

Comorbidades T2 a serem investigadas em pacientes com asma grave

T2 comorbidities to be investigated in patients with severe asthma

Resumo



Sérgio Duarte Dantas Junior¹

Bruno Emanuel Carvalho Oliveira²

¹ Pesquisador colaborador, Serviço de Imunologia, Hospital Universitário Clementino Fraga Filho (HUCFF-UFRJ); Professor Adjunto de Clínica Médica, Faculdade de Medicina de Petrópolis (FMP/UNIFASE)

² Médico alergista e imunologista. Instituto de Alergia de Natal – Natal, RN

E-mail: sdortasjr@gmail.com

Desde 2014, a *Global Initiative for Asthma* (GINA) tem enfatizado a importância do controle da asma e do manejo personalizado dos fatores de risco modificáveis, dentre os quais se destacam as comorbidades.

A variedade de comorbidades associadas à asma pode ser agrupada em três categorias principais: (1) comorbidades inflamatórias do tipo 2, (2) comorbidades potencialmente relacionadas à exposição a corticosteroides orais e (3) comorbidades que mimetizam ou agravam os sintomas da asma, observando-se certa sobreposição entre esses grupos.

As evidências corroboram com uma alta prevalência e o impacto significativo das comorbidades inflamatórias do tipo 2 em pacientes com asma grave. Essa realidade reforça a necessidade de uma abordagem integral no manejo da asma, que inclua a avaliação sistemática e o tratamento adequado tanto da asma quanto das condições associadas.

Palavras-chave: asma; rinite alérgica; rinossinusite crônica; dermatite atópica; alergia alimentar; biológicos; inflamação tipo 2

Abstract

Since 2014, the *Global Initiative for Asthma* (GINA) has emphasized the importance of asthma control and personalized management of modifiable risk factors, including comorbidities.

The variety of asthma-associated comorbidities can be grouped into three main categories: (1) type 2 inflammatory comorbidities, (2) potentially related to oral corticosteroid exposure, and (3) asthma-mimicking or aggravating asthma symptoms, observing some overlap between these groups.

Evidence corroborates a high prevalence and the significant impact of type 2 inflammatory comorbidities in patients with severe asthma. This reality reinforces the need for an integral approach to asthma management, which includes systematic assessment and proper treatment of both asthma and associated conditions.

Keywords: asthma; allergic rhinitis; chronic rhinosinusitis; atopic dermatitis; food allergy; biologics; type 2 inflammation



Introdução

A avaliação sistemática de comorbidades é recomendada em todas as etapas do manejo da asma, considerando que a multimorbidade é um problema recorrente nessa população. Desde 2014, a *Global Initiative for Asthma* (GINA) tem enfatizado a importância do controle da asma e do manejo personalizado dos fatores de risco modificáveis, dentre os quais se destacam as comorbidades¹.

Algumas dessas condições podem não apenas complicar o tratamento da asma, mas também aumentar significativamente o risco de desfechos adversos e contribuir para perdas substanciais na produtividade². Além disso, os custos relacionados ao manejo das comorbidades são, em média, cinco vezes superiores aos custos atribuíveis exclusivamente à asma³.

A variedade de comorbidades associadas à asma pode ser agrupada em três categorias principais: (1) comorbidades inflamatórias do tipo 2, (2) comorbidades potencialmente relacionadas à exposição a corticosteroides orais e (3) comorbidades que mimetizam ou agravam os sintomas da asma, observando-se certa sobreposição entre esses grupos. No que diz respeito às comorbidades inflamatórias do tipo 2 – como rinite alérgica, rinossinusite crônica e polipose nasal –, estas funcionam como marcadores da resposta inflamatória característica desse fenótipo e estão associadas a formas mais graves da doença, especialmente na combinação de rinossinusite crônica com pólipos nasais (RSCcPN)⁴.

Embora sua relevância clínica seja inegável, são escassos os estudos de grande escala que investiguem a prevalência e o impacto das comorbidades em pacientes com asma grave, e o conhecimento acerca do ônus e da influência da multimorbidade nessa condição ainda é limitado⁵⁻⁷.

Diante desse cenário, o objetivo deste artigo é realizar uma revisão e descrever as comorbidades T2 que devem ser consideradas em pacientes com asma grave, além de alertar os profissionais de saúde para a importância de uma abordagem integral no manejo desta. Os médicos assistentes devem reconhecer que, para atingir os objetivos terapêuticos, é necessário um cuidado que vá além do tratamento isolado da asma, englobando tanto quanto condições associadas, as quais interagem e influenciam de maneira conjunta a progressão da doença, a gravidade dos sintomas e o bem-estar global





do paciente. Essa estratégia integrada possibilita o desenvolvimento de abordagens de manejo mais abrangentes e eficazes para o enfrentamento dessa condição complexa.

Materiais e métodos

Para identificar os artigos relevantes, desenvolvemos uma estratégia de busca abrangente e conduzimos uma pesquisa minuciosa em importantes bases de dados como a *PubMed* e *Science Direct*.

Inflamação Tipo 2 e Comorbidades

A inflamação tipo 2 é um endotipo que desempenha importante papel dúbio nas respostas aos estímulos do ambiente⁸. Por um lado, está envolvida em respostas fisiológicas contra substâncias venenosas, helmintos, e reparos de tecidos. Por outro lado, doenças alérgicas são exemplos clássicos de resposta imune tipo 2 sustentada e não controlada⁹.

Dentre as comorbidades T2 identificadas em pacientes com asma grave podem ser descritas condições respiratórias e não respiratórias: rinite alérgica, rinossinusite crônica com e sem pólipos nasais, doença respiratória exacerbada pelos anti-inflamatórios não esteroidais, aspergilose broncopulmonar alérgica, dermatite atópicaa, urticária, alergia alimentar e esofagite eosinofílica⁴.

Rinite Alérgica

A rinite alérgica (RA) é uma condição das vias aéreas superiores altamente prevalente, geralmente associada à asma¹⁰. Até 80% dos asmáticos apresentam rinite, e gravidade desta última se correlaciona com a morbidade da asma¹¹.

