

# Imunoterapia específica e controlo da asma

## *Specific immunotherapy and asthma control*

Data de receção / Received in: 15/08/2011

Data de aceitação / Accepted for publication in: 01/10/2011

Rev Port Imunoalergologia 2012; 20 (2): 109-120

Amélia Spínola Santos<sup>1</sup>, Manuel Branco Ferreira<sup>1,2</sup>, Manuel Pereira Barbosa<sup>1,2</sup>

<sup>1</sup> Serviço de Imunoalergologia, Hospital de Santa Maria, Centro Hospitalar Lisboa Norte

<sup>2</sup> Faculdade de Medicina, Universidade de Lisboa

Nota: Prémio SPAIC – Bioportugal / ALK-Abelló 2011 (1.º Prémio)

### RESUMO

**Fundamentos:** A imunoterapia específica (ITE) associa-se a uma modulação imunológica, podendo permitir, nos asmáticos alérgicos, melhorias clínicas progressivas e mantidas. **Objectivo:** Avaliar os efeitos da ITE na manutenção do controlo da asma. **Material e métodos:** Em Março/2007 foi preenchido, na presença do alergologista assistente, um questionário clínico e o *Asthma Control Test* (ACT) por 252 doentes asmáticos, já seguidos em consulta hospitalar de Alergologia. Em Março/2010 enviámos pelo correio aos 252 doentes um novo questionário clínico e o ACT, comparando-se as respostas entre os doentes tratados com ITE+farmacoterapia e os que receberam apenas farmacoterapia. **Resultados:** Obtivemos 96 respostas, 29 das quais de asmáticos que tinham recebido pelo menos quatro anos de ITE e 67 sem ITE. Os dois grupos de doentes apresentavam em 2010 uma média de pontuações ACT ligeiramente inferior a 2007 (22,2 versus 22,7 no grupo sob ITE e 20,9 versus 21,2 no grupo sem ITE), mas sem diferenças significativas. Contudo, em 2010, apenas 30% dos doentes que receberam ITE referiram utilizar corticoterapia inalada diária, contra 62% do grupo sem ITE ( $p < 0,01$ ). De forma semelhante, a utilização de corticosteróides sistémicos não ocorreu em nenhum doente do grupo ITE, contra 17% do grupo sem ITE ( $p = 0,03$ ). No grupo ITE também se registou um menor número de idas ao serviço de urgência (1,5 vs. 3,2;  $p = 0,02$ ) e uma menor frequência de diabetes auto-reportada (0 vs. 10%;  $p = 0,03$ ). Apesar de haver um bom nível de controlo da asma em ambos os grupos, salienta-se que cerca de 30% dos doentes dos dois grupos refere algumas limitações à sua vida diária por causa da asma. **Conclusões:** A maior parte dos doentes sob seguimento especializado mantém, em três anos, bons níveis de controlo da asma. No grupo sob ITE há melhorias adicionais de outros parâmetros, reflectindo a relevante acção imunomoduladora da ITE.

**Palavras-chave:** Asma, controlo, imunoterapia específica, questionário ACT.

## ABSTRACT

**Background:** Specific immunotherapy (SIT) is associated with immunological modulation, therefore being able to induce, in allergic asthmatic patients, progressive and sustained clinical improvements. **Objective:** Assess SIT efficacy in maintaining asthma control. **Material and methods:** In March/2007 a clinical questionnaire and the Asthma Control Test (ACT) were fulfilled by 252 asthmatic patients, during their hospital appointment and in the presence of their allergologist. In March/2010 we sent by mail, to the same patients, the ACT and one other clinical questionnaire. We compared their answers and ACT scores between 2007 and 2010 and between patients that had received SIT and those who hadn't. **Results:** We obtained 96 answers, 29 from asthmatics who had received at least 4 years of SIT and 67 from non SIT-treated asthmatics. Both groups of patients presented in 2010 a mean ACT score slightly lower than in 2007 (22.2 vs. 22.7 in SIT-treated and 20.9 vs. 21.2 in non SIT-treated) but without significant differences. However, in 2010 only 30% of SIT-treated patients were using daily inhaled steroids versus 62% of the non SIT-treated patients ( $p<0.01$ ). Conversely, systemic steroids were used in 17% of the non SIT-treated patients and in 0% of the SIT-treated ( $p=0.03$ ). SIT-treated patients had also lesser recourse to Emergency Room (1.5 vs. 3.2;  $p=0.02$ ) and a lesser prevalence of self-reported diabetes (0 vs. 10%;  $p=0.03$ ). Although asthma control was generally good, we highlight the fact that around 30% of patients in both groups state some limitations to their daily lives due to their asthma. **Conclusions:** Most patients under specialized allergologic follow-up maintain, in 3 years, good levels of asthma control. In the SIT-treated patients we observed additional improvements in other parameters, reflecting relevant immune modulating actions of SIT.

