

Artigo de revisão de literatura

Asma e doença pulmonar obstrutiva crónica: síndrome de sobreposição asma-DPOC

Asthma and chronic obstructive pulmonary disease: overlap syndrome asthma-COPD

Flávia Figueira¹, Augusto Manuel¹, Liliana Raposo^{1,2*}

¹ Escola Superior de Saúde da Cruz Vermelha Portuguesa, Área de Ensino da Cardiopneumologia, 1350-125, Lisboa, flaviafigueira3238@esscvp.eu, augustomanuel3263@esscvp.eu

² Centro Hospitalar de Lisboa Norte, EPE, Hospital Pulido Valente, Serviço de Pneumologia, Unidade de Fisiopatologia Respiratória, 1769-001, Lisboa, lraposo@esscvp.eu

A síndrome de sobreposição Asma-Doença Pulmonar Obstrutiva Crónica (ACOS) deriva da sobreposição entre duas patologias obstrutivas e inflamatórias, mas com características diferentes: a asma é definida como uma doença alérgica normalmente desenvolvida durante a infância, que leva a uma obstrução intermitente e geralmente reversível das vias aéreas enquanto a DPOC inicia-se normalmente após a 4.ª década de vida e é caracterizada por limitação do fluxo aéreo persistente geralmente progressiva associada a uma resposta inflamatória crónica das vias aéreas. Alguns estudos demonstram que o diagnóstico de ACOS deve ser definido pela diminuição da relação $FEV_1/FVC < 70\%$ após o uso de um broncodilatador; a existência de aumento do $FEV_1 \geq 15\%$ e ≥ 400 ml ou aumento do $FEV_1 \geq 12\%$ e ≥ 200 ml após utilização de broncodilatador; eosinofilia na expetoração e história positiva de asma; elevação da IgE total e história de atopia. Outros sugerem que a capacidade de transferência alvéolo-capilar pelo monóxido de carbono (DL_{CO}) é o parâmetro a considerar na sua identificação.

O presente artigo tem como objectivo identificar e compilar as principais características clínicas e funcionais que caracterizam os doentes com ACOS.

Pesquisou-se artigos da base PubMed e MEDLINE, que resultou em 18 artigos disponíveis.

Após a leitura dos artigos verificou-se que não existe consenso quanto à definição, a prevalência e os parâmetros a identificar na ACOS. Alguns autores mostraram que pacientes com ACOS são, com maior frequência de mais idade, do género feminino, com história atual e/ou passada de tabagismo, e diminuição da relação FEV_1/FVC .

The overlap syndrome Pulmonary Asthma-Disease Chronic Obstructive (ACOS) derives from the overlap between two obstructive and inflammatory conditions, but with different characteristics: asthma is defined as an allergic disease usually developed during childhood, which leads to an intermittent obstruction and generally reversible airway, while COPD starts up normally after the 4th decade of life and is generally characterized by progressive limitation of airflow associated with persistent chronic inflammatory airway response. Some studies show that a diagnosis of ACOS should be defined by the relative decrease of $FEV_1/FVC < 70\%$ after the use of a bronchodilator; the existence of an increase in $FEV_1 \geq 15\%$ and ≥ 400 ml or increase of $FEV_1 \geq 12\%$ and ≥ 200 ml after bronchodilator use; eosinophilia in sputum and positive history of asthma; elevated total IgE and history of atopy. Others suggest that the transfer of alveolar-capillary capacity for carbon monoxide (DL_{CO}) is the parameter to consider.

This present work aims to identify and compile the main clinical and functional features that characterize patients with ACOS.

Search in PubMed and MEDLINE resulted in 18 articles available.

After reading the articles we found out that there is no consensus on the definition, prevalence and parameters to identify ACOS. Some authors have shown that patients with ACOS are more often older, female gender, with current and/or past smoking history, and decrease of FEV_1/FVC .

PALAVRAS-CHAVE: asma; DPOC; sobreposição asma-DPOC.

KEY WORDS: asthma; COPD; asthma-COPD overlap syndrome.

Submetido em 15 janeiro 2016; Aceite em 17 fevereiro 2016; Publicado em 31 março 2016.

* **Correspondência:** Liliana Raposo.