A RA é caracterizada por congestão nasal, rinorreia, e espirros, frequentemente associados à coceira dos olhos, nariz e palato, gotejamento pós-nasal e tosse, em resposta a exposição a alérgenos, em um indivíduo sensibilizado.





As vias aéreas superiores e inferiores estão ligadas pela exposição compartilhada aos poluentes do ar e aeroalérgenos e apresentam mecanismos fisiopatológicos semelhantes¹².

Recentemente, um estudo relatou rinite em 93,5% de 619 crianças, sendo a primeira mais grave naqueles com asma de difícil tratamento¹³. Em adultos, a gravidade da RA se correlaciona com a morbidade da asma. Pacientes com asma persistente e rinite sazonal apresentam mais sintomas de asma, hospitalizações, e maior custo com cuidados médicos do que aqueles sem rinite¹¹.

Estratégias de manejo eficazes estão disponíveis para a RA, com corticosteróides tópicos nasais sendo a monoterapia preferencial, incluindo abordagens adjuvantes, como a adição de anti-histamínicos intranasais, anti-histamínicos orais, montelucaste e irrigação nasal com solução salina nasal¹⁴. O tratamento da RA com anti-histamínicos e corticosteróides tópicos nasais resultou em redução do número de visitas a emergência e hospitalizações relacionadas à asma em uma avaliação de estudo de caso-controle aninhado a estudos retrospectivos¹⁵⁻¹⁷. Para aqueles que não estão respondendo a essas medidas, a imunoterapia alérgeno específica deve ser considerada. Esta melhora as pontuações dos escores de sintomas e reduz a necessidade de medicamentos na RA e na asma¹⁸. Por fim, o dupilumabe reduz as taxas de exacerbações de asma, melhora a função pulmonar e qualidade de vida relacionada a rinoconjuntivite em pacientes com asma grave eosinofílica e RA comórbida¹⁹.

Rinossinusite Crônica com e sem Pólipos Nasais

A rinossinusite crônica (RSC) é uma condição inflamatória que pode se apresentar com (RSCcPN) ou sem (RSCsPN) pólipos nasais. A RSC pode estar associada a inflamação T2, o que explicaria suas interações com a asma²⁰.

Os sintomas cardinais da RSC incluem drenagem nasal mucopurulenta anterior e/ou posterior, obstrução nasal, dor/pressão na face e hipo ou anosmia, bem como tosse crônica. A endoscopia nasal pode identificar a drenagem mucopurulenta do meato inferior e médio e drenagem esfenoetmoidal e visualizar o tecido polipóide. Tomografia computadorizada sem contraste (TC) de seios paranasais continua sendo uma opção para avaliar a doença da mucosa e oclusão do complexo óstio-meatal.





Aproximadamente 40-60% dos pacientes com RSC apresentam asma, sendo associada a dificuldade do controle da asma, além de aumento da frequência de exacerbações, sendo um fator de risco independente para asma de difícil tratamento¹¹.

O tratamento inclui irrigações com solução salina nasal e corticosteróides tópicos nasais. Estudos prévios mostraram que o tratamento com corticosteróides tópicos nasais ou antibióticos orais para RSC está associado a melhora dos sintomas da asma, porém sem melhora na função pulmonar²¹. Recentemente, estudos mostraram que dupilumabe, mepolizumabe e omalizumabe melhoraram significativamente os sintomas sinusais, contagem de pólipos, qualidade de vida, uso de medicamentos e sintomas da asma em pacientes com RScPN²².

Doença Respiratória Exacerbada por Anti-inflamatórios Não Esteroidais

A doença respiratória exacerbada por anti-inflamatórios não esteroidais (DREA) é caracterizada pela tríade clínica de asma, RScPN e hipersensibilidade a anti-inflamatórios não esteroidais (AINEs). Estima -se que a DREA ocorra em até 15% dos pacientes com RScPN e/ou asma. Exclusivamente, pacientes com DREA desenvolvem sintomas respiratórios dentro de 30-180 minutos após a ingestão de AINES como aspirina ou ibuprofeno. No entanto, mesmo na ausência de AINES, os pacientes tendem a ter doença respiratória superior e inferior mais grave. Os mecanismos patogênicos que contribuem para a DREA são complexos e entrelaçados, incluindo uma desregulação sistêmica no metabolismo do ácido araquidônico, uma resposta inflamatória aberrante, disfunção da barreira epitelial respiratória e desequilíbrio entre a formação e degradação de fibrina nos pólipos nasais (Figura1)^{23,24}.



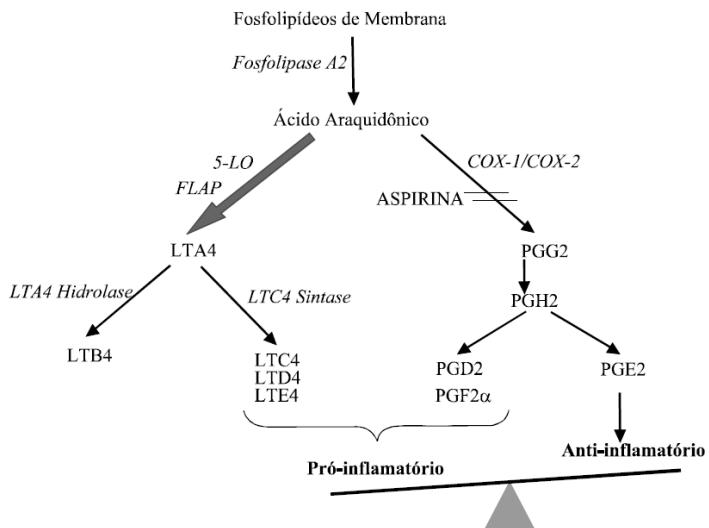


Figura 1 - A aspirina inibe a via da COX e consequentemente desvia os metabólitos do ácido araquidônico para a via da LO. Isso também gera redução nos níveis de PGE₂, a PG antiinflamatória. A expressão excessiva de LTC₄ sintase eleva o número de Cys-LTs, desviando o balanço para a inflamação. (Modificado de Babu KS, Salvi SS. Aspirin and Asthma. Chest 2000;118:1470-1476)

