

CONFERÊNCIA*

Asma Intrínseca

(notas para uma conferência)

A BUGALHO DE ALMEIDA**

A *asma brônquica* (A.B.) foi definida num consenso, publicado pelo N.H.L.B.I. no início do presente ano (Janeiro de 1995), como:

"uma alteração inflamatória crónica das vias aéreas, na qual muitas células desempenham um papel activo, particularmente mastócitos, eosinófilos e linfócitos T;

esta inflamação, em indivíduos susceptíveis, origina episódios recorrentes de pieira, dispneia, aperto torácico e tosse, particularmente nocturna ou no início da manhã;

estes sintomas estão, geralmente, associados a uma obstrução generalizada mas variável das vias aéreas, que é, pelo menos, parcialmente reversível, espontaneamente ou através de tratamento;

esta inflamação também origina um aumento da reactividade brônquica a uma variedade de estímulos".

É uma definição extensa, complexa, envolvendo aspectos da patogenia e as suas consequências funcionais.

* Conferência Thomé Villar – XI Congresso de Pneumologia – Coimbra, 1995.

** Chefe de Serviço de Pneumologia do HSM, Professor Agregado de Pneumologia da FML.

Recebido para publicação: 96.1.5

Mas não podemos esquecer que a asma – ou melhor as asma, são afecções extremamente complexas, cuja definição nunca foi simples e precisa, não obstante ter motivado várias reuniões e consensos, pelo menos, nos últimos 37 anos.

Mesmo a actual, fruto da reflexão de 58 personalidades, 27 das quais representando outras tantas Sociedades Científicas e Organizações Médicas afins, engloba uma diversidade de aspectos, que comportam alguns dos mecanismos envolvidos na gênese da obstrução do doente asmático e a sua resultante clínico-funcional.

Uma das dificuldades reside, em nossa opinião, no facto da asma se comportar, por vezes como uma doença, ou seja, uma situação em que se conhecem as condições etiopatogénicas, e outras como uma afecção, isto é, com um quadro sintomático que se relaciona com a lesão, mas sem o conhecimento daquelas.

E é num contexto de certa imprecisão, a par da necessidade de uma sistematização, que têm surgido diferentes classificações, nomeadamente no campo da clínica da asma brônquica.

Uma destas classificações é apresentada por Scadding (12), em 1985, em que a asma é dividida em:

extrínseca – atópica e não atópica;

intrínseca ou criptogénica,
de exercício;
por inalação de agentes químicos.

Tal como muitas outras classificações sobre a clínica da asma, esta é passível de várias críticas — não será este o nosso objectivo, e a sua aceitação generalizada não terá sido um facto.

Inclui, porém, um dos conceitos mais duradouros de que temos conhecimento: o de asma extrínseca e intrínseca.

Embora o termo *intrínseco* já fosse utilizado por H. Salter, em 1859, na sua obra "On Asthma: its pathology and treatment", o significado que, actualmente, tentamos atribuir-lhe deve-se a Rackeman que, em 1918, propõe este termo no sentido de que "a causa essencial do problema está dentro do indivíduo".

Em oposição propõe, igualmente, o termo *extrínseco*.

Desde então, as asma passaram a ser divididas nestes dois grandes grupos.

Valerá a pena, contudo, reflectirmos um pouco sobre esta classificação e, particularmente sobre a definição de asma intrínseca. Intrínseco significa de dentro, interiormente.

Assim, asma intrínseca é aquela em que a causa, ou seja, aquilo que faz com que o problema exista, está dentro do indivíduo.

O que faz com que a asma exista é a inflamação das vias aéreas, como mecanismo major, não sendo despiciente a consideração de outros mecanismos envolvidos.

A base desta situação pode estar alicerçada em situações adquiridas ou não.

Os agentes agressores, desencadeantes ou agravantes, alérgenos ou não, são em alta percentagem de casos exteriores ao indivíduo.

Temos, pois, uma alteração num indivíduo, quase sempre, pelo menos moldada pelo seu meio ambiente.

Desta forma torna-se pouco claro o que é verdadeiramente intrínseco e extrínseco.

