

Comorbidades que Influenciam no Controle ou Mimetizam Asma Grave

Comorbidities that influence the control of or mimic severe asthma

Resumo



Carlos Leonardo Pessôa

Professor Associado da Universidade federal Fluminense - UFF

E-mail: pessoaclc@hotmail.com

A asma grave é caracterizada por sintomas persistentes apesar do uso adequado de medicações em doses elevadas, sendo essencial excluir diagnósticos diferenciais e identificar comorbidades que dificultam seu controle. Entre as comorbidades moduladoras do controle destacam-se rinite alérgica, refluxo gastroesofágico, obesidade, transtornos psiquiátricos, tabagismo e apneia obstrutiva do sono, cuja abordagem melhora a resposta terapêutica e reduz exacerbações. Condições que mimetizam asma grave incluem DPOC, insuficiência cardíaca, malácia das vias aéreas, disfunção das cordas vocais, infecções respiratórias crônicas, ABPA e granulomatose eosinofílica com poliangiite. Diferenciação precisa entre asma e essas doenças é crucial, utilizando exames como espirometria, plethysmografia, tomografia dinâmica, polissonografia, biomarcadores e laringoscopia. Estudos indicam que a sobreposição asma-DPOC é frequente, SAOS é prevalente em asmáticos descontrolados, e ABPA pode ocorrer independentemente da gravidade da asma. O manejo individualizado, multidisciplinar e baseado em evidências é fundamental para melhorar o controle da doença, reduzir hospitalizações e evitar tratamentos inadequados.

Palavras-chave: Asma Grave, Comorbidades, Diagnóstico Diferencial, Doenças Respiratórias

Abstract

Severe asthma is characterized by persistent symptoms despite adequate use of high-dose medications, making it essential to exclude differential diagnoses and identify comorbidities that impair disease control. Comorbidities affecting asthma control include allergic rhinitis, gastroesophageal reflux, obesity, psychiatric disorders, smoking, and obstructive sleep apnea, with proper management improving therapeutic response and reducing exacerbations. Conditions that can mimic severe asthma include COPD, heart failure, airway malacia, vocal cord dysfunction, chronic respiratory infections, ABPA, and eosinophilic granulomatosis with polyangiitis. Accurate differentiation between asthma and these conditions is crucial, using tests such as spirometry, body plethysmography, dynamic CT, polysomnography, biomarkers, and laryngoscopy. Studies indicate



that asthma-COPD overlap is common, OSA is prevalent in uncontrolled asthma, and ABPA can occur regardless of asthma severity. Individualized, multidisciplinary, evidence-based management is essential to improve disease control, reduce hospitalizations, and avoid inappropriate treatments.

Keywords: Severe Asthma, Comorbidities, Differential Diagnosis, Respiratory Disease





Introdução

A asma grave é definida como aquela que permanece não controlada apesar do uso de medicação adequada em doses elevadas e adesão ao tratamento. É um diagnóstico que requer confirmação cuidadosa e exclusão de diagnósticos diferenciais. A identificação e o manejo das comorbidades são essenciais para alcançar o controle da doença, ademais adesão ao tratamento e uso correto dos mecanismos inalatórios¹.

Este artigo revisa as doenças que mimetizam ou se associam dificultando o controle da asma grave, como a disfunção das cordas vocais, malárias das vias aéreas, insuficiência cardíaca, DPOC e infecções respiratórias crônicas; e comorbidades que dificultam o controle da asma grave, incluindo rinossinusite crônica, refluxo gastroesofágico, obesidade, apneia do sono, transtornos psiquiátricos, tabagismo e doenças cardiovasculares.

Comorbidades que influenciam no controle da Asma Grave

Rinite Alérgica

Em pacientes asmáticos, até 80% apresentam doença nasossinusal concomitante, conforme o conceito de “vias aéreas unidas”². A inflamação nasal, especialmente rinite ou rinossinusite eosinofílica, contribui para manter ativa a inflamação brônquica, aumentando o risco de exacerbações e piora da função pulmonar. O tratamento efetivo dessa inflamação nasal, por meio de terapia medicamentosa ou cirurgia endoscópica, demonstrou melhorar significativamente o controle da asma, reduzindo sintomas, exacerbações e uso de corticosteroides sistêmicos³.

