

Catarina Teles Martins<sup>1</sup>  
Carlos Lopes<sup>2</sup>  
Alda Manique<sup>3</sup>  
Dolores Moniz<sup>3</sup>  
Renato Sotto-Mayor<sup>3</sup>  
A Bugalho de Almeida<sup>4</sup>

## Tromboembolismo pulmonar e asma de difícil controlo

### *Pulmonary embolism and difficult-to-treat asthma*

Recebido para publicação/received for publication: 07.07.11

Aceite para publicação/accepted for publication: 07.09.20

#### Resumo

O controlo da asma é um factor crucial na abordagem do doente: a mais recente actualização do GINA considera que uma “asma difícil de tratar” é uma asma para investigar. O não cumprimento da terapêutica, a DPOC concomitante, o tabagismo, a rinosinusite, o refluxo gastroesofágico e a obesidade são considerados os principais motivadores da asma difícil de controlar.

O presente trabalho teve por objectivo avaliar o papel do tromboembolismo pulmonar (TEP) na asma grave de difícil controlo.

Foram revistos os processos clínicos de doentes asmáticos da consulta de Alergologia Respiratória do nosso Serviço, entre 2004 e 2006, com asma “persistente grave” de acordo com o GINA 2005. Foram seleccionados os que, apesar de terapêutica optimizada, apresentavam asma “não controlada” (GINA 2006) e analisadas as suas causas. Dos 254 doentes estudados, 28 (11%) preenchiam os critérios de “asma persistente grave” (idade média 44±18

#### Abstract

Asthma control is a key point in patient management. GINA's most recent report emphasises the need to investigate uncontrolled asthma, of which non-compliance with treatment, COPD, smoking, chronic sinusitis, gastroesophageal reflux disease and obesity are the usual causes.

The aim of this work is to evaluate the role of pulmonary thromboembolism (PTE) in cases of difficult-to-treat asthma. We reviewed the case reports of patients with severe persistent asthma followed in our Asthma Outpatients Clinic between 2004 and 2006. We selected the ones that maintained uncontrolled disease despite an optimal therapeutical approach and investigated the causes.

In this group (n=254), 28 (11%) had severe persistent asthma and their mean age was 44 ± SD18 years old. 86% were females. Of these, 57% (n=16) had uncontrolled disease: 35% (n=6) due to non-compliance with

<sup>1</sup> Interna do Internato Complementar de Pneumologia / *Pulmonology Resident*

<sup>2</sup> Assistente de Pneumologia / *Pulmonology Consultant*

<sup>3</sup> Assistente Graduada de Pneumologia / *Specialist Consultant in Pulmonology*

<sup>4</sup> Chefe de Serviço de Pneumologia / *Head, Pulmonology Unit*

<sup>5</sup> Director Clínico, Professor Associado da Faculdade de Medicina de Lisboa / *Clinical Director, Assistant Professor, Lisbon University School of Medicine*

Serviço de Pneumologia do Hospital de Santa Maria, Lisboa / *Pulmonology Unit, Hospital de Santa Maria, Lisbon*

Correspondência / *Correspondence to:*

catarinataeles@gmail.com

anos; 86% sexo feminino); destes, 57% (n=16) tinham doença “não controlada” – 35% (n=6) por má adesão à terapêutica; 29% (n=5) por TEP (confirmado gamagraficamente); 12% (n=2) por rinosinusite grave; 6% (n=1) por síndrome hipereosinofílica; 6% (n=1) por contacto mantido com alérgenos e 6% (n=1) em estudo.

Os doentes com TEP (idade média  $56 \pm 9$  anos; 80% sexo feminino; 80% raça branca) tiveram o diagnóstico de asma na idade adulta (média 37 anos), tendo decorrido cerca de 18 anos até ao diagnóstico de TEP. A análise dos factores predisponentes para TEP revelou: insuficiência venosa periférica (40%), HTA (40%) e deficiência de proteína C e S funcionais (20%).

Todos os doentes efectuaram terapêutica anticoagulante (80% ainda mantém), referindo-se que, após o início da anticoagulação, 40% dos doentes alcançaram o controlo da doença e 40% têm, actualmente, asma “parcialmente controlada”, não se tendo verificado novos internamentos por agudização da doença.

Os resultados do presente trabalho apoiam a inclusão do TEP no grupo de comorbilidades possivelmente responsáveis pelo mau controlo da asma.

**Rev Port Pneumol 2007; XIII (6): 776-787**

**Palavras-chave:** Tromboembolismo pulmonar, asma grave, asma não controlada.

treatment; 29% (n=5) pulmonary thromboembolism (scintigraphic confirmation); 12% (n=2) severe rhinosinusitis; 6% (n=1) hypereosinophilic syndrome; 6% (n=1) persistent allergen exposure and 6% (n=1) are still being investigated.

Patients with TPE (mean age  $56 \pm 9$  years old; 80% females; 80% Caucasians) were diagnosed with asthma as adults (mean age  $37 \pm 14$  years old). The mean time until the diagnosis of TPE was  $18 \pm 12$  years. Predisposing factors for TPE were venous insufficiency (40%), hypertension (40%) and deficit of functional protein C and S (20%).

All these patients received anticoagulant therapy (80% are still medicated). It should be noted that after the beginning of anticoagulants, 40% of the patients achieved control of their asthma and 40% have partially controlled disease. There were no hospital admissions for asthma exacerbations after the beginning of anticoagulation in this group.

This study supports the inclusion of TPE in the group of comorbidities to consider while investigating uncontrolled asthma.

