

## Quando o eosinófilo está aumentado na Asma Grave: O que devemos estar atentos?

*What should we be aware when eosinophils are elevated in severe asthma?*

### Resumo



#### Nadja Polisseni Graça

Médica do Ambulatório de Asma Grave – UERJ; Coordenadora da Coreme IDT/UFRJ;

Coordenadora do Ambulatório de Doenças Intersticiais Pulmonares – UFRJ.

E-mail: nadjapolisseni@gmail.com

A asma grave fenótipo eosinofílico é uma apresentação bem conhecida e estudada, está associado à inflamação do tipo 2 (T2) e costuma se responder a terapias biológicas direcionadas. Entretanto, a presença de eosinofilia persistente superior a 1.000 células/ $\mu$ L exige investigação diagnóstica, uma vez que diversas doenças sistêmicas podem mimetizar ou coexistir com a asma. Este capítulo revisa os mecanismos de ativação eosinofílica pelas vias T2 e não-T2, destaca a influência dos corticosteroides na interpretação da eosinofilia e descreve uma abordagem sistematizada para avaliação diagnóstica. São discutidos os principais diagnósticos diferenciais, incluindo granulomatose eosinofílica com poliangite (GEPA), aspergilose broncopulmonar alérgica (ABPA) e síndrome hipereosinofílica entre outros. A integração de anamnese dirigida, exame físico detalhado e exames complementares laboratoriais e de imagem é fundamental para identificação precoce dessas condições. O reconhecimento adequado da eosinofilia no contexto da asma grave impacta diretamente no manejo clínico e na escolha terapêutica.

**Palavras chave:** Asma eosinofílica; Granulomatose eosinofílica com poliangeite; Aspergilose broncopulmonar alérgica.

### Abstract

Severe asthma with an eosinophilic phenotype is a well-recognized presentation, associated with type 2 (T2) inflammation, and is typically responsive to targeted biologic therapies. However, the presence of persistent eosinophilia greater than 1,000 cells/ $\mu$ L necessitates diagnostic investigation, as various systemic diseases can mimic or coexist with asthma. This chapter reviews the mechanisms of eosinophilic activation through T2 and non-T2 pathways, highlights the impact of corticosteroids on the interpretation of eosinophilia, and describes a systematic approach for diagnostic evaluation. Key differential diagnoses discussed include eosinophilic granulomatosis with polyangiitis (EGPA), allergic bronchopulmonary aspergillosis (ABPA), and hypereosinophilic syndrome, among others. Integrating medical history, thorough physical examination, and complementary laboratory and imaging studies is critical for the early identification of these conditions. Proper recognition of eosinophilia in the



context of severe asthma directly influences clinical management and therapeutic decision-making.

**Keywords:** Eosinophilic Asthma; Eosinophilic granulomatosis with polyangiitis; Allergic Bronchopulmonary Aspergillosis.





## Introdução

A asma grave é uma doença heterogênea cuja abordagem terapêutica tem sido refinada com base na identificação de biomarcadores inflamatórios, como os eosinófilos periféricos, fundamentais na avaliação desses pacientes, especialmente para a definição de endótipos [1].

O endótipo eosinofílico, frequentemente associado à inflamação do tipo 2 (T2), possui implicações terapêuticas importantes, sendo marcador de resposta a tratamentos com imunobiológicos como anti-IL-5, anti-IL-5R e anti-IL-4R $\alpha$  [2]. No entanto, a presença de eosinofilia no contexto da asma grave não deve ser analisada isoladamente. Quando os níveis séricos de eosinófilos ultrapassam 1.000 células/ $\mu$ L de forma persistente, é fundamental ampliar a investigação clínica, considerando que diversas doenças sistêmicas podem cursar com eosinofilia periférica [3]. Uma abordagem sistemática, integrando achados clínicos, laboratoriais e de imagem, torna-se essencial para o esclarecimento diagnóstico [4].

## Entendendo os eosinófilos

Os eosinófilos são leucócitos granulócitos com papel relevante na imunidade inata e adaptativa. Eles são altamente sensíveis ao uso de corticosteroides sistêmicos e desempenham papel central na defesa contra parasitas, estando implicados na patogênese de doenças alérgicas, inflamatórias e autoimunes, não apenas através da via inflamatória T2, mas também por vias não T2 [5,6].

