, Simpson JL. The overlap syndrome of asthma and COPD: What are its features and how important is it? *Thorax*. 2009;64:728-35.
 25. Hersh CP, Jacobsen H, Gill R, et al. Computed tomography phenotypes in severe, early-onset chronic obstructive pulmonary disease. *COPD*. 2007;4:331-7.
 26. Soriano JB, Davis KJ, Coleman B, et al. The proportional Venn diagram of obstructive lung disease. *Chest*. 2003;124:474-81.
 27. Leigh R, Pizzichini MMM, Morris MM, et al. Stable COPD: Predicting benefit from high-dose inhaled corticosteroid treatment. *Eur Respir J*. 2006;27:964-971.
 28. Tinkelman DG, Price DB, Nordyke RJ, et al. Misdiagnosis of COPD and asthma in primary care patients 40 years of age and over. *J Asthma*. 2006;43(1):75-80.
 29. Chaudhuri R, Livingston E, McMahon AD, et al. Cigarette smoking impairs the therapeutic response to oral corticosteroids in chronic asthma. *Am J Respir Crit Care Med*. 2003;168(11):226-30.
 30. Zeki AA, Schivo M, Chan A. The asthma-COPD overlap syndrome: a common clinical problem in the elderly. *J Allergy*. 2011; Article ID 861926: 10 p. Doi:10.1155/2011/861926.