**Rev Port Pneumol 2007; XIII (6): 776-787**

**Key-words:** Pulmonary thromboembolism, severe asthma, difficult-to-treat asthma.

### Introdução

De acordo com a definição publicada na mais recente actualização do GINA, a asma é uma doença inflamatória crónica das vias aéreas, associada a hiperreactividade das mesmas, que cursa com episódios recorrentes de obstrução das vias aéreas, com redução dos débitos expiratórios e condiciona sintomas característicos (pieira, tosse, opressão torácica,

### Introduction

The latest GINA guidelines define asthma as a chronic inflammatory disease of the airway which is associated with airway hyperreactivity. It is marked by recurrent episodes of airway obstruction with shortage of breath and brings on the characteristic symptoms of wheezing, cough, tightness of the chest and dysp-

dispneia). Esta obstrução é reversível, seja pela terapêutica, seja espontaneamente<sup>1</sup>.

Sendo uma doença tratável e reversível com estratégias terapêuticas e classes farmacológicas disponíveis para o seu controlo e alívio sintomático, torna-se difícil compreender os motivos que a apontam como um problema de saúde pública. Existem cerca de 300 milhões de indivíduos asmáticos em todo o mundo<sup>1</sup>, calculando-se que, desses, 5% não tenham a doença controlada<sup>2</sup>, o que corresponde a 15 milhões de doentes.

Se é verdade que o tratamento crónico da asma é dispendioso, é também certo que o não controlo da doença acarreta uma perda aproximada de 15 milhões de anos de vida por incapacidade por ano<sup>3</sup>, originando custos mais avultados, tanto para o indivíduo como para a sociedade.<sup>1</sup>

Deste modo, o tratamento da asma é feito não com o propósito exclusivo de aliviar os seus sintomas mas, principalmente, com a finalidade de alcançar o seu controlo, de modo a minorar a morbilidade e mortalidade que lhe estão associadas<sup>1</sup>.

Considera-se controlada a doença que cursa com sintomas duas ou menos vezes por semana, não limita as actividades quotidianas do indivíduo, não causa sintomas nocturnos, não exige o recurso à medicação de alívio mais de duas vezes por semana, não se complica com exacerbações e apresenta, funcionalmente, FEV1 normal<sup>1</sup>.

Mediante estes critérios, foi, recentemente, criado o conceito de “asma difícil de tratar” – aquela que, apesar de correctamente medicada para a sua gravidade, com dois ou mais fármacos de controlo e medicação de alívio, não se encontra controlada<sup>1, 4</sup>.

Perante os casos de asma não controlada, urge reponderar não só a terapêutica, mas também o próprio diagnóstico.

Encontram-se descritos inúmeros factores que, comprovadamente, dificultam o adequa-

noea. This obstruction is reversible; it can be treated with medication or can reverse spontaneously<sup>1</sup>.

Asthma is a treatable and reversible disease which has treatment strategies and classes of drugs available to treat it and relieve its symptoms. As such, it is hard to understand why asthma has become a public health problem. There are 300 million asthma sufferers worldwide<sup>1</sup> and it is calculated that 5% of these, i.e. 15 million patients, have uncontrolled asthma<sup>2</sup>.

While the chronic treatment of asthma is onerous, failure to treat the disease leads to an estimated loss of approx. 15 million per year disability-adjusted life years (DALYs)<sup>3</sup>. This in turn leads to higher costs, both for the individual and for society<sup>1</sup>. Asthma treatment is accordingly carried out not just to relieve the disease's symptoms but primarily aiming to treat asthma and thus to lessen its associated morbidity and mortality<sup>1</sup>.

Asthma is considered controlled when there are two or less symptoms per week, the patient's daily activities are not curtailed, there are no night-time symptoms, recourse to rescue medication is not above twice weekly, there are no exacerbations and FEV1 is normal<sup>1</sup>.

These criteria recently gave rise to the concept of ‘difficult-to-treat asthma’; asthma which is correctly medicated for its degree of severity with two or more drugs for control and relief medication but yet is not under control<sup>1, 4</sup>. In these cases, response at the level of diagnosis along with treatment is urged, as there are several documented factors which interfere in asthma treatment. These include non-compliance with treatment, concomitant chronic ob-

---

**Existem cerca de 300 milhões de indivíduos asmáticos em todo o mundo**

do controlo da asma, como sejam a não adesão à terapêutica, a presença concomitante de doença pulmonar obstrutiva crónica (DPOC), o tabagismo activo, a rinosinusite, a doença de refluxo gastroesofágico (DRGE), a obesidade, a síndrome da apneia obstrutiva do sono (SAOS), a exposição ocupacional ou a recreativa e factores psicológicos ou psiquiátricos<sup>1,2,5</sup>.

### O papel do tromboembolismo pulmonar na asma de controlo difícil

O tromboembolismo pulmonar (TEP) é um problema de saúde pública, com uma incidência em crescendo e elevada mortalidade quando não adequadamente diagnosticado e tratado – 30% para os doentes sem terapêutica anticoagulante e 2-8% para os doentes tratados com anticoagulantes<sup>6</sup>.

A incidência anual de TEP no mundo ocidental é de, aproximadamente 0,5 por 1000, assumindo-se que os casos silenciosos e não fatais sejam, frequentemente, não diagnosticados<sup>6</sup>.

A dificuldade de diagnóstico do TEP assenta, não raras vezes, na diversidade da sua apresentação clínica: a tríade de dispneia, taquipneia e dor torácica ocorre em cerca de 97% dos doentes nas séries clássicas<sup>7</sup>, embora o espectro de apresentação possa variar entre a síncope/morte súbita e a ausência de queixas<sup>6</sup>.