**Key-words:** ACT questionnaire, asthma, control, specific immunotherapy.

## INTRODUÇÃO

**A** asma brônquica continua a ser um problema de saúde pública devido à sua significativa prevalência e também ao custo da doença asmática, particularmente das formas não controladas, que representam um fardo acrescido para os sistemas de saúde nacionais<sup>1</sup>, exigindo-se abordagens que permitam reduzir os significativos custos directos e indirectos associados a esta patologia. É ainda de realçar que, apesar da disponibilidade terapêutica de vários fármacos muito eficazes no controlo da asma, uma proporção muito elevada (cerca de 50 a 60%) de doentes asmáticos da comunidade apresentam asma não controlada, em diferentes tipos de avaliação e em vários países<sup>2,3</sup>, sendo reconhecido que um mau controlo se associa a um risco muito superior de crises graves com necessidade de recurso ao serviço de urgência (SU) ou a internamento<sup>4,5</sup>. A optimização da terapêutica

farmacológica permite, em muitos casos, a obtenção de uma percentagem superior de doentes controlados, como provam os resultados obtidos em Portugal com os testes de controlo da asma em doentes de consultas hospitalares de especialidade<sup>6,7</sup> quando comparados com os resultados desses mesmos testes obtidos numa população geral de doentes asmáticos da comunidade<sup>8</sup>. Estes resultados são semelhantes aos de outros estudos internacionais<sup>9-11</sup> que apontam para um melhor controlo dos doentes quando seguidos por especialistas, muitas vezes devido a uma terapêutica anti-inflamatória mais agressiva e iniciada mais precocemente. No entanto, a baixa adesão terapêutica, em particular relativamente à corticoterapia inalada, bem como os problemas associados a um correcto uso dos dispositivos inalatórios, tornam importante a implementação de outras alternativas terapêuticas para a asma alérgica, nas quais se enquadram as medidas de evicção alérgica e a imunoterapia específica (ITE) que possam

complementar e/ou substituir a farmacoterapia, sempre com o objectivo de maximizar o controlo efectivo da asma. Adicionalmente, há cada vez mais evidências que a corticoterapia não afecta a história natural da asma<sup>12-14</sup>, ao contrário da imunoterapia específica, que constitui uma opção terapêutica que tenta modificar a resposta imunológica do organismo e cujos efeitos benéficos se podem manter mesmo para além do seu final<sup>15-17</sup>.

A ITE é uma modalidade terapêutica com capacidade de modificar a imunoreactividade individual específica relativamente ao ou aos alérgenos indutores de asma e/ou rinite. Na asma, a eficácia da ITE tem sido amplamente demonstrada em ensaios clínicos e meta-análises<sup>15-17</sup>; também se tem demonstrado haver uma acção adicional da ITE em relação à corticoterapia inalada<sup>18</sup>, justificando-se amplamente a prática clínica de associar medidas de evicção alérgica, farmacoterapia e ITE nos doentes com asma e/ou rinite alérgicas.

Assim, foi objectivo do presente trabalho avaliar até que ponto é que doentes asmáticos que tivessem efectuado um mínimo de quatro anos consecutivos de imunoterapia específica, para além da terapêutica farmacológica decidida pelo alergologista assistente, apresentavam alguma vantagem em termos de manutenção do grau de controlo ou em termos de redução dos fármacos utilizados no tratamento da sua asma, nomeadamente em relação ao uso de corticosteróides inalados. Como objectivos secundários pretendemos avaliar se os doentes que tinham recebido ITE tinham menor recurso ao SU por causa da asma, menor utilização de corticoterapia sistémica e menor aparecimento de eventuais comorbilidades, como aumento de peso, hipertensão arterial ou diabetes.

## MATERIAL E MÉTODOS

Os resultados de 2007 foram obtidos a partir de um questionário descrito anteriormente<sup>6</sup>. Em 2010 foram enviados pelo correio, para todos os 252 doentes asmáticos que tinham participado no estudo de 2007, um novo

questionário clínico (Anexo I) e o questionário *Asthma Control Test* (ACT<sup>®</sup>). O questionário clínico abordava os seguintes aspectos: idas a um SU ou internamentos hospitalares por asma, absentismo laboral, limitações às actividades diárias, tratamento diário para a asma, nomeadamente utilização de corticoterapia inalada, necessidade de terapêutica de alívio (SOS), nomeadamente utilização de corticoterapia sistémica, peso actual, presença actual de hipertensão arterial ou de diabetes e necessidade de efectuar terapêutica para essas patologias.

Relativamente ao peso, questionário ACT e nas questões relativas à terapêutica da asma, foram comparadas as respostas de 2007 e 2010 entre os doentes que estavam medicados com ITE e os que não receberam tal tratamento.

## Análise estatística

Para a descrição das variáveis contínuas utilizámos as medidas de estatística descritiva: média, desvio-padrão, mediana e intervalo de confiança a 95%. Para as variáveis categóricas descrevemos as frequências e/ou percentagens respectivas.

Para a comparação entre variáveis categóricas e variáveis numéricas utilizámos os testes de Mann-Whitney na comparação com a pontuação global do ACT e com a idade (atendendo à não normalidade da sua distribuição) e o *t* de Student para a comparação com as variáveis numéricas IMC.