Transtornos de Ansiedade e Depressão

A ansiedade e depressão são altamente prevalentes em asmáticos graves. Além de afetar negativamente a adesão terapêutica, essas condições dificultam o controle da asma e aumentam risco de exacerbações.⁴

Os sintomas de asma e os problemas psicológicos estão ligados e são mais prevalentes em pacientes com asma grave do que na população em geral. Pacientes com





sinais de ansiedade e/ou depressão antes da terapia com imunobiológicos mostram menos resposta à terapia com estes.⁵

Estudo conduzido por pesquisadores brasileiros mostrou associação entre presença de ansiedade ou depressão e controle inadequado da asma.⁶

Refluxo Gastroesofágico (RGE)

Asma e DRGE frequentemente coexistem. A concomitância entre sintomas de dispneia e refluxo é bastante comum, e estudos em larga escala demonstraram que o grau de refluxo pode ser até 60% maior em indivíduos com asma em comparação com aqueles sem a doença⁷.

A análise de biópsias brônquicas confirmou o aumento da expressão de IL-33 em asmáticos graves com DRGE. Ao afetar a permeabilidade epitelial, a DRGE pode aumentar a exposição da submucosa das vias aéreas a alérgenos e patógenos, resultando em aumento do risco de inflamação e exacerbações⁸.

Tabagismo

O tabagismo ativo ou passivo está associado à remodelação brônquica, redução na sensibilidade a corticosteroides e maior risco de exacerbações. A cessação do tabagismo deve ser priorizada.^{9,1}

O histórico de tabagismo prévio não compromete significativamente a eficácia dos imunobiológicos no tratamento da asma grave. Foram observadas reduções significativas nas exacerbações, no uso de corticosteroides orais e melhora no controle da doença, independentemente da exposição tabágica prévia. Esses achados reforçam que o tabagismo anterior não deve ser um fator excluente na seleção de candidatos à terapia biológica para asma grave¹⁰.

Obesidade

A obesidade é associada a maior gravidade da asma, pior resposta ao tratamento e aumento de mediadores inflamatórios sistêmicos. O fenótipo específico da asma associada à obesidade é caracterizado por resistência aos corticosteroides e níveis elevados de IL-6 em pacientes que apresentam inflamação metabólica elevada.¹¹ Altos



níveis de IL-6 estão correlacionados com maior frequência de exacerbações e menor função pulmonar, mesmo em asmáticos sem inflamação tipo 2 predominante.¹²

Comorbidades que mimetizam a Asma Grave

Doença pulmonar obstrutiva brônquica (DPOC)

A asma é uma doença inflamatória crônica das vias aéreas, geralmente associada à atopia e desencadeada desde a infância ou adolescência. Caracteriza-se por sintomas intermitentes, variáveis ao longo do tempo e frequentemente reversíveis aos broncodilatadores. A espirometria mostra obstrução reversível ($VEF_1/CVF < 0,7$ com aumento do $VEF_1 \geq 12\%$ e 200 mL após broncodilatador), mais comumente que na DPOC. Esta é causada principalmente por exposição prolongada a partículas nocivas, especialmente tabaco, com início insidioso a partir da meia-idade. Seus sintomas são progressivos, com obstrução persistente e pouco reversível. A espirometria mostra $VEF_1/CVF < 0,7$ pós-broncodilatador, sem melhora significativa. A presença de enfisema (tomografia de tórax) e hiperinsuflação pulmonar são indicativas, mas a obstrução verificada na prova broncodilatadora à espirometria, é o padrão ouro no diagnóstico da doença.^{13,14}