O manejo da DREA para todos os indivíduos inclui evitar os AINEs e, para os pacientes sensíveis, evitar bebidas alcoólicas. Os pacientes devem receber uma lista de AINEs comumente encontrados, incluindo agentes tópicos e ingeridos. O padrão de tratamento da RSCcPN e asma compreende o uso de corticosteróides tópicos nasais e inalatórios tópicos, β -agonistas de ação longa, montelucaste e cursos curtos de corticosteróides orais quando indicados. Em pacientes que continuam a piorar os sintomas, apresentam qualidade de vida ruim e requerem tratamento com corticosteróides sistêmicos, outras opções são cirurgia sinusal, polipectomia seguida de dessensibilização da aspirina e terapia com biológicos (com ou sem cirurgia)²⁵.

O uso de biológicos para inflamação tipo 2 levou a uma percepção ainda maior de como inflamação tipo 2 contribui para as manifestações clínicas da DREA. Os biológicos melhoraram significativamente os sintomas nasosinusais, contagem de pólipos, qualidade de vida, uso de medicamentos e sintomas da asma em pacientes com RScPN, porém com diferentes perfis de eficácia e segurança²⁶.

Aspergilose Broncopulmonar Alérgica

A Aspergilose Broncopulmonar Alérgica (ABPA) é uma condição inflamatória pulmonar causada por reações de hipersensibilidade aos抗ígenos do fungo *Aspergillus fumigatus*.



Estima-se que, no mundo, mais de 4 milhões de pessoas sejam afetadas pela ABPA. Entretanto, a exata prevalência da doença ainda não está totalmente estabelecida, e varia de acordo com a região estudada. A ABPA ocorre em torno de 2,5% a 15% dos pacientes com asma, podendo levar a dano pulmonar irreversível se não diagnosticada e adequadamente tratada. A prevalência da ABPA é maior que 40% em pacientes com asma sensíveis ao *Aspergillus fumigatus*, sendo mais frequente nos asmáticos graves²⁷.

Os achados clínicos mais frequentes são episódios de tosse paroxística e recorrente, dispneia, aumento da expectoração, sibilos, exacerbações recorrentes e intolerância aos exercícios. Dependendo do estágio da doença, são descritos expectoração de tampões mucosos acastanhados, algumas vezes hemoptise, e sintomas gerais como febre e mal-estar^{28,29}.

O tratamento da ABPA varia de acordo com o estágio da doença e envolve o uso de corticosteroides sistêmicos, terapia antifúngica, agentes imunobiológicos e fisioterapia respiratória, se necessário. O controle dos sintomas da ABPA permite o controle da asma subjacente^{28,29}.

Dermatite Atópica

A dermatite atópica (DA), também conhecida como eczema atópico, é um dos distúrbios inflamatórios crônicos mais prevalente. De acordo com a Organização Mundial da Saúde (OMS), ela afeta mais de 230 milhões de pessoas globalmente e é a quarta principal causa de incapacidade não fatal. Atualmente, a DA acomete entre 15 e 20% das crianças e entre 1 e 10% da população adulta³⁰.

Conceitos como barreira cutânea comprometida, predisposição genética, sensibilização alérgica, níveis elevados de IgE, alterações no microbioma, ativação da imunidade Th2 e fatores ambientais desencadeantes estão inter-relacionados e fundamentam o conceito de atopia.

A DA está frequentemente associada a outros distúrbios alérgicos, especialmente a asma³¹. O conceito de “marcha atópica” descreve a progressão, já na infância, da DA para o desenvolvimento de condições atópicas, como rinite alérgica e asma, em decorrência da sensibilização alérgica da pele, que ocorre em meio a defeitos na barreira





cutânea e desregulação imune³². Estudos genômicos demonstram que fatores genéticos e ambientais compartilhados contribuem para essa predisposição, evidenciada pela identificação de loci comuns entre DA e asma³³.

Estima-se que aproximadamente 40% dos pacientes com DA desenvolvem asma³⁴, com uma revisão sistemática sugerindo uma razão de chances de 2,14 para crianças com menos de 4 anos³⁵. O risco de asma varia conforme as características e a gravidade da DA, embora os efeitos exatos não estejam completamente esclarecidos. Evidências emergentes indicam que a asma de início em adultos pode estar mais relacionada a exposições ambientais e comorbidades, como a obesidade, em contraste com a asma de início na infância³⁶.

Em um estudo de coorte populacional conduzido por Joy Wan et al., que utilizou dados de prontuários eletrônicos para caracterizar a incidência de asma – incluindo o risco de exacerbações e hospitalizações – em crianças e adultos com DA, constatou-se que, entre as crianças, 409.341 casos de DA (93,2% leve, 5,5% moderada e 1,3% grave) comparados a 1.809.029 crianças sem DA apresentaram um risco duas vezes maior de asma (hazard ratio, 1,96; IC 95%, 1,93–1,98). Em adultos, 625.083 casos de DA (65,7% leve, 31,4% moderada e 2,9% grave) comparados a 2.678.888 adultos sem DA evidenciaram um risco 38% maior de asma (hazard ratio, 1,38; IC 95%, 1,36–1,40). Adicionalmente, pacientes asmáticos com DA tiveram riscos de exacerbações e hospitalizações 21% a 63% e 20% a 64% maiores, respectivamente, com incremento dose-dependente do risco conforme a gravidade da DA em ambas as coortes³⁷.

Considerando que o tratamento das doenças atópicas é frequentemente prolongado e, por vezes, menos eficaz do que o esperado, torna-se fundamental a estratificação dos pacientes com base no fenótipo clínico e em biomarcadores específicos. Essa abordagem permite identificar os principais mecanismos etiopatogênicos, agrega valor preditivo para a evolução da doença e viabiliza o desenvolvimento de terapias direcionadas, com o objetivo de interromper a progressão da DA e suas comorbidades associadas³⁰.