Dois exemplos de asma intrínseca são os da hipersensibilidade à aspirina — que ocorre, por vezes, com

outras manifestações como a polipose nasal e urticária, ou a da infecção respiratória associada muitas vezes a labilidade e gravidade destas situações.

"Encaixam" estas situações na letra da definição?

Quando esta terminologia foi proposta, e ainda hoje, estava subjacente uma ideia diferente:

asma extrínseca é aquela em que se identifica um agente responsável no meio ambiente que é, habitualmente, inalado;

se não existe nenhum factor ou agente ambiental reconhecido, denomina-se de intrínseca.

Para evitar possíveis confusões, já em 1978, M. Turner - Warwick propunha que a designação intrínseca fosse substituída por criptogénica (14), denominando-a outros autores de ideopática (17).

Ambas as palavras significam que a origem ou causa é desconhecida, indicando, também, a primeira origem obscura, razão pela qual nos parece mais apropriada, pelo não conhecimento, no momento presente, dos agentes causais.

Sob o ponto de vista da caracterização clínica estas entidades nosológicas têm sido distinguidas por um conjunto de elementos que recordamos no Quadro I.

A asma dita "intrínseca" é uma situação que aparece na idade adulta.

Depois dos 25 anos para alguns (17), na terceira década de vida para outros (11) ou na idade adulta (sem especificação) para terceiros (4).

Numa revisão que fizemos de 180 casos de asma brônquica — Quadro II, sendo 43 (23,9%) as situações cuja origem não detectámos, que denominariamos de asma criptogénica (mas porque o termo ainda não está vulgarizado, continuaremos a chamar de intrínseca —A.I.), a idade média do início das queixas rondava os 40 anos.

Quando comparados com casos de asma alérgica (n=137) observou-se que não só a população era significativamente mais velha quando veio a primeira vez à consulta em média (45,0 vs 21,3 anos p<0,0005), como, também, a asma extrínseca (A.E.) começou muito mais cedo (p<0,001) na vida dos doentes — em média cerca dos 10 anos de idade. A asma denominada "intrínseca" é, habitualmente, uma situação de maior

QUADRO I

	EXTRINSECA		INTRINSECA
	ATÓPICA	NÃO-ATÓPICA	
IDADE DE COMEÇO	INFÂNCIA	ADULTO	> 25 ANOS
SINTOMAS	VARIÁVEIS (ambiente, estação do ano)	RELACIONADOS COM OCUPAÇÃO	CRÔNICOS OU COM VARIACÕES IMPREVISÍVEIS
D. ASSOCIADAS	RINITE	--	SINUSITE, POLIPOSE
H. FAMILIAR	"PESADA"	(?)	SÓ ASMA (?)
PSC	POSITIVAS	NEGATIVAS (ou só 1 pos.)	NEGATIVAS
IgE	ELEVADO	NORMAL (habitualmente)	NORMAL
EOSINOFILIA	NA EXPOSIÇÃO ALERGÊNICA	P.V. NA EXPOSIÇÃO ALERGÊNICA	ALTA

(Adaptado de VanArsdel, 1985)

QUADRO II

		ASMA		P
		EXTRINSECA	"INTRINSECA"	
n		137	43	
SEXO	FEM.	62 (45,3%)	29 (67,5%)	<0,025
	MASC.	75 (54,7%)	14 (32,5%)	
IDADE (anos)		21,3 ± 10,4	45,0 ± 11,7	<0,0005
TEMPO		11,0 ± 8,8	4,8 ± 5,3	<0,001
EVOLUÇÃO (anos)				

gravidade, com sintomatologia crônica e, muitas vezes, com grande labilidade.

Classificando a gravidade de acordo com o Consenso Internacional, e pelos níveis de medicação utilizada – Quadro III, verificamos que as situações mais graves se encontram neste tipo de asma, onde são utilizadas

doses muito elevadas de corticosteróides inalados, mais frequentes os pulsos de corticoterapia sistêmica, sendo neste grupo que se observam os, felizmente raros, corticodependentes. São os doentes que mais necessidade têm de utilizar broncodilatadores em doses, igualmente mais elevadas.