### *Ativação eosinofílica na via T2*

Na asma com endótipo T2, os eosinófilos são recrutados e ativados principalmente pelas interleucinas IL-4, IL-5 e IL-13, promovendo liberação de eosinófilos pela medula óssea e migração tecidual mediada por quimiocinas [7]. Essa via é ativada na asma grave e em outras manifestações alérgicas e de infecção parasitária, assim como em algumas doenças sistêmicas em conjunto com outras vias inflamatórias [1].





### ***Vias alternativas de ativação eosinofílica (não-T2)***

Apesar da predominância da via T2, os eosinófilos também podem ser ativados por mecanismos independentes dessa via inflamatória, como quimiocinas CCL5 produzidas em resposta a estímulos infecciosos e inflamatórios inespecíficos, citocinas pró-inflamatórias como TNF- $\alpha$  e IL-1 $\beta$ , comuns em estados inflamatórios sistêmicos e reações de hipersensibilidade a drogas, e receptores Toll-like (TLRs) que reconhecem padrões moleculares associados a patógenos, resultando em ativação direta dessas células [8]. Essas vias alternativas explicam a presença de eosinofilia em condições inflamatórias e infecciosas não alérgicas, que podem coexistir ou simular um quadro de asma eosinofílica.

### ***Influência dos corticosteroides na contagem de eosinófilos séricos***

Os eosinófilos são altamente sensíveis à ação dos corticosteroides sistêmicos, que induzem apoptose e inibem a liberação medular, levando à rápida redução dos níveis séricos, mesmo após uso por curto período [9]. Por esse motivo, na interpretação da eosinofilia periférica em pacientes com asma grave, deve-se sempre considerar o uso recente ou contínuo de corticosteroides, seja por prescrição médica ou automedicação, o que é comum nesse grupo. A dosagem dos níveis séricos de eosinófilos deve ser realizada 5 a 7 dias após a suspensão do corticosteroide sistêmico, ou sob a menor dose possível, para uma avaliação mais acurada [10].

### ***Implicação clínica***

O entendimento das diferentes vias de ativação de eosinófilos e da influência farmacológica dos corticosteroides é essencial para interpretar corretamente os valores dos eosinófilos e reconhecer que pode haver causas alternativas ou concomitantes de eosinofilia em pacientes com asma grave [4,11].

### **Acompanhamento de pacientes portadores de asma grave eosinofílica**

A asma grave com endótipo eosinofílico é uma apresentação bem conhecida e estudada, representando uma fração de pacientes com formas mais graves da doença, mas também com boa chance de resposta às terapias direcionadas à inflamação T2 [1,2].





Contudo, quando se observam níveis séricos de eosinófilos maiores que 1.000 células/ $\mu$ L de forma persistente, é fundamental considerar a possibilidade de diagnósticos diferenciais ou complicações associadas à asma. Esses pacientes devem seguir uma abordagem sistematizada com o intuito de excluir as principais doenças que ocorrem nesse contexto clínico [3,4,12]:

- Granulomatose eosinofílica com poliangite (GEPA)
- Aspergilose broncopulmonar alérgica (ABPA)
- Síndrome hipereosinofílica (SHE)
- Doenças linfoproliferativas eosinofílicas

Além disso, existem causas de eosinofilia que podem coexistir com a asma e que devem ser ativamente excluídas, como parasitoses, reações a drogas e neoplasias hematológicas ou sólidas (eosinofilia paraneoplásica) [13].

### ***Avaliação Diagnóstica Sistêmática***

A investigação deve ser iniciada com uma anamnese direcionada e um exame físico minucioso, com atenção especial a sinais de acometimento sistêmico, tais como:

- Febre e sintomas constitucionais (fadiga, perda ponderal)
- Neuropatia periférica
- Lesões cutâneas sugestivas de vasculite
- Queixas gastrointestinais (diarreia, dor abdominal)
- Sinais de disfunção cardíaca [12,14]

### ***Exames Complementares***

A segunda etapa da abordagem envolve a solicitação de exames laboratoriais e de imagem, conforme o quadro clínico:

#### **Exames laboratoriais iniciais:**

- ANCA e anti-MPO: na suspeita de GEPA
- IgE total e IgE/IgG para *Aspergillus* spp: fundamentais na investigação de ABPA
- Tryptase sérica e vitamina B12: podem sugerir mastocitose ou HES mieloproliferativo
- BNP: marcador de disfunção cardíaca





- Parasitológico de fezes, cultura de escarro, anti-HIV, hemograma completo e marcadores inflamatórios [12]