Morada: 1350-125, Lisboa, Portugal, Avenida de Ceuta, Edifício Urbiceuta, Piso 6. **Email:** lraposo@esscvp.eu.

INTRODUÇÃO

A asma e a doença pulmonar obstrutiva crónica (DPOC) são doenças respiratórias crónicas das vias aéreas. Apesar de ambas serem obstrutivas e inflamatórias, existem algumas características que as distinguem: a asma é definida como uma doença alérgica normalmente desenvolvida durante a infância, caracterizada por hiperreactividade brônquica (AHR) que leva a obstrução intermitente e geralmente reversível das vias aéreas¹, ao passo que a DPOC é caracterizada por limitação do fluxo aéreo persistente, geralmente progressiva, que surge a partir da 4.^a década de vida e está associada a uma resposta inflamatória crónica das vias aéreas. Exacerbações e comorbidades contribuem para a gravidade global em pacientes individuais².

A coexistência destas duas patologias pode acontecer, o misto fenótipo asma-DPOC (síndrome de sobreposição asma-DPOC - ACOS) sendo que ainda não existe consenso para a caracterização dos parâmetros que identificam a mesma, nem estudos suficientes relativamente à sua prevalência.

Por esse motivo parece importante a realização de uma revisão da literatura cujo objetivo principal é identificar e compilar as principais características clínicas e os parâmetros funcionais que caracterizam os doentes com ACOS.

METODOLOGIA

Foi realizada uma pesquisa bibliográfica na PubMed e MEDLINE, usando as seguintes palavras-chaves: asma, doença pulmonar obstrutiva crónica, síndrome de sobreposição asma-DPOC e seus equivalentes em inglês e espanhol. Foram considerados artigos originais de investigação, artigos de revisão de literatura e ainda documentos noutra formato que contivessem informações pertinentes e relevantes para a temática em estudo. Apenas foram considerados nesta revisão de literatura estudos realizados em humanos.

Não foi estabelecido nenhum limite temporal em termos de datas de publicação para a inclusão dos artigos, optando-se por utilizar todos os artigos disponíveis de forma livre na Internet e que contivessem um conteúdo considerado relevante. Foram reunidos 55 artigos, dos quais foram excluídos 37 por não estarem diretamente relacionados com o tema ou por serem repetidos, restando 18 estudos utilizados na realização deste trabalho.

CRITÉRIOS DE DEFINIÇÃO DE ACOS

Alguns autores como Nielsen e colegas³ definem a ACOS como um fenótipo misto, com a combinação de características de ambas as patologias. Outros autores^{4,5} definem a ACOS como uma síndrome que afeta adultos, geralmente com uma história significativa de tabagismo, uma obstrução do fluxo aéreo parcialmente reversível ou fixa e evidência de atopia ou asma.

Já Papaiwannou e colegas⁶ definem a ACOS como sendo de um dos dois tipos clínicos: 1- asma com obstrução do débito aéreo parcialmente reversível, com enfisema ou capacidade de transferência alvéolo-capilar pelo monóxido de carbono (DL_{CO}) reduzida (< 80% do previsto); ou 2- DPOC com enfisema com ou sem alergias ambientais ou DL_{CO} diminuída, ou com obstrução do débito aéreo parcialmente reversível ou irreversível.

Kiljander e colegas⁷ também definiram a ACOS como sendo um diagnóstico de DPOC em pacientes com asma previamente diagnosticada, ou obstrução das vias aéreas reversível acompanhada de sinais ou

sintomas de aumento da reversibilidade da obstrução.

Um grupo de especialistas em DPOC⁸ propôs duas formas para considerar a síndrome de sobreposição. Critérios *major*: resposta muito positiva ao broncodilatador no volume expiratório forçado no 1.º segundo (FEV_1): $FEV_1 \geq 400$ mL e $\geq 15\%$, eosinofilia na expectoração e história pessoal de asma; Critérios *minor*: aumento da IgE sérica total, história prévia de atopia e prova de broncodilatação positiva ($FEV_1 \geq 200$ mL e $\geq 12\%$) em duas ou mais ocasiões. Estes autores defendem que para ser considerado ACOS, o paciente deve cumprir os dois critérios *major* ou um *major* e dois *minor*.