Urticária

A urticária é uma condição clínica caracterizada pela presença de urticas e/ou angioedema, e pode ser classificada, segundo o tempo de duração, como aguda (quando persiste por menos de 6 semanas) ou crônica (quando excede 6 semanas), com impacto significativo na qualidade de vida. As urticárias agudas estão geralmente associadas a reações de hipersensibilidade do tipo I, desencadeadas pela interação dos anticorpos IgE, fixados na superfície dos mastócitos, com alérgenos específicos, sendo medicamentos, alimentos e venenos de insetos causas frequentes. Embora a patogênese da urticária crônica (UC) não esteja completamente elucidada, dois mecanismos imunológicos têm sido propostos para a ativação dos mastócitos nessa condição. O primeiro, denominado UC autoimune ou autoimunidade tipo IIb, caracteriza-se pela presença de IgG anti-receptor de alta afinidade para IgE (Fc ϵ RI) ou de IgG anti-IgE; o segundo, denominado UC autoalérgica ou autoimunidade tipo I, envolve a existência de IgE direcionada contra autoalérgenos, sendo a tireoperoxidase (TPO) e a interleucina-24 (IL-24) os mais estudados e reconhecidos^{38,39}.

A asma e a urticária crônica são doenças de alta prevalência que frequentemente coexistem, embora os mecanismos imunológicos subjacentes a essa associação permaneçam pouco claros. Um estudo retrospectivo conduzido por Yuteng Du et al. avaliou as características clínicas e imunológicas de pacientes com asma com comorbidade de UC, comparando-os com pacientes portadores de asma isolada e de UC isolada. Foram incluídos 50 pacientes em cada grupo, com pareamento por idade e sexo, e coletaram-se dados demográficos, clínicos (frequência dos sintomas, idade de início, duração da doença, escore sintomático e ocorrência de rinite alérgica) e índices imunológicos séricos, tais como IgE total, IgE específica para alérgenos e IgG4 específica para alimentos. Os resultados revelaram que, embora não houvesse diferenças significativas na frequência dos sintomas, idade de início ou duração da doença entre os grupos, os pacientes com asma associada à UC apresentaram pior controle da asma, evidenciado por escores mais baixos no Asthma Control Test, bem como maiores taxas de positividade para IgE total e IgE específica para ácaro da poeira doméstica. Além disso, a IgG4 específica para ovo mostrou a maior taxa de positividade severa nesse grupo. Esses achados sugerem que a comorbidade de UC em pacientes asmáticos está



associada a uma maior severidade dos sintomas, intensificação da atividade imunológica e, consequentemente, pior controle da asma⁴⁰.

Zahava Vadasz et al. conduziram um estudo prospectivo durante um ano, avaliando 110 pacientes com asma, 95 pacientes com urticária crônica espontânea (UCE) e 100 indivíduos saudáveis (grupo controle), com o objetivo de investigar a incidência de urticária em pacientes asmáticos e de asma em pacientes com UCE. Os resultados revelaram que 23,6% dos pacientes com asma apresentaram episódios de urticária, valor significativamente superior aos 2% observados no grupo controle ($p < 0,0001$). Além disso, os episódios de urticária foram mais frequentes em pacientes com asma que apresentaram testes cutâneos positivos, ocorrendo predominantemente durante exacerbações sazonais. Em contrapartida, a incidência de asma em pacientes com UCE foi de 10,5%, semelhante àquela registrada na população controle. Esses achados sugerem que, embora a urticária aguda seja comum em pacientes com asma – especialmente durante exacerbações sazonais –, a UCE não está associada a um aumento na incidência de asma⁴¹.

Atualmente o uso de biológicos como omalizumabe e dupilumabe apresentam indicação para o tratamento da urticária crônica espontânea, permitindo assim controle da asma concomitantemente³⁸.

Alergia alimentar

A prevalência da alergia alimentar tem aumentado em todo o mundo, o que a torna um problema de saúde pública. Responde por parte das reações adversas a alimentos, tem início geralmente precoce e suas manifestações clínicas variadas dependem dos mecanismos imunológicos envolvidos (IgE, não IgE ou misto). A identificação das variadas formas clínicas de apresentação, aliada à aquisição de novos métodos laboratoriais, possibilitaram a realização do diagnóstico etiológico de modo mais preciso, sobretudo quanto à reatividade cruzada entre alimentos e mesmo na identificação de marcadores indicativos de formas clínicas transitórias, persistentes e quadros mais graves. Os sintomas respiratórios de alergia alimentar mediados por IgE podem envolver o trato respiratório superior e inferior, porém raramente surgem como sintomas isolados. Manifestações respiratórias isoladas e recorrentes, em princípio não





devem suscitar suspeita de etiologia alimentar, e causas mais prevalentes como alergias respiratórias devem ser consideradas⁴².

A asma e a alergia alimentar são duas doenças alérgicas complexas com prevalência crescente na infância. Ambas compartilham fatores de risco, incluindo história familiar atópica, dermatite atópica, sensibilização a alérgenos e vias inflamatórias do tipo 2. Diversos estudos demonstraram que, em crianças com alergia alimentar, o risco de desenvolver asma, especialmente na primeira infância, é elevado. A ingestão de alérgenos alimentares ou a inalação de alérgenos em aerossol pode induzir sintomas respiratórios, como broncoespasmo. Pacientes que apresentam ambas as condições têm um risco aumentado de exacerbações graves da asma, hospitalizações e mortalidade. O manejo atual da hipersensibilidade alimentar clínica envolve, principalmente, a evitação dietética dos alérgenos alimentares e o uso de adrenalina autoinjetável em casos de reações graves. A asma mal controlada limita a prescrição de imunoterapia oral para alimentos, a qual surgiu como uma alternativa terapêutica para o tratamento da alergia alimentar. Terapias biológicas, eficazes na asma grave, têm sido exploradas para o tratamento da alergia alimentar. O omalizumabe melhora o controle da asma e, isoladamente ou em combinação com a imunoterapia oral, aumenta o limiar de tolerância aos alérgenos. Compreender a interação entre asma e alergia alimentar é crucial para desenvolver abordagens terapêuticas bem-sucedidas e melhorar os resultados clínicos dos pacientes⁴³.