Para a comparação, nos mesmos doentes da evolução entre 2007 e 2010 dos valores das variáveis numéricas, utilizou-se o teste *t* de Student emparelhado.

Para a comparação entre proporções utilizou-se o teste do qui-quadrado ( $\chi^2$ ).

Foi considerado significativo um valor de  $p < 0,05$ .

## RESULTADOS

No presente estudo, obtivemos inquéritos validamente preenchidos de 96 doentes, o que representa uma taxa de resposta de 38% em relação aos 252 inquéritos en-

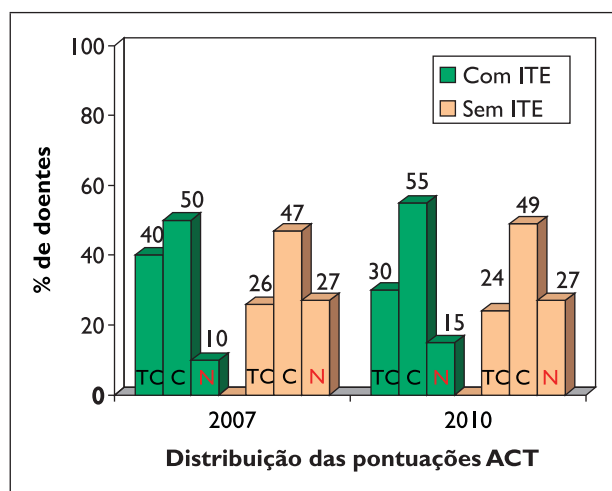
**Quadro 1.** Dados demográficos das duas populações de asmáticos

	252 asmáticos em 2007 (referência 6)		96 asmáticos em 2010 (este estudo)	
	Fármacos + ITE (n=59)	Fármacos (n=193)	Fármacos + ITE (n=29)	Fármacos (n=67)
% de mulheres	56	63	75	67
% de atópicos	100	75	100	74
Média (DP) de idades em 2007 (anos)	33 (13,6)	43 (18,7)	34 (13,0)	47 (16,7)
% PEF <60% em 2007	2	16	3	15
% PEF <80% em 2007	29	45	31	46
% global sob ITE	23,6		30,2	

DP – desvio-padrão; PEF – débito expiratório máximo instantâneo; ITE – imunoterapia específica

viados. Cerca de 30,2% (29 doentes) dos que responderam tinham efectuado pelo menos quatro anos de ITE, o que representa uma proporção ligeiramente superior em relação ao inquérito de 2007, em que apenas 23,6% dos doentes estavam sob ITE. Os restantes 67 doentes não tinham sido submetidos a ITE. A avaliação demográfica da população de doentes entrevistados em 2007 e 2010 encontra-se representada no Quadro 1, não se registando diferenças significativas entre a amostra populacional de doentes asmáticos de 2010 e a de 2007. Contudo, há a referir uma idade média significativamente inferior nos asmáticos que tinham sido submetidos a ITE, tal como já se havia verificado no estudo de 2007<sup>6</sup>.

A avaliação comparativa das pontuações obtidas nos questionários ACT entre 2007 e 2010 encontra-se indicada na Figura 1 e no Quadro 2. Em ambos os grupos existe uma pequena diminuição dos valores médios do ACT (-0,28 no grupo sem ITE e -0,55 no grupo com ITE), sem qualquer diferença estatisticamente significativa na variação observada na população global ou em qualquer dos dois grupos. Verifica-se que a média das pontuações do ACT dos doentes sob ITE são superiores às dos doentes apenas sob farmacoterapia, em ambas as avaliações (22,7 vs. 21,2 em 2007 e 22,2 vs. 20,9 em 2010); contudo, essas diferen-



TC – controlo total (ACT=25); C – controlo (ACT entre 20 e 24); N – não controlo (ACT < 20); ACT – Asthma Control Test; ITE – imunoterapia específica

**Figura 1.** Pontuações do ACT em 2007 e 2010 (67 doentes sem ITE e 29 doentes com ITE)

ças não são estatisticamente significativas. No Quadro 3 estão representadas as percentagens de doentes em cada grupo que mantiveram ou mudaram de classe do ACT, de entre as três classificações possíveis. Verifica-se que, em ambos os grupos e na maioria dos casos, essa classificação

**Quadro 2.** Descrição das pontuações do ACT nos doentes tratados com e sem ITE

	67 asmáticos com farmacoterapia		29 asmáticos com farmacoterapia + ITE	
	2007	2010	2007	2010
<b>Média</b>	21,2	20,9	22,7	22,2
<b>Desvio-padrão</b>	4,2	4,3	3,2	3,6
<b>Mediana</b>	23	23	23	24
<b>Intervalo de confiança a 95%</b>	20,1 a 22,3	19,8 a 22,0	21,3 a 24,1	20,7 a 23,6

ACT – *Asthma Control Test*; ITE – imunoterapia específica

**Quadro 3.** Variações entre 2007 e 2010 nas classificações de controlo (segundo o ACT) nos doentes tratados com e sem ITE