Quando os episódios tromboembólicos ocorrem “silenciosamente”, raramente são diagnosticados na fase aguda. Nestes casos, é o resultado da investigação causal de uma insuficiência cardíaca ou de uma hipertensão pulmonar que conduz ao diagnóstico de TEP crónico.<sup>6</sup> A mortalidade associada ao TEP crónico não tratado é elevada, ocorrendo 2 ou 3 anos após o diagnóstico.<sup>8</sup>

structive pulmonary disease (COPD), smoking, gastroesophageal reflux disease (GORD), obesity, obstructive sleep apnoea syndrome (OSAS), occupational or recreational exposure and psychological or psychiatric factors<sup>1,2,5</sup>.

### The role of pulmonary thromboembolism in difficult-to-treat asthma

Pulmonary thromboembolism (PTE) is a growing, high-mortality public health problem when under diagnosed and treated. The mortality rate stands at 30% for patients not taking anticoagulants and at 2-8% for those taking anticoagulants<sup>6</sup>. There is an estimated annual PTE rate of 0.5 in 1000 in the western world, assuming that ‘silent’ non-fatal cases are frequently not diagnosed<sup>6</sup>.

PTE’s clinical diversity often makes it difficult to diagnose. While the dyspnoea, tachypnoea and chest pain combination are present in around 97% of patients in the series described in the literature<sup>7</sup>, the spectrum of presentation can vary from fainting to sudden death to no symptoms at all<sup>6</sup>. ‘Silent’ thromboembolism episodes are rarely diagnosed in the acute stage. A diagnosis of chronic PTE is usually arrived at in these cases as the result of causal investigation of cardiac failure or pulmonary hypertension<sup>6</sup>.

Chronic, un-treated PTE has a high mortality rate; death occurs within two to three years of diagnosis<sup>8</sup>. In addition to being potentially fatal if undiagnosed, PTE has a high risk of recidivism within the first four to six weeks<sup>9</sup>, particularly in patients not treated with anticoagulants<sup>10</sup>.

**A incidência anual de TEP no mundo ocidental é de, aproximadamente 0,5 por 1000**

Além de potencialmente letal quando não diagnosticado, o risco de recidiva de um TEP é elevado nas primeiras 4 a 6 semanas<sup>9</sup>, sobretudo nos indivíduos não submetidos a terapêutica anticoagulante<sup>10</sup>.

De entre as inúmeras apresentações clínicas, o TEP pode mimetizar uma exacerbação de asma, em que à dispneia se associa a pieira e o broncospasmo. Esta apresentação clínica é mais frequente em indivíduos com doença cardiopulmonar prévia<sup>11</sup>, e resulta, em parte, das consequências hemodinâmicas dos fenómenos embólicos pulmonares: o aumento da tensão pré-capilar, a montante da oclusão vascular, é promotor da broncoconstrição<sup>7</sup>. Por outro lado, a activação do sistema nervoso autónomo parassimpático, mediado pelo nervo vago, resultante da hipocapnia alveolar regional no território embolizado, por redistribuição da ventilação<sup>12,13</sup> e da libertação de mediadores plaquetários no local do trombo, entre os quais a serotonina<sup>14,15</sup>, contribui para a constrição brônquica no TEP.

Esta obstrução brônquica poderia explicar não só a sintomatologia asmatiforme dos episódios embólicos agudos, como também constituir um dos motivos pelos quais o TEP crónico pode ser uma comorbilidade que dificulta o controlo da asma.

Assim, é objectivo do presente trabalho avaliar o papel do TEP como morbilidade associada ao mau controlo da asma, bem como verificar se o seu tratamento possibilita o controlo desta última.

### Material e métodos

Foi efectuada a revisão dos casos de doentes com “asma persistente grave”<sup>16</sup>, acompanhados na consulta de Alergologia Respiratória

PTE has a variety of clinical presentations. It can mimic an asthma attack, hallmarked by dyspnoea, wheezing and bronchospasm. This clinical presentation is seen more in patients with previous cardiopulmonary disease<sup>11</sup>, and is partly a result of the haemodynamic consequences of the pulmonary embolic phenomena – pre-capillary tension increased to such an extent that vascular occlusion promotes bronchoconstriction<sup>7</sup>.

In addition, there is triggering of the parasympathetic autonomous nervous system. This is mediated by the vagus nerve and caused by the local alveolar hypoxia in the embolized region via redistribution of ventilation<sup>12,13</sup> and the release of platelet mediators in the thrombus area (one of which is serotonin)<sup>14,15</sup>. This adds to the bronchial constriction seen in PTE.

This bronchial obstruction could explain not only the asthma-like symptoms of the acute embolic episodes but also one of the reasons why chronic PTE is a comorbidity which makes asthma difficult to treat. As such, this study aims to evaluate the role of PTE as a morbidity associated with difficult-to-treat asthma and see if treatment of PTE leads to asthma control.

### Material and methods

We reviewed the case reports of patients with severe persistent asthma<sup>16</sup> monitored in the Asthma Outpatients Clinic of Lisbon's Hospital de Santa Maria between 2004 and 2006. We selected those that, despite optimal therapeutic approach, maintained uncontrolled disease,<sup>1</sup> and subsequently investigated possible causes of this.

---

**O TEP pode mimetizar uma exacerbação de asma, em que à dispneia se associa a pieira e o broncospasmo**



do Serviço de Pneumologia do Hospital de Santa Maria (Lisboa), entre 2004 e 2006. Seleccionaram-se os casos que, apesar de medicamentos de acordo com as recomendações internacionais, não atingiram os objectivos actualmente aceites para o controlo da asma<sup>1</sup>, detalhando-se, posteriormente, os possíveis mecanismos causais para o não controlo da doença.

## Resultados

No período de dois anos em causa, foram acompanhados 254 doentes asmáticos, sendo que, destes, 28 (11%) preenchiam os critérios de “asma persistente grave”.