#### ***Exames de imagem***

- Tomografia computadorizada de tórax:
- Bronquiectasias centrais e plug mucoso → sugerem ABPA
- Infiltrados migratórios, opacidades em vidro fosco → sugerem GEPA
- Ecocardiograma transtorácico
- Avalia disfunção cardíaca ou cardiomiopatia eosinofílica, possível em GEPA ou SHE [14]

#### ***Exames adicionais conforme manifestações clínicas***

- Eletroneuromiografia: se suspeita de neuropatia periférica (frequente em GEPA)
- Biópsia de lesão cutânea: se lesões purpúricas, pápulas ou úlceras que sugeram vasculite cutânea
- Colonoscopia com biópsia: se sintomas intestinais ou suspeita de colite eosinofílica
- Endoscopia digestiva alta / TC de abdome: em casos de sintomas gastrointestinais relevantes

#### ***Avaliação Hematológica***

A avaliação com hematologia especializada é essencial, sobretudo na diferenciação entre GEPA e formas variantes da SHE, uma vez que ambas podem apresentar características clínicas e laboratoriais sobrepostas. A investigação de clonalidade, rearranjos genéticos e mielograma pode ser necessária [12,13].

#### **Conclusão**

A asma grave com perfil eosinofílico é uma entidade clínica bem definida e altamente responsiva às terapias direcionadas à inflamação T2. No entanto, a presença de eosinofilia persistente com valores superiores a 1.000 células/ $\mu$ L deve ser





interpretada com cautela, pois pode indicar doenças sistêmicas que mimetizam ou coexistem com a asma.

O reconhecimento precoce dessas condições exige uma abordagem sistematizada, combinando anamnese detalhada, exame físico dirigido e exames complementares laboratoriais e de imagem. Diagnósticos diferenciais como GEPA, ABPA, síndrome hipereosinofílica e doenças linfoproliferativas devem ser considerados, assim como causas secundárias de eosinofilia, como infecções parasitárias, reações medicamentosas e neoplasias.

## Referências

1. Global Initiative for Asthma (GINA). Global Strategy for Asthma Management and Prevention, 2025. Available from: <https://ginasthma.org>
2. Ortega HG, Liu MC, Pavord ID, et al. Mepolizumab treatment in patients with severe eosinophilic asthma. *N Engl J Med.* 2014;371(13):1198–1207.
3. Gleich GJ, Leiferman KM. The hypereosinophilic syndromes: current concepts and treatments. *Br J Haematol.* 2009;145(3):271–285.
4. Klion AD. How I treat hypereosinophilic syndromes. *Blood.* 2015;126(9):1069–1077.
5. Rothenberg ME, Hogan SP. The eosinophil. *Annu Rev Immunol.* 2006;24:147–174.
6. Fulkerson PC, Rothenberg ME. Targeting eosinophils in allergy, inflammation and beyond. *Nat Rev Drug Discov.* 2013;12(2):117–129.
7. Barnes PJ. Pathophysiology of allergic inflammation. *Immunol Rev.* 2011;242(1):31–50.
8. Bochner BS, Gleich GJ. What targeting eosinophils has taught us about their role in diseases. *J Allergy Clin Immunol.* 2010;126(1):16–25.
9. Bousquet J, Jeffery PK, Busse WW, et al. Asthma: from bronchoconstriction to airway inflammation and remodeling. *Am J Respir Crit Care Med.* 2000;161(5):1720–1745.
10. Wagener AH, de Nijs SB, Lutter R, et al. External validation of blood eosinophils, FENO and serum periostin as surrogates for sputum eosinophils in asthma. *Thorax.* 2015;70(2):115–120.
11. Cottin V, Cordier JF. Eosinophilic lung diseases. *Immunol Allergy Clin North Am.* 2012;32(4):557–586.
12. Ogbogu PU, Bochner BS, Butterfield JH, et al. Hypereosinophilic syndrome: a multicenter, retrospective analysis of clinical characteristics and response to therapy. *J Allergy Clin Immunol.* 2009;124(6):1319–1325.e3.



13. Valent P, Klion AD, Horny HP, et al. Contemporary consensus proposal on criteria and classification of eosinophilic disorders and related syndromes. *J Allergy Clin Immunol.* 2012;130(3):607–612.
14. Pineton de Chambrun M, Lhote R, Mounthon L, et al. Eosinophilic myocarditis in hypereosinophilic syndromes: new insights and therapeutic perspectives. *Autoimmun Rev.* 2017;16(8):792–800.