Diane Pelletier de Chambure et al. conduziram um estudo transversal em um único centro, no Hospital Universitário de Lille, com o objetivo de aprofundar a compreensão da relação entre asma alérgica e alergia alimentar em adultos. A pesquisa avaliou a frequência e o fenótipo da alergia alimentar em pacientes com asma alérgica, comparando-os com indivíduos saudáveis e com pacientes que apresentavam apenas alergia alimentar. Os participantes foram pareados por idade e sexo, e foram coletados dados clínicos, funcionais e biológicos, permitindo a análise de desfechos relevantes, como controle dos sintomas asmáticos, a ocorrência de exacerbações graves e a função pulmonar (medida pelo VEF1). Os resultados revelaram que a prevalência de alergia alimentar foi significativamente maior entre os pacientes com asma alérgica, com um padrão predominante de sensibilização cruzada entre alimentos e aeroalérgenos, especialmente envolvendo o pólen de bétula. Além disso, os pacientes com asma





alérgica e alergia alimentar apresentaram uma maior incidência de exacerbações graves da asma, sugerindo que a presença de alergia alimentar pode modular negativamente os desfechos clínicos da asma. Estes achados ressaltam a importância do reconhecimento e manejo adequado da alergia alimentar em adultos com asma, bem como a necessidade de estratificar os pacientes com base em biomarcadores e perfis de sensibilização para orientar terapias mais direcionadas⁴⁴.

Esofagite Eosinofílica

A esofagite eosinofílica (EoE) é uma doença crônica induzida por alérgenos, mediada por resposta imune do tipo 2, que se manifesta por sintomas de disfunção esofágica e por um infiltrado predominante de eosinófilos no esôfago. Observa-se um aumento acentuado na incidência e prevalência dessa condição, provavelmente decorrente da interação entre fatores ambientais e alterações genéticas e epigenéticas⁴⁵.

A EoE e asma frequentemente ocorrem como condições comórbidas em crianças e adultos, associadas a outras manifestações da diátese atópica. Essas duas doenças apresentam uma patofisiologia similar, impulsionada pelas respostas das células T helper 2, e compartilham estratégias terapêuticas comuns, como o uso de corticosteroides sistêmicos e terapias biológicas direcionadas contra citocinas. A revisão da literatura indica que a asma é frequentemente uma condição comórbida na EoE em ambos os grupos etários; contudo, a relação entre EoE e asma ainda permanece pouco caracterizada, tanto mecanisticamente quanto clinicamente. EoE e asma costumam compartilhar várias condições comórbidas, tais como rinite alérgica e doença do refluxo gastroesofágico, e o manejo adequado dessas condições pode melhorar ou manter o controle de ambas as doenças. Assim como na asma, pacientes com EoE frequentemente apresentam elevações em marcadores séricos de atopía, incluindo níveis elevados de IgE, contagens periféricas de eosinófilos e citocinas relacionadas às células T helper 2. Acredita-se que a doença do refluxo gastroesofágico afete a asma por meio de microaspirações, hiperresponsividade das vias aéreas e aumento do tônus vagal, e a compreensão da relação entre refluxo gastroesofágico e EoE ainda está em evolução, mas parece ser bidirecional e interativa.





Em termos de tratamento, classes semelhantes de medicamentos têm sido utilizadas tanto na EoE quanto na asma, como por exemplo corticosteróides e dupilumabe. Em crianças e adultos, a remissão da EoE pode ser alcançada com a evitação de alimentos desencadeadores, além do uso de corticosteroides e terapias biológicas. O controle da asma é geralmente obtido com corticosteroides inalatórios, embora terapias biológicas estejam sendo progressivamente empregadas em subgrupos graves da doença. É necessário realizar estudos clínicos aprofundados para compreender melhor a relação entre asma, EoE e sua interação com outras doenças alérgicas. A identificação de mecanismos compartilhados pode levar ao desenvolvimento de novas estratégias diagnósticas e terapêuticas. A revisão a seguir examina a literatura existente sobre prevalência, comorbidades comuns, abordagens terapêuticas potenciais, e identifica lacunas no conhecimento e direções futuras⁴⁶.

Discussão

O termo “comorbidades” pode designar doenças que se desenvolvem concomitantemente; entretanto, seu uso predominante enfatiza a interação mútua entre as enfermidades. Diversos estudos retrospectivos de base populacional, por meio de dados administrativos de saúde, demonstraram que os pacientes asmáticos apresentam taxas significativamente mais elevadas de comorbidades – tanto de origem pulmonar quanto extrapulmonar – quando comparados aos indivíduos com asma leve ou moderada e à população geral. Essa prevalência aumentada é especialmente notável em subgrupos, como mulheres mais velhas, ex-tabagistas e pacientes dependentes de prednisona⁴⁷.

Além do impacto negativo na qualidade de vida, as comorbidades agravam os desfechos clínicos e elevam substancialmente o ônus socioeconômico da asma. Por exemplo, o Finnish Nationwide Allergy Barometer Survey indicou que o custo anual do manejo de pacientes com asma e multimorbidade é, em média, 28% superior ao observado em pacientes com asma isolada⁴⁸.

Recentemente, a asma passou a ser compreendida não como uma doença isolada, mas como uma síndrome de multimorbidade. Essa perspectiva é particularmente relevante na asma grave, que frequentemente se enquadra no espectro do endotipo T2-





alta, caracterizado pela predominância de uma resposta inflamatória mediada por citocinas IL-4, IL-5 e IL-13, produzidas por células T helper 2. Esse fenótipo pode ser identificado pelo aumento da fração exalada de óxido nítrico e pela elevação dos eosinófilos presentes no sangue ou no escarro. Estimativas recentes apontam que aproximadamente 83,8% dos pacientes com asma grave apresentam o padrão T2-alto⁴⁹.