A média de idades destes 28 casos era de  $44 \pm 18$  anos, com uma maior proporção de mulheres (86%; n=24) e de indivíduos de raça branca (89%; n=25).

Relativamente ao controlo da asma, a maioria dos doentes (n=16; 57%) apresentava a doença não controlada, existindo quatro casos de doença parcialmente controlada (4%) e 11 casos de asma controlada (39%) (Fig. 1).

Foram revistos, exaustivamente, os casos dos 16 doentes com asma não controlada para identificação dos factores provavelmente res-

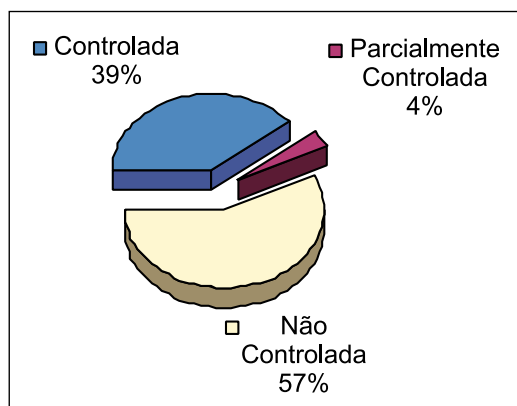


Fig. 1 – Controlo da asma (GINA 2006)

## Results

254 asthma patients were followed up during our two year study period. Twenty-eight of these (11%) had severe persistent asthma. Mean age of the 28 cases was  $44 \pm 18$  years old. Females (86%, n=24) and Caucasians (89%; n=25) predominated. The majority (n=16; 57%) presented uncontrolled asthma. There were 4 partially controlled cases (4%) and eleven cases of controlled asthma (39%) (Fig. 1).

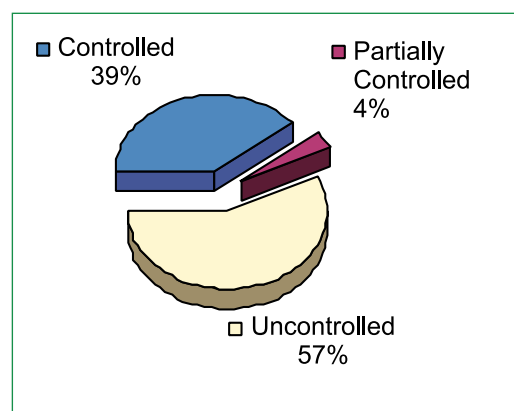


Fig. 1 – Asthma control (GINA 2006)

The case histories of the 16 patients with uncontrolled asthma were thoroughly scrutinised to identify the probable causes of lack of response to treatment. It was seen that the main reason for the lack of asthma control was non-compliance with the treatment prescribed (n=6; 35%). The second major cause was chronic non-treated PTE (n=5; 29%). The other morbidities involved were severe chronic rhinosinusitis (n=2; 12%), hypereosinophilic syndrome (n=1; 6%) and persistent allergen exposure. One case is still being investigated (Fig. 2).

ponsáveis pela ausência de resposta à terapêutica. Assim, verificou-se que o principal motivo para a ausência de controlo da asma era a não adesão à terapêutica proposta (n=6; 35%), logo seguido do TEP crónico não tratado (n=5; 29%). As outras morbilidades implicadas foram a rinosinusite crónica grave (n=2; 12%), a síndrome hipereosinofílica (n=1; 6%) e o contacto persistente com alérgenos (n=1; 6%), encontrando-se um caso sob investigação (Fig. 2).

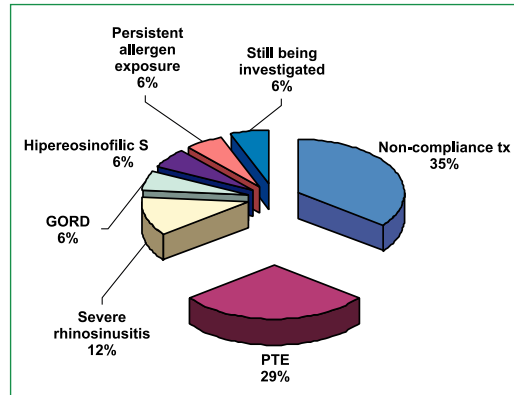


Fig. 2 – Causes of uncontrolled asthma

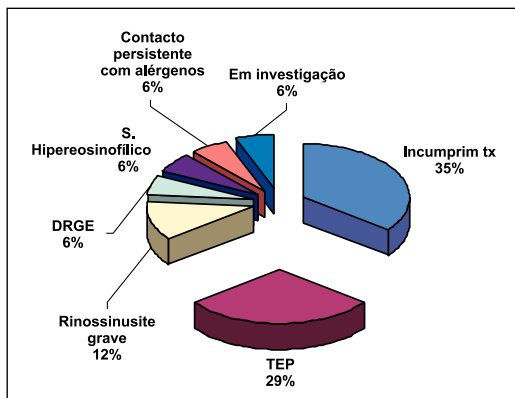


Fig. 2 – Causas para o não controlo da asma

Os doentes com o diagnóstico de TEP apresentavam uma idade média de  $56 \pm 9$  anos, sendo maioritariamente do sexo feminino (n=4; 80%) e da raça branca (n=4; 80%). O diagnóstico inicial de asma (clínico e funcional) foi feito na idade adulta (aos  $37 \pm 14$  anos, em média), tendo variado entre os 19 e os 58 anos. O FEV1 basal médio era de  $63\% \pm 22\%$ , com uma variabilidade média pós-broncodilatador de  $12\% \pm 12\%$ . Relativamente ao hábito tabágico, 80% dos doentes eram não fumadores (n=4), existindo apenas um doente ex-fumador de 20 UMA. Todos os doentes avaliados tinham clínica de rinite (n=5; 100%) e todos efectuaram

PTE-diagnosed patients had a mean age of  $56 \pm 9$  years old. Females (n=4; 80%) and Caucasians (n=4; 80%) predominated. The initial clinical and functional diagnosis of asthma was made at adult age (mean  $37 \pm 14$  years old), varying from 19-58 years old. The mean basal FEV1 was  $63\% \pm 22\%$ , with a mean post-bronchodilator variation of  $12\% \pm 12\%$ .