A distinção entre asma e DPOC pode representar um desafio clínico, especialmente em idosos. Essas condições compartilham sintomas comuns como dispneia, tosse crônica e sibilância, mas diferem em fisiopatologia, história natural, resposta terapêutica e prognóstico. A correta diferenciação é essencial para definir o tratamento apropriado e melhorar os desfechos clínicos. A existência de uma das doenças não exclui a possibilidade de suas coexistências. Investigados pacientes com asma grave se identificou que 31,5 % apresentavam sobreposição asma-DPOC (ACO). Não há impacto significativo nos dados de exacerbação ou declínio da função pulmonar em comparação aos pacientes com asma isoladamente. Esses achados confirmam o caráter frequente da sobreposição entre asma grave e DPOC, embora o impacto clínico dessa sobreposição possa ser menor do que se imaginava.¹⁵

Provas de função pulmonar como plethysmografia e o teste de difusão de CO₂ podem contribuir na diferenciação das duas doenças.¹⁶



Feno elevado sugere inflamação eosinofílica¹⁷ (asma) e eosinofilia periférica ≥ 300 células/ μL são mais frequentes na asma do que na dpc.¹⁸

A coexistência das doenças reforça a necessidade de uma investigação mais detalhada e ainda assim, por vezes, somente com repetições da investigação completa, define-se o diagnóstico. Por exemplo, a normalização das provas de função pulmonar com o tratamento, excluem o diagnóstico de DPOC.

O tratamento da asma baseia-se em corticosteroides inalados, associadamente ou não ao LABA, enquanto na DPOC dá-se ênfase aos broncodilatadores de longa ação (LAMA/LABA) e o uso de corticóide associado de corticóide inalável não é para maioria.^{13,14}

Insuficiência Cardíaca (IC)

Em adultos mais velhos, IC e DPOC podem se sobrepor à asma grave, especialmente quando há refratariedade a tratamentos. A SBPT recomenda diferenciação com VEF1, BNP e imagem torácica.¹

Estudo europeu demonstrou prevalência de eventos cardiovasculares de $\sim 10,7\%$ em asmáticos graves, associados à DPOC, hipertensão e dislipidemia.¹⁹

Síndrome da Apneia Obstrutiva do Sono (SAOS)

Em portadores de asma grave, a SAHOS pode passar despercebida e ter seu diagnóstico retardado por apresentar sintomas que podem ser confundidos com os de asma ou serem atribuídos a esta. A prevalência de SAOS em asmáticos graves é de aproximadamente 32,4 %. Quando se estratifica pelo controle da doença, os asmáticos bem controlados ($\text{ACT} \geq 20$) apresentam prevalência de 23 %, enquanto em asmáticos descontrolados ($\text{ACT} < 20$) a prevalência sobe para 39,7 %, evidenciando que o descontrole da asma está associado a um risco maior de SAOS. Esses dados reforçam a importância de avaliar sistematicamente distúrbios do sono em pacientes com asma grave, especialmente naqueles com sintomas persistentes ou resposta subótima ao tratamento convencional. A SAOS contribui para a instabilidade das vias aéreas e pode reduzir a efetividade do tratamento. A polissonografia é essencial para o diagnóstico, e o uso de CPAP pode melhorar significativamente o controle da asma.²⁰





Bronquiectasias

Bronquiectasias podem coexistir com a asma grave, mimetizando exacerbações ou contribuindo para o controle inadequado da doença. Estudos indicam prevalência significativa dessa associação, estimada em até 28,4 % em pacientes com asma não controlada, frequentemente detectada por tomografia computadorizada de alta resolução, e associada a expectoração crônica, histórico de pneumonia e maior gravidade clínica²¹. Em pacientes com asma grave e bronquiectasias, há predomínio de inflamação eosinofílica ativa das vias aéreas, configurando um fenótipo inflamatório que pode potencializar exacerbações e dificultar a resposta ao tratamento²². Esses achados reforçam a importância da investigação sistemática de bronquiectasias no contexto da asma grave refratária.