No que respeita à resposta ao broncodilatador verificámos a existência de cinco estudos realizados com o objetivo de identificar e quantificar a sua resposta em doentes com ACOS: um estudo realizado por Brzostek e Kokot⁹ teve como objetivo identificar o fenótipo típico da sobreposição asma-DPOC. Analisaram dados de pacientes durante 18 meses, tendo verificado que 68% dos mesmos apresentavam dispneia de esforço e tosse produtiva e 63% apresentavam dispneia paroxística com sibilância. Observaram que os doentes apresentaram comprometimento persistente da função respiratória, apresentando um $FEV_1 < 80\%$ do previsto pós broncodilatador e que a resposta ao mesmo traduziu-se num aumento no $FEV_1 > 200$ mL e 12% em relação ao basal e na relação $FEV_1/FVC < 70\%$ pós broncodilatador.

Noutro estudo³ foram analisados 350 pacientes asmáticos com idade superior a 65 anos durante seis meses, em que 101 foram classificados como tendo ACOS com base em questionários e testes objetivos. Também foi verificado um aumento do FEV_1 de ≥ 200 mL e $\geq 12\%$ em relação ao valor basal após a administração de um broncodilatador e uma relação $FEV_1/FVC < 70\%$ pós broncodilatador.

Por outro lado, Miravittles e colegas⁸ realizaram um trabalho no qual participaram 26 pneumologistas. Destes, 20 (77%) eram homens e 6 mulheres (23%), com a média de idade de 49 anos. Verificaram a existência de uma diferença significativa na resposta

ao broncodilatador em 84% dos indivíduos em estudo com um aumento do $FEV_1 \geq 15\%$ e ≥ 400 ml em comparação com os valores basais.

Também Barrecheguren e colegas¹⁰, realizaram um estudo observacional com 3.125 pacientes com o objetivo de identificar as características principais da ACOS. Os critérios de inclusão foram idade ≥ 40 anos, fumadores ou ex-fumadores e a existência de uma relação $FEV_1/FVC < 70\%$ após prova de broncodilatação. Os critérios de exclusão foram a presença de outras doenças respiratórias graves (fibrose quística, neoplasia ativa). Os doentes foram divididos em dois grupos ACOS: Grupo 1 - de acordo com o Global Strategy for Asthma Management and Prevention (GINA)¹¹ critérios maior: prova de broncodilatação positiva, melhoria no $FEV_1 \geq 15\%$ e ≥ 400 ml, eosinofilia na expectoração ou diagnóstico prévio de asma antes dos 40 anos. Critérios menor: IgE total elevada, história anterior de atopia ou um pós broncodilatador positivo no $FEV_1 (\geq 12\% \text{ e } \geq 200 \text{ ml})$. Grupo 2: pacientes com ACOS, diagnosticados apenas com base na história de asma antes dos 40 anos, mas que não preenchem os critérios de diagnóstico do consenso Espanhol. Em conclusão, verificou-se que o diagnóstico de ACOS nos dois grupos é semelhante. Harada e colegas¹², classificaram a ACOS como tendo o diagnóstico prévio de asma, história de tabagismo de pelo menos 10 unidades/maço/ano (UMA), com obstrução persistente, um $FEV_1/FVC < 70\%$ pós Bd e sintomas respiratórios como dispneia de esforço e tosse com expectoração. Analisaram 650 pacientes de entre os quais 176 (27%) apresentaram os critérios anteriores para identificação da ACOS.

PREVALÊNCIA E FREQUÊNCIA DE ACOS

Papaiwannou e colegas⁶ estudaram a prevalência do ACOS nos Estados Unidos da América (EUA), comparando com a DPOC e a asma isoladamente. Verificaram que 14,2 milhões de adultos têm DPOC e 25 milhões têm asma, que os pacientes com ACOS são fumadores ou não fumadores com asma que progride para DPOC, e a sua prevalência aumenta com a idade, numa estimativa de 10% em pacientes com menos de 50 anos e 50%, em pacientes com mais de 80 anos.

Resultados diferentes foram encontrados por Marco e colegas⁴, na população geral italiana, em que através de um questionário de triagem, verificaram que a prevalência de ACOS foi de 1,6%, 2,1% e 4,5%, nos grupos etários 20-40, 45-64, 65-84 anos, respetivamente.