80% of these patients were non-smokers (n=4). There was one ex-smoker, of 20 pack-years. All the patients assessed had clinical rhinitis (n=5; 100%) and all underwent skin-prick-tests (n=5; 100%), with confirmed atopia to house-dust-mites (n=1; 20%), pollen (n=2; 40%) and house-dust-mites and pollen (n=2; 40%).

Medication followed international guidelines for the severity of the disease and degree of control. All patients had been prescribed inhaled corticoid therapy and sustained release b2 mimetics (n=5; 100%), whether separately or in combined systems. The majority of patients (n=4; 80%) were undergoing antihistamine therapy. Three patients (60%) needed xanthines, three patients (60%) systemic cor-

teste de sensibilidade cutânea (n=5; 100%), com atopia confirmada a ácaros (n=1; 20%), pólenes (n=2; 40%) e ácaros e pólenes (n=2; 40%).

A medicação de controlo utilizada seguiu as recomendações internacionais no que diz respeito à gravidade da doença e ao degrau de controlo da mesma, encontrando-se todos os doentes sob terapêutica inalatória com corticóides e  $\beta 2$  miméticos de acção prolongada (n=5; 100%), quer em dispositivos separados quer em sistemas combinados. A maioria dos doentes (n=4; 80%) efectuava terapêutica com anti-histamínico. Salienta-se ainda a necessidade de utilização de xantinas em três doentes (60%), corticóides sistémicos em três doentes (60%) e antagonistas dos leucotrienos em um doente (20%) (Fig. 3). Relativamente ao número de exacerbações da asma, deverá ser referido que quatro dos cinco doentes (80%) apresentavam mais de uma exacerbação anual, com necessidade de internamentos hospitalares múltiplos ( $\geq 2$ ) em três doentes (60%).

O diagnóstico de TEP foi efectuado, em todos os doentes, por gamagrafia de ventila-

ticóides e one (20%) leukotriene blockers (Fig. 3).

Four of the five patients (80%) had more than one yearly asthma exacerbation, with three patients (60%) having recourse to multiple hospital stays ( $\geq 2$ ). PTE diagnosis was made in all patients by scintigraphic confirmation and there was made a mean  $17.8 \pm 12$  years between diagnosis of asthma and PTE, with this period varying from 10-36 years. Thus, the mean time of PTE diagnosis in the cases under discussion was  $55 \pm 9$  years, varying from 46-68 years (Fig. 4).

Scintigraphy revealed multiple, chronic bilateral pulmonary microthromboembolism in all patients (n=5; 100%) and objective echocardiograph showed pulmonary hypertension in two patients (40%), with mean pulmonary systolic arterial pressure (PSAP) of  $47.5 \pm 3.5$  mmHg. (Fig. 5)

Analysing predisposing factors for thromboembolic episodes in the patients studied showed peripheral venous insufficiency (n=2; 40%), arterial hypertension (n=2; 40%) and deficit of functional protein C and S (n=1; 20%) (Fig. 6).

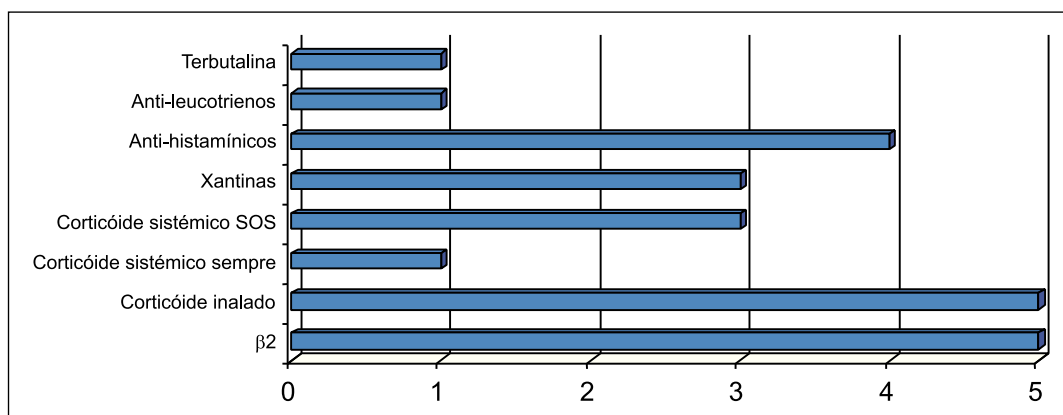


Fig. 3 – Terapêutica de base da asma



## TROMBOEMBOLISMO PULMONAR E ASMA DE DIFÍCIL CONTROLO

Catarina Teles Martins, Carlos Lopes, Alda Manique, Dolores Moniz, Renato Sotto-Mayor, A Bugalho de Almeida