A presença de comorbidades na asma é clinicamente relevante, pois cada condição adicional está associada a uma redução significativa na qualidade de vida e influencia diretamente os desfechos e o manejo terapêutico. No entanto, diferenciar entre uma comorbidade que contribuiativamente para a fisiopatologia da asma e uma condição coexistente que não exerce esse efeito pode representar um desafio para os clínicos. Independentemente disso, a identificação precisa e o tratamento adequado são fundamentais para o controle global da doença⁵⁰.

Em estudos internacionais, como o realizado com dados do Registro Internacional de Asma Grave de 22 países, foram identificadas 30 comorbidades em pacientes com asma grave, dos quais quase 70% apresentaram pelo menos uma comorbidade associada ao perfil do tipo 2. Nesse estudo, as comorbidades foram categorizadas em três grupos: (1) aquelas potencialmente relacionadas ao tipo 2; (2) as associadas ao uso de corticosteroides orais; e (3) aquelas que mimetizam ou agravam os sintomas da asma. Entre as comorbidades do tipo 2 – foco do presente trabalho –, destacam-se a rinite alérgica (49%), a rinossinusite crônica (46%), a polipose nasal (21%), o eczema ou a dermatite atópica (10%), a urticária (3,5%), a alergia alimentar (3,3%), a sensibilidade à aspirina (1,6%) e a esofagite eosinofílica (0,52%)⁴.

Deste modo, o conhecimento da existência das condições associadas a inflamação T2 fornece novas concepções sobre o manejo da asma e suas multimorbididades (Figura 2).



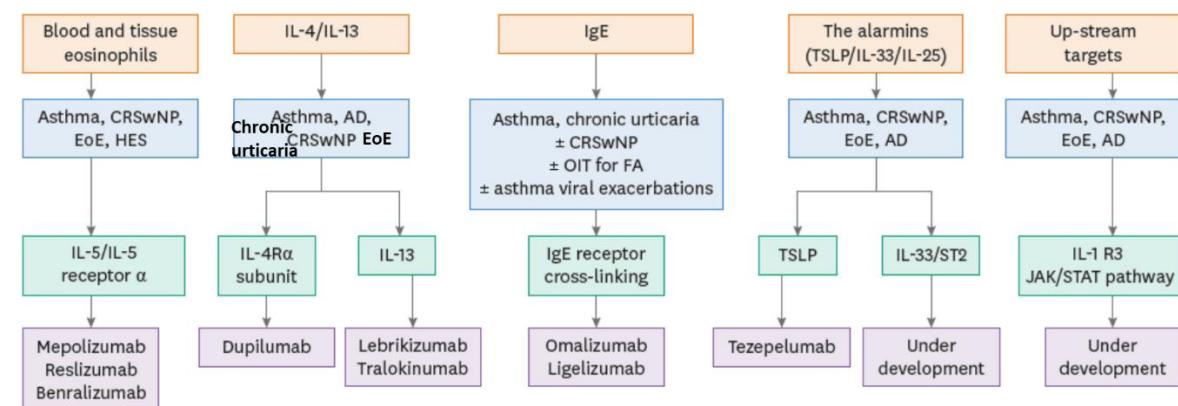


Figura 2. Sistematização do uso de biológicos baseada em multimorbidades. Modificado de Agache et al, 2020⁵¹. AD, atopic dermatitis; CRSwNP, chronic rhinosinusitis with nasal polyps; EoE, eosinophilic esophagitis; FA, food allergy; HES, hypereosinophilic syndrome; Ig, immunoglobulin; IL, interleukin; IL-4R α , interleukin-4 receptor α chain; JAK, Janus-activated kinase; OIT, oral immunotherapy; STAT, signal transducer and activator of transcription; TSLP, thymic stromal lymphopoietin.

Conclusão

As evidências corroboram a alta prevalência e o impacto significativo das comorbidades inflamatórias do tipo 2 em pacientes com asma grave. Essa realidade reforça a necessidade de uma abordagem integral no manejo da asma, que inclua a avaliação sistemática e o tratamento adequado tanto da doença quanto das condições associadas. O reconhecimento dos desafios impostos pelo fenótipo T2-alto é fundamental para otimizar o controle da asma, reduzir o ônus socioeconômico e melhorar a qualidade de vida dos pacientes. Ademais, a complexa inter-relação entre a asma e suas comorbidades demanda a integração de esforços clínicos e de pesquisa, com o objetivo de elucidar os mecanismos patogênicos envolvidos e embasar estratégias terapêuticas mais eficazes e personalizadas para essa população.

Referências

1. Global Initiative for Asthma (GINA). Global Strategy for Asthma Management and Prevention, 2024. Disponível em: <https://ginasthma.org>.
2. Ehteshami-Afshar S, Fitzgerald JM, Carlsten C, Tavakoli H, Rousseau R, Tan WC, et al. The impact of comorbidities on productivity loss in asthma patients. *Respir Res*. 2016;17(1):106.