Ainda no que se refere à frequência de ACOS, Gibson e colegas¹³ estudaram o padrão de complicações das vias aéreas e o padrão de inflamação das mesmas em 44 indivíduos com idade superior a 55 anos com doença obstrutiva das vias aéreas estável (asma e/ou DPOC). Os participantes eram predominantemente ex-fumadores. Foi encontrada atopia mais elevada na asma (100%), enquanto os doentes com ACOS apresentaram uma taxa de atopia intermédia (64%). De salientar que este trabalho tem uma amostra relativamente diminuta, para um estudo de prevalência.

Relativamente ao género, os resultados dos estudos diferem, apontando dois deles para a existência de maior prevalência de ACOS para o género feminino e um para o género masculino.

Barrecheguren e colegas¹⁰ recrutaram 3.125 indivíduos, com uma média de FEV_1 de 53% relativamente ao previsto. Foi realizada uma comparação das variáveis demográficas, antropométricas e clínicas entre pacientes ACOS e não-ACOS observando-se que os pacientes com ACOS eram mais jovens e com maior prevalência no género feminino relativamente aos pacientes com DPOC ou asma isoladamente.

Também Kiljander e colegas⁷, estudaram 219 indivíduos fumadores ou ex-fumadores, com uma carga tabágica superior a 10 (UMA) e com diagnóstico de asma, com o objetivo de investigar a prevalência de ACOS entre pacientes asmáticos, fumadores ou ex-fumadores. Foram considerados como tendo ACOS se apresentassem uma relação FEV_1/FVC inferior a 70% após administração de um broncodilatador. Os 119 indivíduos que foram incluídos na análise, tinham uma idade média de 58 anos. Um total de 83 dos pacientes eram fumadores com uma carga tabágica > 20 UMA, sendo 112 do género feminino. 52 (23,7%) dos indivíduos mostraram ter uma relação

$FEV_1/FVC < 70\%$ pós broncodilatador, que foi utilizado como critério para a sobreposição. Uma vez mais para um estudo de prevalência, parece-nos uma amostra reduzida, pelo que consideramos importante a realização de mais trabalhos sobre esta temática.

Já Harada e colegas¹², realizaram um estudo com 2.214 pacientes para compararem características de pacientes com asma e ACOS, e verificaram que os pacientes com ACOS eram com maior frequência mais velhos, do género masculino, com percentagem elevada de história atual e passada de tabagismo, e diminuição da relação FEV_1/FVC (% do previsto) relativamente à obtida no estudo das patologias asma e DPOC isoladamente.

Cosio e colegas¹¹, efetuaram um estudo de coorte em que a proporção de pacientes com características de asma e DPOC foi variável. A prevalência foi de 15% de indivíduos com asma e 20% com DPOC dependendo dos critérios de diagnóstico. Verificaram que 125 pacientes foram identificados com ACOS no início do estudo, e apenas dois (1,6%) não sustentaram os critérios de ACOS um ano após seguimento.

DL_{CO} E ACOS

Chung e colegas¹⁴ realizaram um estudo com o objetivo de caracterizar a ACOS e investigar o seu impacto na auto-avaliação de saúde. Este incluiu 9.104 indivíduos, em que 210 foram considerados como tendo ACOS, 700 DPOC, 560 asma (os restantes compostos por outras patologias) e uma história de sibilância auto-referida. Mostraram que os pacientes eram maioritariamente do género masculino, com uma média de idades de 60 anos e fumadores ou ex-fumadores. Identificaram que a DL_{CO} se encontrava reduzida no grupo com ACOS, relativamente à DPOC, enquanto a média da DL_{CO} no grupo dos asmáticos se manteve dentro dos limites da normalidade.

Lim e colegas¹⁵ ao estudarem dois grupos de indivíduos, um com ACOS e outro com asma, verificaram que a DL_{CO} dos primeiros estava diminuída, apresentando um valor inferior a 80% do previsto, relativamente aos doentes com asma,

isoladamente.