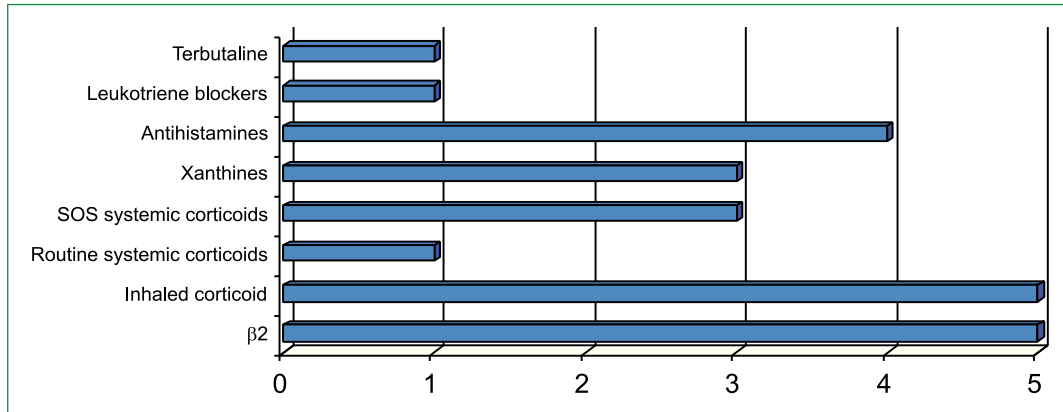


Fig. 3 – Asthma treatment

ção/perfusão pulmonar, tendo decorrido, em média,  $17,8 \pm 12$  anos entre o diagnóstico de asma e o de TEP (este período de tempo variou entre os 10 e os 36 anos). Assim, a idade média de diagnóstico do TEP nos casos em discussão foi de  $55 \pm 9$  anos, tendo variado entre os 46 e os 68 anos (Fig. 4). A evidência gamagráfica foi de microtromboembolismo pulmonar bilateral múltiplo e crónico em todos os doentes ( $n=5$ ; 100%) e objectivação ecocardiográfica de hipertensão pulmonar em dois doentes (40%), com PSAP média de  $47,5 \pm 3,5$  mmHg (Fig. 5).

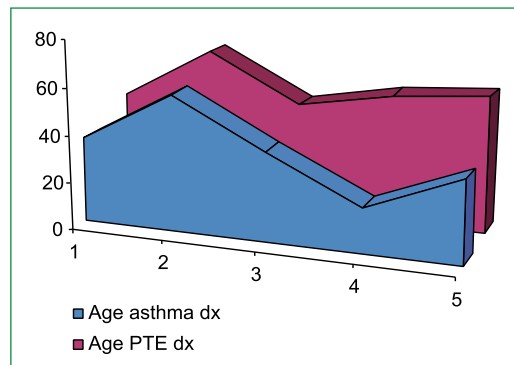


Fig. 4. – Age at diagnosis of asthma and PTE

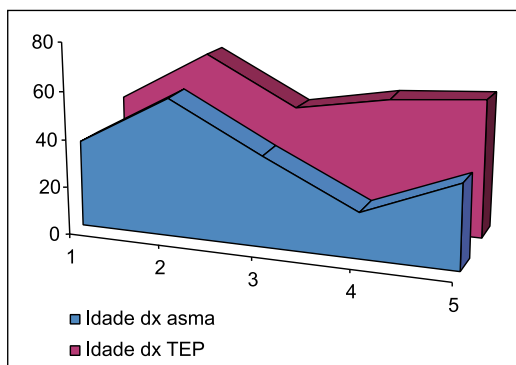


Fig. 4 – Idade de diagnóstico de asma e de TEP

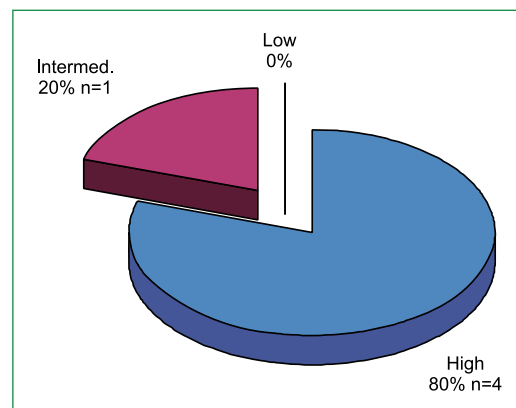


Fig. 5 – Probability of PTE in the pulmonary gamma scintigraph

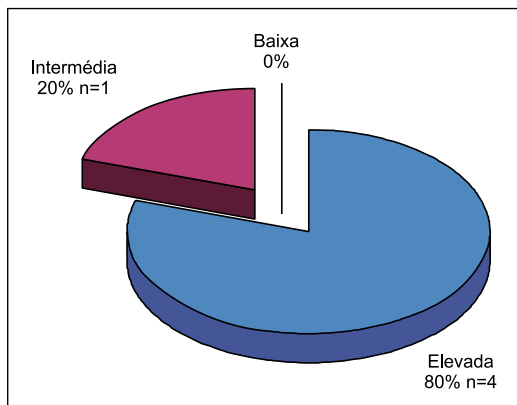


Fig. 5 – Probabilidade de TEP na gamagrafia de ventilação/perfusão pulmonar

A análise dos factores predisponentes para episódios tromboembólicos nos doentes estudados revelou: insuficiência venosa periférica (n=2; 40%), hipertensão arterial (n=2; 40%) e deficiência de proteína C e proteína S funcionais (n=1; 20%) (Fig. 6).