67 asmáticos (farmacoterapia, sem ITE)				29 doentes (farmacoterapia + ITE)			
2010 \ 2007	%ACT 25 (n=17)	%ACT 20-24 (n=32)	%ACT <20 (n=18)	2010 \ 2007	%ACT 25 (n=11)	%ACT 20-24 (n=14)	%ACT <20 (n=4)
%ACT 25 (n=18)	67	28	5	%ACT 25 (n=12)	58	42	0
%ACT 20-24 (n=30)	17	63	20	%ACT 20-24 (n=14)	28	58	14
%ACT <20 (n=19)	0	42	58	%ACT <20 (n=3)	0	33	67

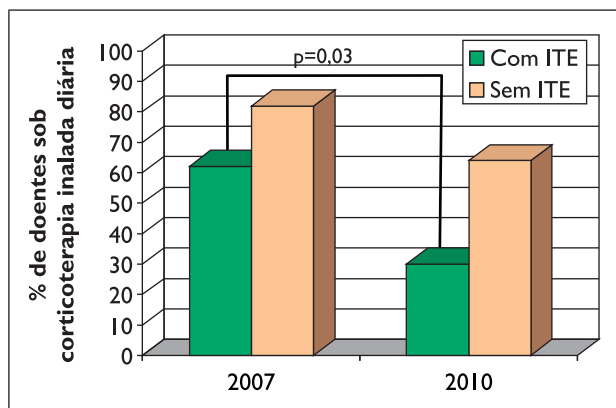
ACT – *Asthma Control Test*; ITE – imunoterapia específica

é bastante mantida nos dois pontos temporais de avaliação, separados por um intervalo de três anos. Se analisarmos o número dos doentes que passaram de controlados (ACT $\geq$ 20) a não controlados (ACT<20), essa percentagem é inferior a 15% em cada um dos grupos e é compensada por um número sensivelmente semelhante de doentes que em 2007 não estavam controlados e que passaram a estar controlados em 2010.

Relativamente à utilização diária de corticosteróides inalados, verifica-se que em 2007 já existiam diferenças estatisticamente significativas a favor de uma menor utilização destes fármacos no grupo que também recebia ITE (62% vs. 81%;  $p<0,01$ ). Em 2010, essas diferenças tornam-

-se mais acentuadas (30 vs. 64%;  $p<0,01$ ), sendo apenas no grupo ITE que a redução da percentagem de doentes a efectuar corticoterapia inalada entre 2007 e 2010 é estatisticamente significativa ( $p=0,03$  no grupo ITE vs.  $p>0,05$  no grupo sem ITE) (Figura 2).

Em relação aos *end-points* secundários (Quadro 4) verificou-se que, ao longo dos anos de 2007 a 2010, 10% dos doentes do grupo ITE e 20,6% dos doentes sem ITE tinham recorrido alguma vez ao SU por causa da sua asma, representando uma diferença não significativa ( $p>0,05$ ). No entanto, quando se avaliou o número de idas ao SU verificou-se que os doentes do grupo ITE que recorreram ao SU fizeram-no em média 1,5 vezes nesses três anos, significa-



**Figura 2.** Doentes sob corticoterapia inalada diária nos dois grupos, em 2007 e 2010 (67 doentes sem imunoterapia (ITE) e 29 doentes com ITE)

tivamente menos do que as 3,16 vezes nos doentes não medicados com ITE ( $p=0,02$ ). Apenas um doente (do grupo sem ITE) necessitou de internamento neste período.

O absentismo laboral foi referido por cerca de 10% de doentes do grupo ITE e por 7% do grupo sem ITE, nova-

mente sem qualquer diferença estatisticamente significativa ( $p>0,05$ ). Já a presença de limitações à vida diária foi referida, respectivamente, por 30 e 32% dos doentes dos grupos com e sem ITE, sem diferenças significativas ( $p>0,05$ ).

A utilização de medicação inalada de SOS no último ano é baixa em ambos os grupos, sendo um pouco mais baixa no grupo que recebeu ITE mas sem diferenças significativas: cerca de metade dos doentes de ambos os grupos afirma não ter efectuado qualquer medicação de SOS no último ano e apenas 6 a 7% dos doentes de cada um dos grupos refere ter efectuado, no último ano, terapêutica de SOS mais do que uma vez por semana.

No entanto, quanto à questão relativa ao uso de corticosteróides sistémicos nos dois últimos anos (por via injectável ou em comprimidos), verifica-se que os doentes que receberam ITE efectuaram significativamente menos este tipo de terapêutica (0% vs. 17%;  $p=0,03$ ).