3. Chen W, Lynd LD, FitzGerald JM, Marra CA, Balshaw R, To T, et al. Excess medical costs in patients with asthma and the role of comorbidity. *Eur Respir J.* 2016;48(6):1584–1592.
4. Scelo G, Torres-Duque CA, Maspero J, Tran TN, Murray R, Martin N, Menzies-Gow AN, et al. Analysis of comorbidities and multimorbidity in adult patients in the International Severe Asthma Registry. *Ann Allergy Asthma Immunol.* 2024 Jan;132(1):42-53.
5. Nadeau M, Boulay ME, Milot J, Lepage J, Bilodeau L, Maltais F, et al. Comparative prevalence of co-morbidities in smoking and non-smoking asthma patients with incomplete reversibility of airway obstruction, non-smoking asthma patients with complete reversibility of airway obstruction and COPD patients. *Respir Med.* 2017;125:82-88.
6. Kauppi P, Linna M, Jantunen J, Martikainen JE, Haahtela T, Pelkonen A, et al. Chronic comorbidities contribute to the burden and costs of persistent asthma. *Mediators Inflamm.* 2015;2015:819194.
7. Bisaccioni C, Aun MV, Cajuela E, Kalil J, Agondi RC, Giavina-Bianchi P. Comorbidities in severe asthma: frequency of rhinitis, nasal polyposis, gastroesophageal reflux disease, vocal cord dysfunction and bronchiectasis. *Clinics (S Paulo).* 2009;64(8):769–773.
8. Pulendran B, Artis D. New paradigms in type 2 immunity. *Science.* 2012 Jul 27;337(6093):431-435.
9. Hassoun D, Malard O, Barbarot S, Magnan A, Colas L. Type 2 immunity-driven diseases: Towards a multidisciplinary approach. *Clin Exp Allergy.* 2021 Dec;51(12):1538-1552.
10. Cruz ÁA, Bousquet J. Rhinitis Phenotypes Based on Multimorbidities. *J Allergy Clin Immunol Pract.* 2024 Jun;12(6):1487-1489.
11. Gaffin JM, Castro M, Bacharier LB, Fuhlbrigge AL. The Role of Comorbidities in Difficult-to-Control Asthma in Adults and Children. *J Allergy Clin Immunol Pract.* 2022 Feb;10(2):397-408.
12. Feng CH, Miller MD, Simon RA. The united allergic airway: connections between allergic rhinitis, asthma, and chronic sinusitis. *Am J Rhinol Allergy.* 2012;26:187-90.
13. Togias A, Gergen PJ, Hu JW, Babineau DC, Wood RA, Cohen RT, et al. Rhinitis in children and adolescents with asthma: ubiquitous, difficult to control, and associated with asthma outcomes. *J Allergy Clin Immunol.* 2019;143:1003-1011.e10.
14. Sole D, Kuschnir FC, Pastorino AC, et al. V Brazilian Consensus on Rhinitis -2024. *Braz J Otorhinolaryngol.* 2025 Jan-Feb;91(1):101500.
15. Corren J, Manning BE, Thompson SF, et al. Rhinitis therapy and the prevention of hospital care for asthma: a case-control study. *J Allergy Clin Immunol.* 2004;113:415–419.
16. Crystal-Peters J, Neslusan C, Crown WH, Torres A. Treating allergic rhinitis in patients with comorbid asthma: the risk of asthma-related hospitalizations and emergency department visits. *J Allergy Clin Immunol.* 2002;109:57–62.

17. Adams RJ, Fuhlbrigge AL, Finkelstein JA, Weiss ST. Intranasal steroids and the risk of emergency department visits for asthma. *J Allergy Clin Immunol.* 2002;109:636–642.
18. Maselli DJ, Sherratt J, Adams SG. Comorbidities and multimorbidity in asthma. *Curr Opin Pulm Med.* 2025 May 1;31(3):270-278.
19. Busse WW, Maspero JF, Lu Y, et al. Efficacy of dupilumab on clinical outcomes in patients with asthma and perennial allergic rhinitis. *Ann Allergy Asthma Immunol.* 2020;125:565–576.
20. Dortas SD Jr, Victoria de Oliveira Martins B, Chagas da Cruz F, Cardoso de Macêdo Cruz K, Silva Oliveira E, Elabras Filho J, et al. Assessing chronic rhinosinusitis with nasal polyps severity by JESREC algorithm. *2023;1:49–54.*
21. Speth MM, Liu DT, Besser G, Sedaghat AR. Chronic rhinosinusitis and asthma: epidemiology, pathophysiology, morbidity, treatment. *Curr Opin Otolaryngol Head Neck Surg.* 2025 Feb 1;33(1):1-6.
22. Diretriz brasileira para o uso dos biológicos em Rinossinusite Crônica com Pólipos Nasais - Atualização 2024. Disponível em: <https://aborlccf.org.br/wp-content/uploads/2024/03/Consenso-Imunobiologicos-2024.pdf>
23. Elahi S, Peters AT, Kato A, Stevens WW. Clinical and mechanistic advancements in aspirin exacerbated respiratory disease. *J Allergy Clin Immunol.* 2025 Mar 18:S0091-6749(25)00293-3.
24. Junior SDD, Pires GV. Asma induzida por Aspirina. *Rev Bras Alerg Imunopatol.* 2006;29(4):161-166.
25. Imam KH, Woessner KM. Nonsteroidal anti-inflammatory drug-exacerbated respiratory disease: diagnosis and current management. *Pol Arch Intern Med.* 2023 Sep 29;133(9):16544.
26. Oykhan P, Paramo FA, Bousquet J, Kennedy DW, Brignardello-Petersen R, Chu DK. Comparative efficacy and safety of monoclonal antibodies and aspirin desensitization for chronic rhinosinusitis with nasal polyposis: A systematic review and network meta-analysis. *J Allergy Clin Immunol.* 2022 Apr;149(4):1286-1295.
27. Agarwal R, Nath A, Aggarwal NA, Gupta D, Chakrabarti A. Aspergillus hypersensitivity and allergic bronchopulmonary aspergillosis in patients with acute severe asthma in a respiratory intensive care unit in North India. *Mycoses.* 2010;53:138-43.
28. Agarwal R, Sehgal IS, Muthu V, Denning DW, Chakrabarti A, Soundappan K, Garg M, et al. Revised ISHAM-ABPA working group clinical practice guidelines for diagnosing, classifying and treating allergic bronchopulmonary aspergillosis/mycoses. *Eur Respir J.* 2024 Apr 4;63(4):2400061.
29. Serpa FS, Wandalsen GF, Valle SOR, Machado AS, França AT, Cruz ÁA, et al. Aspergilose Broncopulmonar Alérgica (ABPA): guia da Associação Brasileira de Alergia e Imunologia para o diagnóstico e manejo. *Arq Asma Alerg Imunol.* 2024;8(3):189-212.
30. Yaneva M, Darlenski R. The link between atopic dermatitis and asthma-immunological imbalance and beyond. *Asthma Res Pract.* 2021 Dec 15;7(1):16.