Uma vez mais, parece-nos pertinente a realização de trabalhos que incluam a DL_{CO} como parâmetro a analisar na identificação de ACOS, uma vez que é sabido que os resultados deste teste são essencialmente diferentes em doentes com as patologias de asma e DPOC, isoladamente.

ACOS E CUSTOS NA SAÚDE

Alguns estudos concordam que a gravidade das exacerbações e os gastos em saúde dos doentes com ACOS é elevado: observaram que estes pacientes apresentam mais sintomas respiratórios, realizam mais terapêutica comparativamente aos indivíduos com asma ou DPOC isoladas e o número de exacerbações e hospitalizações são mais elevados, originando maiores custos de saúde¹³⁻¹⁵.

A ACOS apresenta-se associada a diversas comorbilidades, como hipertensão arterial, rinite alérgica, doença do refluxo, osteoporose, diabetes e outras^{3,16}. Num outro estudo¹⁷ realizado para avaliar os custos de saúde entre pacientes com asma e doentes com ACOS constatou-se que as médias anuais dos custos relacionados com os cuidados da asma eram de 14% na sua totalidade em comparação com os custos de ACOS que atingiram 34%, o que por sua vez representava o dobro das co-morbilidades, deslocações às urgências e hospitalizações.

Por sua vez, estudos realizados para identificar os gastos em saúde de doentes com esta síndrome, identificaram que a gravidade da ACOS foi avaliada consoante o número de exacerbações tratadas em ambulatório e o número de internamentos, o que resultou em elevados gastos para a saúde^{9,18}.

CONSIDERAÇÕES FINAIS

Verificou-se que não existe consenso sobre vários

aspectos clínicos e diagnósticos dos doentes com ACOS. A maioria dos artigos refere que o diagnóstico de ACOS deve ser definido pela relação $FEV_1/FVC < 70\%$ após o uso de um broncodilatador; a existência de aumento do $FEV_1 \geq 15\%$ e ≥ 400 ml ou aumento do $FEV_1 \geq 12\%$ e ≥ 200 ml após utilização de broncodilatador; eosinofilia na expetoração e história prévia de asma; elevação da IgE total e história de atopia.

Apesar da escassez de artigos relacionando a DL_{CO} e a ACOS, notou-se que a DL_{CO} destes pacientes parece estar diminuída, provavelmente à custa da DPOC e não da asma, onde nesta última, este parâmetro está na maioria das vezes dentro dos valores da normalidade.

Verifica-se a necessidade de realização de mais trabalhos científicos acerca da prevalência de ACOS, tendo em conta que quer a terapêutica administrada a estes doentes, quer a progressão da patologia são distintas relativamente à asma e à DPOC enquanto patologias isoladas.

Também no que respeita os custos de saúde relacionados com doentes com ACOS, existem poucos trabalhos científicos, o que nos permite considerar que são necessários novos trabalhos sobre a ACOS, para se poder compreender melhor esta síndrome, e contribuir para um melhor diagnóstico e seguimento destes doentes.