É ainda interessante referir que 10% dos doentes asmáticos sem ITE referiram ter diabetes e metade deles

**Quadro 4.** End-points secundários no período 2007-2010

	Sem ITE	Com ITE	p
Recurso ao SU por causa da asma (% de doentes)	21%	10%	0,11
Número médio de recursos ao SU (dos doentes que necessitaram de recorrer ao SU)	3,2	1,5	0,02
Internamentos (n)	1	0	0,16
Absentismo laboral (% de doentes)	7%	10%	0,35
Limitações à vida diária (% de doentes)	32%	30%	0,41
Uso de medicação inalada SOS no último ano (% de doentes)	52%	45%	0,37
Uso no último ano de medicação SOS > 1x/mês (% de doentes)	6%	7%	0,33
Uso de corticosteróides sistémicos nos dois últimos anos (% de doentes)	17%	0%	0,03
Aumento percentual dos valores médios do peso corporal (comparação entre 2007 e 2010)	+3,9%	+3,2%	0,31
Presença auto-reportada de diabetes (% de doentes)	10%	0%	0,03
Presença auto-reportada de HTA (% de doentes)	32%	26%	0,29
Medicação diária para controlo da HTA (% de doentes)	30%	21%	0,23

ITE – imunoterapia específica; SU – serviço de urgência; HTA – hipertensão arterial

efectuavam diariamente terapêutica específica para essa condição. Nenhum dos doentes que tinha recebido ITE afirmou ter diabetes, o que representa uma diferença significativa em relação aos 10% do grupo de asmáticos tratado apenas com farmacoterapia ( $p=0,03$ ). Em relação à presença de valores elevados de tensão arterial, cerca de 32% dos doentes asmáticos que não receberam ITE referiram a sua presença, 95% dos quais efectuando terapêutica anti-hipertensora diariamente. Nos doentes do grupo que tinha recebido ITE, cerca de 26% referiram valores elevados de tensão arterial e 80% efectuavam terapêutica para essa condição. Contudo, estas diferenças não se revelaram estatisticamente significativas ( $p>0,05$ ).

Relativamente à evolução dos valores do peso corporal verifica-se que, em ambos os grupos, houve um aumento dos valores médios do peso, da ordem dos 3 a 4% nos três anos. No grupo sem ITE verificou-se uma evolução do peso médio de 71,6 para 74,4 kg (+3,9%): 30% mantiveram o peso inicial  $\pm 1$  kg, 30% reduziram e 40% aumentaram os valores do seu peso. No grupo que recebeu ITE verificou-se uma evolução do peso médio de 65,2 para 67,3 kg (+3,2%): 21% dos doentes que receberam ITE mantiveram o seu peso inicial  $\pm 1$  kg, 34% reduziram e 45% aumentaram os valores do seu peso.

Verifica-se que, quer em 2007 quer em 2010, os valores de peso dos doentes que receberam ITE foram em média inferiores aos dos doentes sem ITE, embora sem se registarem quaisquer diferenças estatisticamente significativas ( $p>0,05$ ).

## DISCUSSÃO

No presente trabalho, relativo a uma amostra de doentes asmáticos seguidos em consulta hospitalar de Imunoalergologia, observámos que após três anos há, em regra e independentemente de os doentes terem sido ou não tratados com ITE associada a farmacoterapia, uma manutenção dos níveis de controlo da asma atingidos anteriormente, traduzindo-se no facto de haver apenas uma varia-

ção mínima da média das pontuações do ACT de cada grupo e pelo facto de a maioria dos doentes de ambos os grupos permanecer no mesmo nível de controlo e haver uma percentagem semelhante de doentes que diminuem ou aumentam o seu nível de controlo (Quadro 2). No entanto, no grupo que recebeu ITE, não só a pontuação do ACT apresenta valores ligeiramente superiores, como também se verifica que há significativamente mais doentes que já não estão sob corticoterapia inalada diária, em comparação com o grupo tratado apenas com terapêutica farmacológica.

Em 2007 as pontuações do ACT já eram superiores no grupo que, nessa data, estava sob ITE há pelo menos um ano, sem que contudo, na análise por regressão logística efectuada nesse estudo, a ITE pudesse ser considerada como um factor independente associado a uma melhor pontuação do ACT<sup>6</sup>. Tal como nesse trabalho de 2007<sup>6</sup>, também agora não podemos excluir que a melhor pontuação do ACT se possa dever a um viés de selecção, causado pela não prescrição de ITE aos doentes com asma mais grave. Em 2010, na amostra populacional reanalisada, mantém-se a existência de diferenças que, contudo, não atingem a significância estatística, possivelmente também devido à reduzida dimensão das amostras. No entanto, não deixa de ser evidente o desvio, quer no sentido de uma maior representação da percentagem de doentes totalmente controlados (ACT=25) no grupo sob ITE, quer no sentido de uma menor percentagem de doentes não controlados (ACT<20), que é cerca de metade da do grupo que não recebeu ITE. É de realçar que a percentagem de atópicos não tratados com ITE é semelhante em 2007 e em 2010 (cerca de 75%); como já no trabalho de 2007 se tinha verificado que a presença de atopia não influenciava significativamente a pontuação do ACT<sup>6</sup>, razão pela qual não efectuámos neste trabalho nenhuma análise discriminativa das pontuações do ACT em atópicos e não atópicos.