Disfunção das Cordas Vocais

A disfunção das cordas vocais (DCV), é caracterizada pelo fechamento paradoxal das pregas vocais durante a inspiração, resultando em estridor inspiratório, dispneia e tosse não responsiva a broncodilatadores e corticoide. Estes sintomas podem ser confundidos com asma refratária, levando a diagnósticos equivocados e tratamentos inadequados. A laringoscopia direta durante um episódio sintomático é o padrão-ouro para o diagnóstico de DCV, permitindo a visualização do movimento anormal das pregas vocais. Recomenda-se que a DCV seja excluída antes de classificar a asma como grave, dada a sobreposição sintomática e a necessidade de estratégias terapêuticas distintas.²³

Malárias das vias aéreas

Malárias traqueobrônquicas, congênitas ou adquiridas, podem causar colapso dinâmico das vias aéreas extratorácicas, levando a sintomas respiratórios inespecíficos como tosse persistente, dispneia e estridor, que frequentemente mimetizam crises asmáticas e podem passar despercebidas nos adultos. O diagnóstico definitivo requer exames específicos: a **broncoscopia dinâmica**, que permite visualização direta durante a expiração, e a **tomografia computadorizada com imagens inspiratórias e expiratórias**, consideradas métodos diagnósticos de referência para detectar colapso





significativo das vias aéreas (normalmente definido como $\geq 50\%$ de estreitamento na expiração).²⁴

Aspergilose broncopulmonar alérgica

Asma grave e Aspergilose broncopulmonar alérgica (ABPA) compartilham muitos sinais e sintomas (sibilância, dispneia, tosse crônica, infiltrações pulmonares recorrentes), o que frequentemente leva à confusão diagnóstica e ao atraso no tratamento. A sobreposição de achados de imagem e função pulmonar pode dificultar a distinção, sendo necessária investigação dirigida com testes sorológicos, IgE total elevada, IgE específica de *Aspergillus* e exames radiológicos característicos. Estudo recente avaliou 543 adultos com asma classificados segundo as diretrizes GINA em leve, moderada e grave, investigando a prevalência de ABPA em cada grupo. As taxas encontradas foram de 11,1%, 21% e 20,7%, respectivamente, sem diferença estatisticamente significativa entre as categorias. Esses achados reforçam que a possibilidade de ABPA deve ser considerada em todos os pacientes asmáticos, independentemente da gravidade, e não apenas na asma grave, como tradicionalmente se acreditava.²⁵

Granulomatose eosinofílica com poliangiíte

A Granulomatose eosinofílica com poliangiíte (GEPA) é uma vasculite rara, frequentemente precedida por asma grave de início tardio na vida adulta, com evolução média de aproximadamente 9–10 anos até a fase vasculítica. Manifestações extrapulmonares como neuropatia, miocardite, rash ou glomerulonefrite devem fazer suspeitar do diagnóstico.²⁶

Em coorte de 596 pacientes com asma grave, 3,9 % foram diagnosticados com GEPA, quase todos com eosinofilia periférica persistente $> 1,0 \times 10^9/L$.²⁷

ANCA (principalmente MPO-ANCA) está presente em aproximadamente 30–40 % dos casos, associada a manifestações vasculíticas; os ANCA-negativos tendem a ter mais acometimento cardíaco e eosinofilia.²⁷





Conclusão

A asma grave deve ser entendida como uma síndrome heterogênea, frequentemente agravada por múltiplas comorbidades subjacentes. O reconhecimento e tratamento dessas condições mimetizadoras e moduladoras do controle são fundamentais para alcançar um manejo efetivo e reduzir as hospitalizações. Diretrizes atualizadas e evidências recentes apontam para a necessidade de uma abordagem individualizada, sustentada por avaliação funcional, fenotípica e multidisciplinar.