QUADRO III

	LIGEIRA		MODERADA		GRAVE
	1	2	1	2	
AE (n)	82	6	44	4	1
AI (n)	5	0	10	13	15

p < 0,0005

A maior gravidade é, certamente, um dos factores responsáveis pelo maior declínio da função pulmonar que se observa nestes doentes.

Ulrick (16) seguiu 143 asmáticos - 94 com asma intrínseca e 49 com extrínseca, durante 10 anos, observando um declínio médio anual do FEV₁ de 50ml nos doentes AI e de 22,5ml nos portadores de AE.

É um elemento de considerável importância no prognóstico destes doentes.

A função respiratória altera-se porque a estimulação do músculo liso das vias aéreas (m.l.v.a.) determina a sua contracção, o que reduz o diâmetro externo das vias aéreas que, conjuntamente com o aumento da espessura da parede e com as secreções que se formam, determina a redução do lume das vias aéreas e a consequente redução dos débitos e aumento da resistência das vias aéreas.

A deterioração funcional será devida à persistência e agravamento progressivo da obstrução, induzida por uma estimulação constante ou muito frequente de umas vias aéreas hiperreactivas que, na AI, mercê de um mecanismo ainda não invocado, determina o maior declínio.

Referimos esta não invocação porque a génese da hiperreactividade brônquica e a fisiopatologia das asma têm sido descritas como iguais para qualquer um destes tipos.

Nós próprios, há 13 anos, postulámos que os diferentes mecanismos envolvidos poderão, individualmente, contribuir de forma desigual para a génese das alterações da reactividade brônquica (3). Assim, poderemos admitir diferentes tipos de alteração condicionantes da hiperreactividade. Não observámos,

porém, alterações que caracterizassem uma ou outra entidade.

Ainda no que concerne a reactividade brônquica de doentes com asma intrínseca e extrínseca, não foram observadas diferenças significativas entre um grupo de 62 doentes com AI e outro de 38 com AE, testados com histamina em aerossol, no que respeita a duração da asma, o valor do FEV₁ antes da provocação e, mesmo, a prova de hiperreactividade (15).

Apesar de algumas diferenças entre AI e AE, que, temos vindo a descrever, a reflexão que acabámos de fazer leva-nos, por vezes, a duvidar se existem, realmente, estes dois tipos de entidades nosológicas, tão claramente separadas.

Não estaremos perante uma mesma situação na qual, em determinados doentes é possível chegar a um diagnóstico etiológico, e noutros não?

Conhecemos, na actualidade, todos os agentes e factores, eventualmente, implicados?

Não conhecemos doentes que não valorizam devidamente as suas queixas, dificultando a precisão do seu início?

Avaliamos correctamente, sempre, a sua gravidade? E a evolução desta?

As alterações anatomo-patológicas observadas nos casos de asma fatal não permitem distinguir estes dois tipos de asma:

em ambos existe o quadro já conhecido de infiltração celular da submucosa por eosinófilos, neutrófilos, linfócitos, fagócitos mononucleares - com predomínio das primeiras, exsudação e edema intersticial, espessamento da membrana basal, descamação epitelial, hipertrofia do músculo liso (14).

Em biópsias de doentes com AI e AE observou-se, nos primeiros, infiltração celular intensa de linfócitos CD₄⁺, macrófagos, bem como aumento de células exprimindo receptores IL₂ (CD₂₅⁺), e eosinófilos em actividade secretora (EG₂⁺). Em ambas as situações (AI e AE) havia uma correlação significativa entre o número de eosinófilos, a hiperreactividade brônquica determinada pela metacolina e o "score" de sintomas (2).

Esta infiltração de células, e a sua interrelação com diversas citocinas e moléculas de adesão, têm sido estudadas nos dois tipos de asma, e nos vários trabalhos não se observaram diferenças significativas (1,6,8,10,18).

Apenas um admite diferentes padrões de activação celular T e produção de citocinas (19).