Embora o ACT seja uma ferramenta muito útil para a avaliação do controlo da asma, essa avaliação não se esgota nesse teste, existindo outros parâmetros, como o consumo de corticosteróides, a necessidade de recurso a SU



ou ainda o absentismo laboral que são igualmente importantes numa avaliação mais completa do grau de controlo da asma. A este respeito é de realçar que no grupo que recebeu ITE existiu uma redução significativa da percentagem de doentes sob corticoterapia inalada diariamente: entre 2007 e 2010 essa percentagem diminuiu para menos de metade no grupo que recebeu ITE (de 62% para 30%), enquanto só diminuiu cerca de um quinto (de 81% para 64%) no grupo que não foi tratado com ITE, representando uma diferença estatisticamente significativa e um significativo efeito poupador de corticóides da ITE. Tais resultados são semelhantes aos de outros trabalhos<sup>19-20</sup>, que demonstram claramente que, quer em doentes submetidos apenas a farmacoterapia adequada quer em doentes submetidos a farmacoterapia e a ITE, o controlo da asma pode ser mantido ao longo do tempo. No entanto, nos grupos que recebem ITE, consegue-se uma redução muito mais significativa das doses das terapêuticas de manutenção, nomeadamente das doses de corticoterapia inalada diária, para além de eventuais alterações imunológicas (que não pesquisámos neste nosso estudo) e de eventuais efeitos a longo prazo, mesmo após o final do período de ITE<sup>21-22</sup>.

É ainda de realçar as diferenças significativas que se registaram na utilização de corticoterapia sistémica, a qual não foi utilizada nos últimos dois anos por nenhum dos doentes que recebeu ITE, algo que também se relaciona obviamente com a menor necessidade de recurso ao SU que se verificou nestes doentes. A eficácia da ITE traduzida em menor número de visitas não programadas ou menor utilização de medicação de controlo e de alívio tem sido igualmente documentada em estudos recentemente publicados sobre imunoterapia sublingual ou subcutânea<sup>23,24</sup>.

Relativamente ao peso, vários trabalhos têm revelado associação entre valores aumentados de índice de massa corporal (IMC) e gravidade de asma. Nós próprios, no estudo de 2007, verificámos que um IMC >30 kg/m<sup>2</sup> constituía um factor de risco significativo e independente para um mau controlo da asma, particularmente no sexo feminino<sup>6</sup>. No presente estudo, constatámos que, nesta população de adultos asmáticos, há uma tendência para a média

do peso aumentar, tanto no grupo dos doentes que receberam ITE+farmacoterapia como nos doentes que só receberam farmacoterapia, sem quaisquer diferenças significativas entre eles e também sem registarmos diferenças no aumento de peso entre os doentes que em 2010 ainda estavam sob corticoterapia diária e os que já não efectuavam tal medicação.

Apesar de ser possível que o aumento do IMC esteja apenas relacionado com o envelhecimento de três anos desta população adulta, esta questão do ganho de peso nos asmáticos deve ser analisada com maior profundidade e de forma prospectiva em estudos futuros, não só porque um maior IMC pode contribuir para um menor controlo da asma mas também porque, apesar de não existir evidência segura, não se pode garantidamente excluir que o aumento de peso possa ser potenciado pelas terapêuticas administradas.

É ainda de salientar que em relação à frequência auto-reportada de doenças relativamente comuns na nossa população, como diabetes e hipertensão arterial, há uma maior percentagem de auto-reporte destas patologias e de tratamento para as mesmas nos doentes que só receberam farmacoterapia do que nos que receberam ITE + farmacoterapia. No entanto, é apenas na diabetes que as diferenças assumem significância estatística.

Relativamente a este assunto, há obviamente a considerar que as diferenças de idade entre os dois grupos podem, por si só, explicar as diferenças observadas. Não podemos pois tirar qualquer conclusão destes dados que, contudo, devem servir de alerta para estimular a análise das relações entre asma e outras doenças crónicas muito prevalentes e nas quais a inflamação crónica da asma, particularmente na asma não controlada, pode representar um factor imunopatológico importante. A este respeito salientamos dois trabalhos recentemente publicados: um estudo prospectivo que seguiu, durante mais de 10 anos, cerca de 38 000 mulheres de 40 anos e que mostrou que a presença de asma se associou a um aumento do risco de incidência de diabetes tipo II<sup>25</sup>. O outro estudo demonstrou a presença de intolerância à glucose em doentes



asmáticos medicados apenas com beta2-miméticos (para excluir a eventual interferência da corticoterapia), sugerindo os seus autores que a inflamação crónica da asma pode induzir fenómenos de resistência à insulina e de intolerância à glucose, constituindo por esse motivo um factor de risco para o aparecimento de diabetes<sup>26</sup>.

Por fim, gostaríamos de salientar que este estudo tem vários pontos fracos, nomeadamente a pequena dimensão da amostra e o facto de não se ter tratado de um estudo controlado e randomizado. Contudo, o que se pretendeu avaliar foi, com um estudo de vida real, se a prática clínica de conjugar a ITE com a farmacoterapia (o que representa uma estratégia corrente para muitos alergologistas) se associava a benefícios relevantes em comparação com a opção pela farmacoterapia isolada, sendo que as razões para a opção por uma modalidade terapêutica ou outra não foram analisadas neste estudo. Em face dos resultados apresentados, cremos assim que este nosso trabalho, à semelhança de outros estudos nacionais e internacionais, mostra uma vez mais a existência nítida de benefícios clínicos relevantes do seguimento especializado em consulta de Imunoalergologia dos doentes asmáticos, traduzidos na obtenção e manutenção de bons níveis de controlo da asma ao longo de um intervalo de três anos. Por outro lado, este estudo também sugere a existência de benefícios adicionais da utilização criteriosa da ITE, com potencial tradução em ganhos económicos e de qualidade de vida.