Referências bibliográficas

1. Carvalho-Pinto RM, Cançado JED, Pizzichini MMM, Fiterman J, Rubin AS, Cerci Neto A, et al. 2021 Brazilian Thoracic Association recommendations for the management of severe asthma. *J Bras Pneumol.* 2021;47(6):e20210273.
2. Unified Airway Disease: Examining Prevalence and Treatment of Upper Airway Eosinophilic Disease with Comorbid Asthma. *J Allergy Respir Dis.* 2022. PMID: 36266106
3. Vashishta R, Soler ZM, Nguyen SA, Schlosser RJ. A systematic review and meta-analysis of asthma outcomes following endoscopic sinus surgery for chronic rhinosinusitis. *Int Forum Allergy Rhinol.* 2013;3(10):788–94. PMID: 23818462.
4. Orlovic M, Tzelis D, Guerra I, et al. Adherence to inhaled corticosteroids in relation to quality of life and symptoms of anxiety and depression in asthma. *ERJ Open Res.* 2024;10(4):00577-2023. PMID: 39040585.
5. Plank H, Fuge J, Suhling H, et al. Relationship between the response to antibody therapy and symptoms of depression and anxiety disorders in patients with severe asthma. *Respir Med.* 2023;196:106498. PMID: 37096014
6. Pessôa CLC, Milanez AI, Aguiar GPM, Rabelo LKO, Rigolon LPJ. Impacto da ansiedade e depressão no controle da asma. *Rev Bras Neurol Psiquiatr.* 2019;23(1):4–13.
7. H Nordenstedt , M Nilsson , S Johansson , MA Wallander , R Johnsen , K Hveem ,et al. The relation between gastroesophageal reflux and respiratory symptoms in a population-based study: the Nord-Trøndelag health survey. *Chest*, 129 (2006), pp. 1051-1056.
8. Perotin JM, Wheway G, Tariq K, Azim A, Ridley RA, Ward JA, Schofield JPR, Barber C, Howarth P, Davies DE, Djukanovic R. Vulnerabilidade ao refluxo ácido do epitélio das vias aéreas na asma grave. *Eur Respir J.* 2022 4 de agosto; 60(2):2101634. DOI: 10.1183/13993003.01634-2021. PMID: 34996831.
9. Reichert J, Araújo AJ, Gonçalves CMC, Godoy I, Chatkin JM, Sales MPU, et al. Diretrizes para cessação do tabagismo – 2008. *J Bras Pneumol.* 2008;34(10):845–880.



10. Stoshikj S, Biener L, Brugger J, Krall C, Buhl R, Hamelmann E, Korn S, Taube C, Milger K, Schulz C, Suhling H, Jndl M, Ehmann R, Schmidt O, Idzko M, Skowasch D; German Asthma Net (GAN) Study Group. Impact of smoking on biological treatment response in patients from the German Severe Asthma Net (GAN) registry. *J Allergy Clin Immunol Pract.* 2025;13(5):1139–1153.
11. Eumm JR, Park SW, Park KS, et al. Clinical characteristics and cytokine profiles of adult obese asthma with type-2 inflammation. *Allergy Asthma Immunol Res.* 2023;15(4):380–392. PMID: 37684314
12. Peters MC, et al. Plasma interleukin-6 concentrations, metabolic dysfunction, and asthma severity: a cross-sectional analysis of two cohorts. *Lancet Respir Med.* 2016;4(10):574–584. PMID: 27283230
13. Global Initiative for Asthma – GINA. *Global Strategy for Asthma Management and Prevention.* 2025 Update. Fontana: GINA; 2025. Available from: <https://ginasthma.org>
14. Global Initiative for Chronic Obstructive Lung Disease – GOLD. *Global Strategy for the Prevention, Diagnosis and Management of Chronic Obstructive Pulmonary Disease.* 2025 Report. Fontana: GOLD; 2025. Available from: <https://goldcopd.org>
15. Wakazono M, Kimura H, Tsujino I, Wakazono N, Takimoto-Sato M, Matsumoto M, Shimizu K, Goudarzi H, Makita H, Nishimura M, Konno S. Prevalência e impacto clínico da sobreposição de asma-DPOC na asma grave. *Allergol Int.* 2025 abril; 74(2):308–315.
16. Caldeira S, Martins R, Marques A. Clinical indicators for asthma-COPD overlap: a systematic review and meta-analysis. *Chron Respir Dis.* 2022 Jan-Dec;19:14799731221134844. doi:10.1177/14799731221134844. PMID: 36259043.
17. Yoon HY, Park S, Kim YS, Kim YK, Park JS, Cho YJ, et al. Distinctive characteristics of asthma–COPD overlap syndrome revealed by cluster analysis of clinical phenotypes. *Int J Chron Obstruct Pulmon Dis.* 2017;12:2393–2403. doi:10.2147/COPD.S140451. PMID: 29035604.
18. Cosio BG, Pérez de Llano L, Lopez-Campos JL, Soriano JB, Soler-Cataluña JJ, Martínez-García MA, et al. Clinical characteristics, risk of exacerbations and response to treatment in a cohort of patients with asthma–COPD overlap (ACO). *Arch Bronconeumol.* 2021;57(1):22–30. doi:10.1016/j.arbres.2020.03.008. PMID: 32359571.
19. Novella Arribas B, Plaza Moral V, Cosio BG, Fernández-Rodríguez C, Romero Puche A, Pellicer C, et al. Cardiovascular events in severe asthma: results from the Spanish Network for Severe Asthma (RELISE). *J Asthma.* 2024 Jul 12:1–9. doi:10.1080/02770903.2024.2379720. Epub ahead of print. PMID: 39124568
20. Al-Lawati F, Al-Mubaihs SM, Jayakrishnan B, Rizvi S, Al-Abri MA. Obstructive sleep apnea in patients with severe asthma: prevalence and association between severity and asthma control. *Ann Thorac Med.* 2022 Apr;17(2):118–123. doi:10.4103/atm.atm_375_21. PMID:35651898; PMCID: PMC9150658.
21. Padilla-Galo A, Olveira C, Fernández-Villar A, Máiz-Carro L, Blanco-Aparicio M, Borderías-López L, et al. Factors associated with bronchiectasis in patients with uncontrolled asthma; the NOPES score: a study in 398 patients. *Respir Res.* 2018;19(1):43. doi:10.1186/s12931-018-0746-7. PMID: 29503527.