Nesta conformidade, é possível conceber um cenário em que várias células - mastócitos, eosinófilos, macrófagos, linfócitos, neutrófilos, plaquetas, activadas quer por mecanismos IgE dependentes, quer por outros mecanismos, libertam e activam um conjunto de substâncias - mediadores pré e neoformados, factores de libertação de histamina, citocinas, moléculas de adesão, que vão exercer diversas acções a nível de outras células efectoras, vasculares, no músculo liso brônquico, no epitélio, cuja resultante final é a inflamação, com todos os seus componentes.

Por outro lado, a manutenção da activação celular vai permitir a perpetuação do processo.

É esta inflamação, como já referimos, a responsável pela hiperreactividade brônquica e pela sintomatologia dos doentes.

Outro aspecto, aparentemente menos controverso prende-se com a síntese da IgE. Recordamos que se considera que os níveis séricos desta imunoglobulina estão, habitualmente, aumentados na AE e normais na AI.

São estes os resultados de alguns estudos e, igualmente, do nosso - Quadro IV, no qual dos 137 doentes com AE só 10 tinham uma IgE sérica total inferior a 120 KU/ml. Mas todos estes asmáticos tinham IgE específicas elevadas.

No outro grupo só 2 doentes tinham IgE elevada, sendo em ambos o Phadiatop negativo e as IgE específicas para ácaros e polens de graus 0 e 1. Um dos

QUADRO IV

	IgE > 120	IgE < 120
AE (n)	127	10
AI (n)	2	41

p < 0,0005

factores invocados para esta diferença é a idade, existindo trabalhos que demonstram a redução progressiva da IgE com o avançar dos anos.

Tal poderia ser o facto, mesmo no nosso grupo de doentes, pois os com asma dita intrínseca são muito significativamente mais velhos.

No entanto, comparando os valores da IgE de dois grupos de 12 doentes cada, com a mesma idade média - Quadro V, verificamos que os portadores de AE têm valores significativamente mais elevados, não obstante o pequeno número da amostra e a grande dispersão de valores.

Mas os factos que acabámos de relatar não são pacíficos pois um trabalho recente (7) conclui que os níveis séricos da IgE nas asmas extrínsecas e intrínsecas são idênticos.

Ainda neste contexto, tem vindo a ser discutido o carácter hereditário da asma, sendo inquestionável que esta doença tem uma incidência familiar aumentada.

No que respeita a AI discute-se, igualmente este facto, havendo quem tenha concluído que quer a AI, quer a AE têm uma ocorrência familiar (9), provavelmente por um mecanismo genético, invocando o aumento da IgE que aparece sob o controle genético, localizado no cromossoma 11q.

No grupo de doentes que estudámos este facto não é tão aparente no que concerne a AI, pois apenas em 11,6% dos casos existe uma referência a ascendentes com asma e/ou rinite, contra 60,6% dos casos com AE - Quadro VI.

Os diferentes elementos que equacionamos e discutimos não respondem, minimamente, às dúvidas que colocamos.

Pelo contrário, a existência de resultados contraditórios em diferentes estudos aumentam-nas e talvez por

QUADRO V

	n	IDADE (anos)	IgE (kU/ml)
AE	12	43 ± 5,7	391,0 ± 317,4
AI	12	43,9 ± 5,6	52,0 ± 49,9
p		> 0,05	< 0,005

QUADRO VI

	ASCEND	DESCEND	COLAT	TOTAL
AE (n)	83 (60,6%)	8	19	110 (80,2%)
AI (n)	5 (11,6%)	6	3	14 (32,5%)

p < 0,01

isso, nas últimas obras que têm sido publicadas sobre asma brônquica, e igualmente no Consenso publicado este ano, as referências à asma intrínseca são mínimas ou inexistentes.

É nossa convicção que, no momento presente, não podemos deixar de a considerar como uma entidade, embora mudando-lhe a designação para criptogénica.

Mas, igualmente, acreditamos que lhe devemos

dedicar muito mais tempo e atenção para que, com o aprofundamento do seu conhecimento, a possamos considerar como tal ou a eliminemos definitivamente.