## CONCLUSÕES

Ao longo de três anos, a maior parte dos doentes sob seguimento especializado consegue manter bons níveis de controlo da asma, medidos pelo questionário ACT, independentemente de terem sido tratados só com farmacoterapia ou com farmacoterapia e imunoterapia específica. No entanto, no grupo tratado com farmacoterapia e imunoterapia específica, há melhorias clínicas adicionais de outros parâmetros que podem reflectir a relevante acção imunomoduladora da imunoterapia específica, nomeada-

mente com uma redução significativa na utilização de corticoterapia inalada, no recurso a corticoterapia sistémica ou no recurso a serviços de urgência hospitalar.

**Financiamento:** Nenhum.

**Declaração de conflitos de interesse:** Não há qualquer conflito de interesse de qualquer dos autores relativamente ao tema específico deste artigo.

*Contacto:*

Amélia Spínola Santos  
Serviço de Imunoalergologia, Hospital de Santa Maria  
Centro Hospitalar Lisboa Norte  
Av. Prof. Egas Moniz  
1649-035 Lisboa  
E-mail: ameliaspinola@gmail.com

## REFERÊNCIAS

1. Chen H, Gould MK, Blanc PD, Miller DP, Kamath TV, Lee JH, et al. Asthma control, severity and quality of life: quantifying the effect of uncontrolled disease. *J Allergy Clin Immunol* 2007;120:396-402.
2. Rabe KF, Adachi M, Lai CK, Soriano JB, Vermeire PA, Weiss KB, et al. Worldwide severity and control of asthma in children and adults: the global asthma insights and reality surveys. *J Allergy Clin Immunol* 2004;114:40-7.
3. Partridge MR, van der Molen T, Myrseth SE, Busse WW. Attitudes and actions of asthma patients on regular maintenance therapy: the INSPIRE study. *BMC Pulm Med* 2006;6:13.
4. Sullivan SD, Wenzel SE, Bresnahan BW, Zheng B, Lee JH, Pritchard M, et al. Association of control and risk of severe asthma-related events in severe or difficult-to-treat asthma patients. *Allergy* 2007;62:655-60.
5. Bateman E, Reddel HK, Eriksson G, Pederson S, Ostlund O, Sears MR, et al. Overall asthma control: the relationship between current control and future risk. *J Allergy Clin Immunol* 2010;125:600-8.
6. Branco Ferreira M, Rodrigues Alves R, Spínola Santos A, Palma Carlos G, Pedro E, Lopes Pregal A, et al. Controlo da asma em consulta de Imunoalergologia. *Rev Port Imunoalergologia* 2008;16:29-56.
7. Paiva M, Martins P, Carvalho S, Chambel M, Matos A, Almeida I, et al. Avaliação do controlo da asma: utilização de diferentes métodos. *Rev Port Imunoalergologia* 2010;18:227-41.