22. Alshabanat A, Damera G, Hargreave FE, Nair P, Bhutani M, Bolduc B, et al. Bronchiectasis is associated with eosinophilic airway inflammation and activation in severe asthma. *Allergy Asthma Immunol Res.* 2023;15(3):260-272. doi:10.4168/aair.2023.15.3.260. PMID: 37143471.
23. Chung KF, Wenzel SE, Brozek JL, et al. International ERS/ATS guidelines on definition, evaluation and treatment of severe asthma. *Eur Respir J.* 2014;43(2):343–373. doi:10.1183/09031936.00202013. PMID: 2433704
24. Williams ZJ, Orton CM, Garner JL, et al. Detection and diagnosis of large airway collapse: a systematic review. *Respir Med.* 2021; 177:106280. doi:10.1016/j.rmed.2020.106280. PMID:34381840.
25. Sehgal IS, Saxena P, Dhooria S, Muthu V, Kathirvel S, Prasad KT, Garg M, Rudramurthy SM, Aggarwal AN, Chakrabarti A, Agarwal R. A prevalência de aspergilose broncopulmonar alérgica é maior na asma grave? *J Alergia Clin Immunol Pract.* Dezembro de 2024; 12(12):3269-3273.
26. Fijolek J, Radzikowska E. Granulomatose eosinofílica com poliangiite - Avanços na patogênese, diagnóstico e tratamento. *Front Med (Lausanne).* 3 de maio de 2023;10:1145257. DOI: 10.3389/fmed.2023.1145257. PMID: 37215720; PMCID: PMC10193253.
27. Puan Y, Ong KY, Tiew PY, Wen Chen GX, Teo NWY, Low AHL, Wechsler ME, Koh MS. Características de pacientes clínicos com asma grave com granulomatose eosinofílica com poliangiite. *J Alergia Clin Immunol Pract.* Fevereiro de 2025; 13(2):361-368.
28. Romano, C.; Cozzolino, D.; Oliveira, A.; Rinaldi, L. Manejo da Asma Grave na Granulomatose Eosinofílica com Poliangiite com Terapias Direcionadas à Interleucina-5: Status Atual e Relato de Dois Casos. *Appl. Sci.* 2022, 12, 11535.