NOTA:

Agradecemos a colaboração da Sr.^a Dr.^a Emilia Alvares na preparação da casuística apresentada neste manuscrito.

BIBLIOGRAFIA

- BENTLEY AM, DURHAM SR, ROBINSON DS et al. Expression of endothelial and leukocyte adhesion molecules – intercellular adhesion molecule 1, E selectin, and vascular cell adhesion molecule 1 in the bronchial mucosa in steady state and allergen-induced asthma – *J. Allergy Clin Immunol.* (1993), 92 (6), 857.
- BENTLEY AM, MENZ G, STORZ C et al. – Identification of T lymphocytes, macrophages, and activated eosinophils in bronchial mucosa in intrinsic asthma. Relationship to symptoms and bronchial responsiveness – *Am. Rev. Respir. Dis.* (1992), 146 (2), 500.
- BUGALHO DE ALMEIDA, A. – Mecanismos Broncoconstritores em Patologia Respiratória – Dissertação de doutoramento, Lisboa, 1982.
- CLARK T AND REES J. – Practical management of asthma – London 1985.
- Global Strategy for Asthma Management and Prevention – NHLBI/WHO Workshop report – National Institutes of Health, Jan. 1995.
- JEFFERY PK – Comparative morphology of the airways in asthma and chronic obstructive pulmonary disease – *Am. J. Respir. Crit. Care Med* (1994) 150, S6.
- MITRA S, KAR S, DUTTA SK et al. – Serum IgE levels and its clinical correlation with varying patterns of bronchial asthma and nasal allergy – *J. Assoc. Phis. India* (1994), 42 (1), 13.
- OEHLING AG, WALKER C, VIRCHOW JC et al. – Correlation between blood eosinophils, T helper cell activity markers and pulmonary function in patients with allergic and intrinsic asthma – *J. Invest. Allergol. Clin. Immunol.* (1992), 2 (6), 295.
- PIRSON F, CHARPIN D, SANSONETTI M et al. – Is intrinsic asthma a hereditary disease? – *Allergy* (1991), 46, 367.

10. RICCI M, MATUCCI A, ROSSI O – Current advances in various aspects of chronic obstructive bronchopneumopathy and in the pathogenesis of bronchial asthma – *Ann. Ital. Med. Int.* (1993), 8 (2), 95.
11. RODRIGUES JR, VIEIRA LF, SANCHEZ SO, BAELO MC – Asma intrinseca – in *Tratado de Alergologia e Imunologia Clinica – Tomo III* – Ed. SEAIC, Madrid, 1986.
12. SCADDING JG – Definition and clinical categorization – in *Bronchial Asthma, 2nd Edition* – Ed E.B. Weiss, M.S. Segal, M. Stein – Little, Brown and Comp. – Boston, 1985.
13. SHEN HH, LIN FG, HU YM – Clinical significance of human basophil releasibility in bronchial asthma – *Chung Hua Nei Ko Tsa Chih* (1991), 30 (9), 593.
14. TURNER – WARWICK M – The Asthmas – in *Immunology of the lung* – Ed. Edward Arnold, London, 1978.
15. ULRIK CS – Bronchial responsiveness to inhaled histamine in both adults with intrinsic and extrinsic asthma: the importance of prechallenge forced expiratory volume – *J. Allergy Clin Immunol.* (1993), 91, 120.
16. ULRIK CS, BACKER V, DIRKSEN A – A 10 year follow-up of 180 adults with bronchial asthma: factors important for the decline in lung function – *Thorax* (1992), 47 (1), 14.
17. VAN ARSDEL PP – Diagnostic and laboratory considerations – in *Bronchial Asthma, 2nd Edition* – Ed. E. B. Weiss, M. S. Segal, M. Stein – Little, Brown and Comp. – Boston, 1985.
18. VIRCHOW JC, KROEGEL C, WALKER C et al. – Cellular and immunological bronchial asthma – *Lung* (1994), 179 (6), 313.
19. WALKER C – The immunology of extrinsic and intrinsic asthma – *Agents – Actions – Suppl* (1993), 43, 97.