8. Mendes Z, Madeira A, Costa S, Inácio S, Vaz M, Teles Araújo A, et al. Avaliação do controlo da asma através do *Asthma Control Test* aplicado em farmácias portuguesas. *Rev Port Imunoalergologia* 2010;18:313-30.
9. Harmsen L, Nolte H, Backer V. The effect of generalist and specialist care on quality of life in asthma patients with and without allergic rhinitis. *Int Arch Allergy Immunol* 2010;152:288-94.
10. Wu AW, Young Y, Skinner EA, Diette GB, Huber M, Peres A, et al. Quality of care and outcomes of adults with asthma treated by specialists and generalists in managed care. *Arch Intern Med* 2001;161:2554-60.
11. Janson S, Weiss K. A national survey of asthma knowledge and practices among specialists and primary care physicians. *J Asthma* 2004;41:343-8.
12. Guilbert TW, Morgan WJ, Zeiger RS, Mauger DT, Boehmer SJ, Szeffler SJ, et al. Long-term inhaled corticosteroids in preschool children at high risk for asthma. *N Engl J Med* 2006;354:1985-97.
13. Busse WW, Pedersen S, Pauwels RA, Tan WC, Chen YZ, Lamm CJ, et al. The inhaled steroid treatment as regular therapy in early asthma (START) study 5-year follow-up: effectiveness of early intervention with budesonide in mild persistent asthma. *J Allergy Clin Immunol* 2008;121:1167-74.
14. Chipps BE. Inhaled corticosteroid therapy for patients with persistent asthma: learnings from studies of inhaled budesonide. *Allergy Asthma Proc* 2009;30:217-28.
15. Passalacqua G, Canonica GW. Specific immunotherapy in asthma; efficacy and safety. *Clin Exp Allergy* 2011;41:1247-55.
16. Hankin CS, Cox L, Bronstone A. The health economics of allergen immunotherapy. *Immunol Allergy Clin North Am* 2011;31:325-41.
17. Nagata M, Nakagome K. Allergen immunotherapy in asthma: current status and future perspectives. *Allergol Int* 2010;59:15-9.
18. Maestrelli P, Zanolla L, Pozzan M, Fabbri LM; Regione Veneto Study Group on "Effect of immunotherapy in allergic asthma". Effect of specific immunotherapy added to pharmacological treatment and allergen avoidance in asthmatic patients allergic to house dust mite. *J Allergy Clin Immunol* 2004;113:643-9.
19. Zielen S, Kardos P, Madonini E. Steroid-sparing effects with allergen specific immunotherapy in children with asthma: a randomized controlled trial. *J Allergy Clin Immunol* 2010;126:942-9.
20. Branco-Ferreira M, Rodrigues-Alves R, Pereira-Barbosa M. Imunoterapia específica: Uma mais-valia no tratamento da asma e rinite alérgicas. *Rev Port Imunoalergologia* 2009;17:13-35.
21. Alzakar RH, Alsamara AM. Efficacy of immunotherapy for treatment of allergic asthma in children. *Allergy Asthma Proc* 2010;31:324-30.
22. Jacobsen L, Niggemann B, Dreborg S, Ferdousi HA, Halcken S, Host A, et al. Specific immunotherapy has long-term preventive effect of seasonal and perennial asthma: 10-year follow-up on the PAT study. *Allergy* 2007;62:943-8.
23. Tsai TC, Lu JH, Chen SJ, Tang RB. Clinical efficacy of house dust mite specific immunotherapy in asthmatic children. *Pediatr Neonatol* 2010;51:14-8.
24. Zapatero L, Martinez-Cañavate A, Lucas JM, Guallar I, Torres J, Guardia P, et al. Clinical evolution of patients with respiratory allergic disease due to sensitisation to *Alternaria alternata* being treated with subcutaneous immunotherapy. *Allergol Immunopathol (Madr)* 2011;39:79-84.
25. Song Y, Klevak A, Manson JE, Buring JE, Liu S. Asthma, chronic obstructive pulmonary disease and type 2 diabetes in the Women's Health Study. *Diabetes Res Clin Pract* 2010;90:365-71.
26. Gulcan E, Bulut I, Toker A, Gulcan A. Evaluation of glucose tolerance status in patients with asthma bronchiale. *J Asthma* 2009;46:207-9.

## Anexo I – Questionário clínico

1) Nos últimos 3 anos precisou de ir ao Serviço de Urgência (Banco, SAP, CATUS) por causa da sua asma?

NÃO

SIM

Se respondeu SIM, mais ou menos quantas vezes foi nestes 3 últimos anos? \_\_\_\_\_

2) Nos últimos 3 anos precisou de ficar internado por causa da sua asma?

NÃO

SIM

Se respondeu SIM, mais ou menos quantas vezes foi internado nestes 3 últimos anos? \_\_\_\_\_

3) Nos últimos 3 anos precisou de faltar alguma vez ao trabalho ou à escola por causa da sua asma?

NÃO

SIM

Se respondeu SIM, mais ou menos quantas vezes precisou de faltar nestes 3 últimos anos? \_\_\_\_\_

4) Acha que a sua asma o impediu de fazer coisas que queria fazer ou que precisava de fazer?

NÃO

SIM

Se respondeu SIM, dê-nos alguns exemplos do que não pôde fazer por causa da sua asma

\_\_\_\_\_

\_\_\_\_\_

\_\_\_\_\_

\_\_\_\_\_

5) Está a fazer algum tratamento TODOS OS DIAS para a sua asma?

NÃO

SIM

Se respondeu SIM, diga o nome dos medicamentos

\_\_\_\_\_

\_\_\_\_\_

\_\_\_\_\_

Se respondeu SIM, diga se nota alguma diferença quando se esquece de tomar esses medicamentos

NÃO

SIM

6) No último ano precisou de algum tratamento de SOS para as suas crises de asma?

NÃO

SIM

Se respondeu SIM, diga o nome dos medicamentos de SOS para a asma

\_\_\_\_\_

\_\_\_\_\_

Se respondeu SIM, diga mais ou menos com que frequência ao longo do ano os costuma fazer?

1 a 2 vezes por ano

3 a 10 vezes por ano

1 a 2 vezes por mês

1-2 vezes por semana

1 vez por dia

Mais que 1 vez por dia

7) Nos dois últimos anos precisou de tomar cortisona em comprimidos ou em injeções por causa da sua asma?

NÃO

SIM

Se respondeu SIM, mais ou menos quantas vezes tomou cortisona nos últimos 2 anos? \_\_\_\_\_

8) Tem tensão alta?

NÃO

SIM

Se respondeu SIM, precisa de tomar medicamentos para a tensão?

NÃO

SIM

9) Tem diabetes?

NÃO

SIM

Se respondeu SIM, precisa de tomar medicamentos para a diabetes?

NÃO

SIM

10) Indique-nos aproximadamente qual é o seu peso actual e a sua altura actual:

Peso: \_\_\_\_\_ Kg

Altura: \_\_\_\_\_ metros