31. Odhiambo JA, Williams HC, Clayton TO, Robertson CF, Asher MI; ISAAC Phase Three Study Group. Global variations in prevalence of eczema symptoms in children from ISAAC Phase Three. *J Allergy Clin Immunol.* 2009 Dec;124(6):1251-8.e23.
32. Paller AS, Spergel JM, Mina-Osorio P, Irvine AD. The atopic march and atopic multimorbidity: Many trajectories, many pathways. *J Allergy Clin Immunol.* 2019 Jan;143(1):46-55.
33. Marenholz I, Esparza-Gordillo J, Rüschendorf F, Bauerfeind A, Strachan DP, Spycher BD, et al. Meta-analysis identifies seven susceptibility loci involved in the atopic march. *Nat Commun.* 2015;6:8804.
34. Dharmage SC, Lowe AJ, Matheson MC, Burgess JA, Allen KJ, Abramson MJ. Atopic dermatitis and the atopic march revisited. *Allergy.* 2014;69(1):17-27.
35. van der Hulst AE, Klip H, Brand PL. Risk of developing asthma in young children with atopic eczema: a systematic review. *J Allergy Clin Immunol.* 2007 Sep;120(3):565-9.
36. de Boer GM, Tramper-Stranders GA, Houweling L, van Zelst CM, Pouw N, Verhoeven GT, et al. Adult but not childhood onset asthma is associated with the metabolic syndrome, independent from body mass index. *Respir Med.* 2021;188:106603.
37. Wan J, Wang S, Shin DB, Syed MN, Abuabara K, Lemeshow AR, et al. Incident Asthma, Asthma Exacerbations, and Asthma-Related Hospitalizations in Patients With Atopic Dermatitis. *J Allergy Clin Immunol Pract.* 2023 Nov 14;12(2):421-430.e1.
38. Dias GAC, Agondi RC, Brandão LS, Mansour E, Santos PFAM, Campinhos FL, et al. Atualização do Guia Prático da Associação Brasileira de Alergia e Imunologia para o Diagnóstico e Tratamento da Urticária baseado na diretriz internacional. *Arq Asma Alerg Imunol.* 2024;8(2):91-115.
39. Kolkhir P, Giménez-Arnau AM, Kulthan K, Peter J, Metz M, Maurer M. Urticaria. *Nat Rev Dis Primer.* 2022;8:61.
40. Du Y, Yang B, Yao W, Ge L, Fan Q, Wang H. Clinical and Immunological Features of Bronchial Asthma Comorbid Chronic Urticaria: A Retrospective Study. *Int Arch Allergy Immunol.* 2025;186(2):133-141.
41. Vadasz Z, Kessel A, Herskho AY, Maurer M, Toubi E. Seasonal Exacerbation of Asthma Is Frequently Associated with Recurrent Episodes of Acute Urticaria. *Int Arch Allergy Immunol.* 2016;169(4):263-6.
42. Oliveira LCL, Silva LR, Franco JM, Watanabe AS, Júnior ABP, Capelo A, et al. Atualização em Alergia Alimentar 2025: posicionamento conjunto da Associação Brasileira de Alergia e Imunologia e Sociedade Brasileira de Pediatria. *Arq Asma Alerg Imunol.* 2025;9(1):5-96.
43. Cunico D, Gianni G, Scavone S, Buono EV, Caffarelli C. The Relationship Between Asthma and Food Allergies in Children. *Children (Basel).* 2024 Oct 26;11(11):1295.
44. Pelletier de Chambure D, Fry S, Chenivesse C. Association between the presence of food allergy and asthma outcomes in allergic asthmatic adults: A case-control study. *J Allergy Clin Immunol Pract.* 2024 Jun;12(6):1652-1654.

45. Dellen ES, Muir AB, Katzka DA, Shah SC, Sauer BG, Aceves SS, Furuta GT, Gonsalves N, Hirano I. ACG Clinical Guideline: Diagnosis and Management of Eosinophilic Esophagitis. *Am J Gastroenterol.* 2025 Jan 1;120(1):31-59.
46. Durrani SR, Mukkada VA, Guilbert TW. Eosinophilic Esophagitis: an Important Comorbid Condition of Asthma? *Clin Rev Allergy Immunol.* 2018 Aug;55(1):56-64.
47. Cazzola M, Rogliani P, Ora J, Calzetta L, Matera MG. Asthma and comorbidities: recent advances. *Pol Arch Intern Med.* 2022 Apr 28;132(4):16250.
48. Jantunen J, Haahtela T, Salimäki J, Linna M, Mäkelä M, Pelkonen A, Kauppi P. Multimorbidity in Asthma, Allergic Conditions and COPD Increase Disease Severity, Drug Use and Costs: The Finnish Pharmacy Survey. *Int Arch Allergy Immunol.* 2019;179(4):273-280.
49. Wechsler ME, Scelo G, Larenas-Linnemann DES, Torres-Duque CA, Maspero J, Tran TN, et al. Association Between T2-related Comorbidities and Effectiveness of Biologics in Severe Asthma. *Am J Respir Crit Care Med.* 2024 Feb 1;209(3):262-272.
50. Louis R, Satia I, Ojanguren I, Schleich F, Bonini M, Tonia T, et al. European Respiratory Society guidelines for the diagnosis of asthma in adults. *Eur Respir J.* 2022 Sep 7;60(3):2101585.
51. Agache I, Cojanu C, Laculiceanu A, Rogozea L. Critical Points on the Use of Biologicals in Allergic Diseases and Asthma. *Allergy Asthma Immunol Res.* 2020 Jan;12(1):24-41.