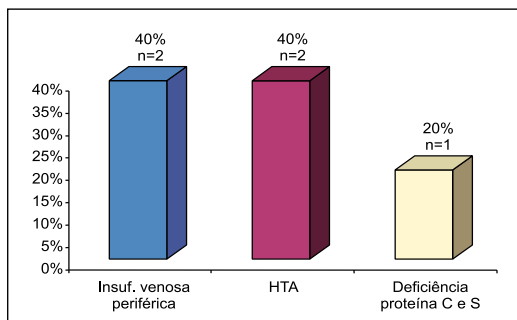


Fig. 6 – Factores predisponentes para TEP

Todos os doentes efectuaram terapêutica anticoagulante prolongada com dicumarínico, referindo-se que quatro dos cinco doentes se mantêm hipocoagulados (um doente há mais de 12 meses e outro há mais de 36 meses). Foi necessária a suspensão do dicuma-

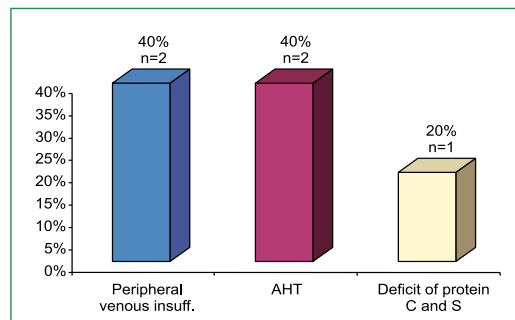


Fig. 6 – Predisposing factors for PTE

All patients received prolonged dicumarinic anticoagulant therapy, with four of the five still hypocoagulated (one patient for over 12 months and another for over 36 months). Dicumarinic suspension was necessary after a year of treatment in a patient with uterine fibroids, due to heavy metrorrhagia. No complications of hypocoagulant therapy were seen in the other patients. In evaluating control of asthma after three months of dicumarinic therapy, it was seen that 40% (n=2) of patients achieved control of their asthma, 40% (n=2) have partially controlled disease and only one patient did not achieve control within the parameters considered essential for asthma control (Fig. 7).

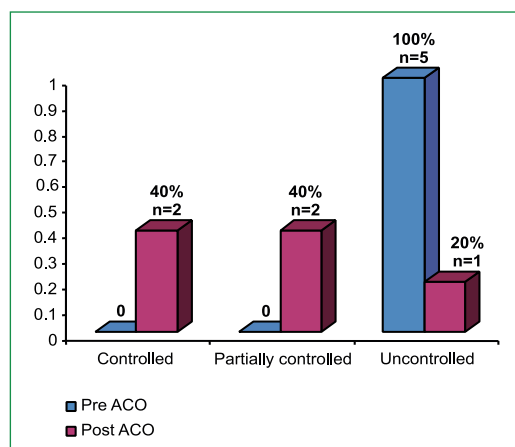


Fig. 7 – Control of asthma pre and post anticoagulation (ACO)

rínico após um ano de tratamento, numa doente com fibromioma uterino por metrorragias volumosas. Não se verificaram complicações da terapêutica hipocoagulante nos outros doentes.

Na avaliação do controlo da asma aos três meses de terapêutica dicumarínica, constatou-se que: 40% (n=2) dos doentes alcançaram o controlo da doença, 40% (n=2) tem a

Less asthma exacerbations was also seen after beginning hypocoagulation; 80% of patients (n=4) had under one exacerbation per year and only one patient continued to have more than one annual exacerbation of the disease. (Fig. 8) It is also stressed that no patient needed to be admitted to hospital after beginning dicumarinic therapy.

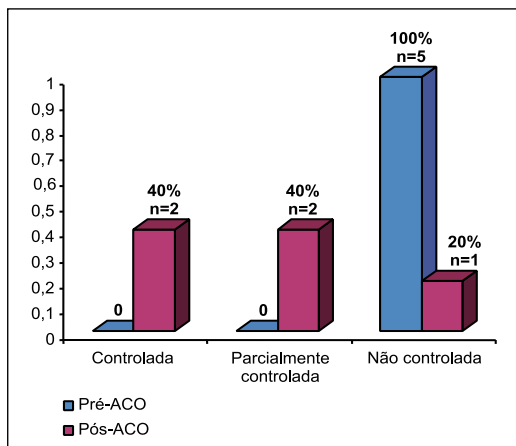


Fig. 7 – Controlo da asma pré e pós-anticoagulação (ACO)

doença parcialmente controlada e apenas um doente não atingiu, ainda, os parâmetros considerados essenciais para o controlo da asma (Fig. 7).

Foi, também, evidente a redução do número de exacerbações da asma após o início da hipocoagulação, verificando-se que 80% dos doentes (n=4) tiveram menos de uma exacerbação por ano e apenas um doente mantém mais de uma exacerbação anual da doença (Fig. 8). É de realçar, contudo, que não houve necessidade de internamento em meio hospitalar para nenhum dos doentes, após o início da terapêutica dicumarínica.

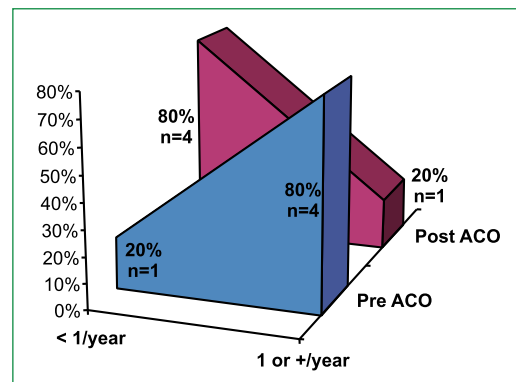


Fig. 8 – Acute asthma episodes/year

**Discussion and conclusions**

It is currently accepted that control of asthma depends on an understanding of this multifactorial disease and control of all its inherent mechanisms, both extrinsic and intrinsic.

PTE is never included on the list of comorbidities associated to difficult-to-treat asthma, yet the results of our study seem to support including PTE as part of this group of diseases.

Chronic PTE is a very prevalent condition and one which is ‘silent’, leading to under-diagnosis. It is a severe condition, and its prognosis depends on the timely institution of hypocoagulant therapy. PTE

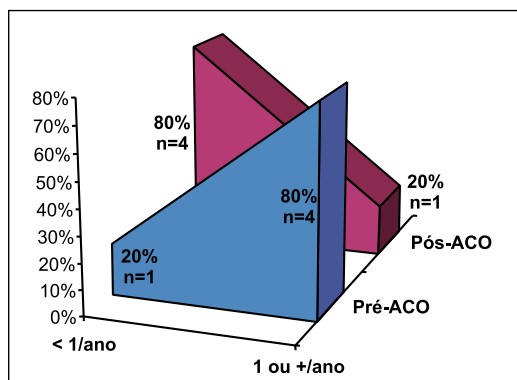


Fig. 8 – Agudizações de asma/ano

**O controlo da asma depende da sua compreensão enquanto doença multifactorial (...)**

### Discussão e conclusões

É, actualmente, aceite que o controlo da asma depende da sua compreensão enquanto doença multifactorial e, portanto, do controlo de todos os mecanismos nela implicados – extrínsecos e intrínsecos.

As comorbilidades que mais frequentemente se apontam como associadas à asma de controlo difícil nunca incluíram o TEP. Todavia, os resultados do presente trabalho parecem apoiar a inclusão do TEP neste conjunto de doenças.

Sendo o TEP crónico uma entidade de elevada prevalência, frequentemente silenciosa, pelo que sub-diagnosticada, grave e cujo prognóstico se encontra na dependência da instituição atempada da terapêutica hipocoagulante, é importante tê-la em conta na avaliação dos doentes asmáticos que não alcançam o controlo da sua doença, apesar de correctamente medicados.

A broncoconstrição induzida pela hipertensão e edema pré-capilar a montante da obstrução arterial pulmonar<sup>7</sup>, a hipocapnia regional<sup>12,13</sup> e os mediadores plaquetários trombóticos<sup>14,15</sup> podem contribuir para os sintomas de tosse e pieira que mimetizam, frequentemente, as agudizações da asma, mas também podem explicar a razão pela qual um indivíduo asmático

should be considered when evaluating asthma patients who cannot achieve control of their disease despite being adequately medicated.

The bronchoconstriction induced by hypertension and precapillary oedema at the level of pulmonary arterial obstruction<sup>7</sup>, local hypocapnia<sup>12,13</sup> and thrombotic mediator platelets<sup>14,15</sup> could contribute to the symptoms of cough and wheezing which frequently mimic acute asthma symptoms. They could also explain why an asthma sufferer with chronic un-treated PTE cannot achieve control of this obstructive disease.

The cases presented here show improvement in the patients who achieve control of asthma after beginning hypocoagulant therapy and a reduced number of annual exacerbations of the disease, meaning if the haemodynamic, hemorrhheologic and biochemical mechanisms involved in the pulmonary thromboembolic processes are under control, it is possible to achieve control of asthma in some patients.

While it is of course necessary to undertake valid trials to test the hypothesis this study puts forward, we feel it is pertinent to consider PTE as a comorbidity associated to difficult-to-treat-asthma.

com TEP crónico não tratado não consegue alcançar o controlo da sua doença obstrutiva. Nos casos apresentados, constatou-se uma melhoria na proporção de doentes que atingiu o controlo da asma após o início da terapêutica hipocoagulante, bem como na redução do número de exacerbações anuais da doença.

Assim, é possível que, controlando os mecanismos hemodinâmicos, hemorreológicos e bioquímicos envolvidos nos processos tromboembólicos pulmonares, se possa alcançar o controlo da asma em determinados indivíduos. Será, naturalmente, necessária a realização de ensaios validados para testar a hipótese levantada neste trabalho, mas julgamos ser pertinente considerar o TEP como uma comorbidade associada à asma de controlo difícil.

## Bibliografia / Bibliography

1. GINA Report WR 2006.
2. Robinson DS *et al.* Systematic assessment of difficult-to-treat asthma. *Eur Respir J* 2003; 22(3):478-83.
3. Masolini M *et al.* The global burden of asthma: executive summary of the GINA dissemination committee report. *Allergy* 2004; 59(5):469-78.
4. Wenzel S. Severe asthma in adults. *Am J Crit Care Med* 2005; 172(2):149-60.
5. Streck ME. Difficult asthma. *Proc Am Thorac Soc* 2006; 3(1):116-23.
6. Torbicki *et al.* Guidelines on diagnosis and management of acute pulmonary embolism. *Eur Heart Journal* 2000; 21:1301-36.
7. Stein PD *et al.* Clinical, laboratory, roentgenographic and electrocardiographic signs in patients with acute pulmonary embolism and no pre-existing cardiac or pulmonary diseases. *Chest* 1991; 100:598-603.
8. Stanek Riedel *et al.* Long-term follow-up of patients with pulmonary thromboembolism. Late prognosis and evaluation of hemodynamic and respiratory data. *Chest* 1982; 81:151-8.
9. Hume M *et al.* Venous thrombosis and pulmonary embolism. Cambridge, Harvard University Press 1970, pp 206-7.
10. Barritt DW. Clinical features of pulmonary embolism. *Lancet* 1961; 1:729-32.
11. Calvo-Romero *et al.* Wheezing in patients with acute pulmonary embolism with and without previous cardiopulmonary disease. *Eur J Emergency Med* 2003; 10(4):288-9.
12. Severinghaus JW *et al.* Unilateral hypoventilation produced in dogs by occluding one pulmonary artery. *J Appl Physiol* 1961; 16:53-60.
13. Swenson EW *et al.* Unilateral hypoventilation in man during temporary occlusion of one pulmonary artery. *J Clin Invest* 1961; 40:828-35.
14. Perol M *et al.* Bronchospasm disclosing pulmonary embolism. *Rev Pneumol Clin* 1990; 46(5):225-8.
15. Divekar V M *et al.* Pulmonary embolism during anaesthesia – case report. *Canad Anaesth Soc J* 1981; 28:277-9.
16. GINA Report WR 2005.