REFERÊNCIAS

1. Global Initiative for Asthma e Global Initiative for Chronic Obstructive Lung Disease. Diagnosis of diseases of chronic airflow limitation: Asthma, COPD and Asthma-COPD Overlap Syndrome (ACOS) [página inicial na Internet]. 2014 [citado 2016 Fev 17]. Disponível em: <http://www.goldcopd.org/uploads/users/files/AsthmaCOPDOverlap.pdf>
2. Alshabanat, Zafari, Albanyan, Dairi, FitzGerald. Asthma and COPD Overlap Syndrome (ACOS): A systematic review and meta analysis. PLOS ONE [periódico online]. 2015 [citado 2016 Fev 17]; 10: e0136065. Disponível em: <http://journals.plos.org/plosone/article?id=10.1371/journal.pone.0136065>
3. Nielsen, Bårnes, Ulrik. Clinical characteristics of the asthma-COPD overlap syndrome – A systematic review. International Journal of COPD [periódico online]. 2015 [citado 2016 Fev 17]; 10: 1443-54. Disponível em: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC4524387/pdf/copd-10-1443.pdf>
4. Marco, Marcon, Rossiet al. Asthma, COPD and overlap syndrome: A longitudinal study in young European adults. Eur Respir J. 2015; 46: 671–9.
5. Zeki, Schivo, Chan, Albertson, Louie. The asthma-COPD overlap syndrome: A common clinical problem in the elderly. Journal of Allergy [periódico online]. 2011 [citado 2016 Fev 17]; 2011. Disponível em: <http://www.hindawi.com/journals/ja/2011/861926/>
6. Papaiwannou, Zarogoulidis, Porpodis, et al. Asthma-chronic obstructive pulmonary disease overlap syndrome (ACOS): Current literature review. J Thorac Dis [periódico online]. 2014 [citado 2016 Fev 17]; 6: S146-51. Disponível em: <http://jtd.amegroups.com/article/view/2182/html>
7. Kiljander, Helin, Venho, Jaakkola, Lehtimäki. Prevalence of asthma-COPD overlap syndrome among primary care asthmatics with a smoking history: A cross-sectional study. Primary Care Respiratory Medicine [periódico online]. 2015 [citado 2016 Fev 17]; 25. Disponível em: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC4504195/pdf/npjpcrm201547.pdf>
8. Miravittles, Alcázar, Alvarez et al. What pulmonologists think about the asthma-COPD overlap syndrome. International Journal of COPD [periódico online]. 2015 [citado 2016 Fev 17]; 10: 1321-30. Disponível em: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC4507793/pdf/copd-10-1321.pdf>
9. Brzostek e Kokot. Asthma-chronic obstructive pulmonary disease overlap syndrome in Poland. Findings of an epidemiological study. Postep Derm Alergol [periódico online]. 2014 [citado 2016 Fev 17]; XXXI: 372-9. Disponível em: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC4293393/pdf/PDIA-31-24034.pdf>
10. Barrecheguren, Román-Rodríguez, Miravittles. Is a previous diagnosis of asthma a reliable criterion for asthma-COPD overlap syndrome in a patient with COPD? International Journal of COPD [periódico online]. 2015

- [citado 2016 Fev 17]; 10: 1745-52. Disponível em: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC4562730/pdf/copd-10-1745.pdf>
11. Cosio, Soriano, López-Campos et al.. Defining the asthma-COPD overlap syndrome in a COPD cohort. *Chest* [periódico online]. 2016 [citado 2016 Fev 17]; 146: 45-52. Disponível em: http://ac.els-cdn.com/S0012369215001373/1-s2.0-S0012369215001373-main.pdf?_tid=0d38fccc-f5eb-11e5-8ceb-00000aab0f26&acdnat=1459282739_d139ac08cdb3afc4e27144528384ebf0
 12. Harada, Yamasaki, Fukushima et al. Causes of death in patients with asthma and asthma–chronic obstructive pulmonary disease overlap syndrome. *International Journal COPD* [periódico online]. 2015 [citado 2016 Fev 17]; 10: 595-602. Disponível em: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC4370684/pdf/copd-10-595.pdf>
 13. Gibson, Simpson. The overlap syndrome of asthma and COPD: What are its features and how important is it? *Thorax* [periódico online]. 2009 [citado 2016 Fev 17]; 64: 728–35. Disponível em: <http://thorax.bmj.com/content/64/8/728.full.pdf+html>
 14. Chung, Kong, Lee, Lee, Ryu, Chang. Characteristics and self-rated health of overlap syndrome. *International Journal of COPD* [periódico online]. 2014 [citado 2016 Fev 17]; 9: 795-804. Disponível em: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC4113567/pdf/copd-9-795.pdf>
 15. Lim, Choi, Lee et al. Responsiveness to inhaled corticosteroid treatment in patients with asthma and chronic obstructive pulmonary disease overlap syndrome. *Annals of Allergy, Asthma & Immunology*. 2014; 113: 652–7.
 16. Melbye, Drivenes, Dalbak, Leinan, Høegh-Henrichsen, Østrem. Asthma, chronic obstructive pulmonary disease, or both? Diagnostic labeling and spirometry in primary care patients aged 40 years or more. *International Journal of COPD* [periódico online]. 2011 [citado 2016 Fev 17]; 6: 597-603. Disponível em: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC3224654/pdf/copd-6-597.pdf>
 17. Verdier, Andersson, Kern, Zhou, Tunceli. Asthma and chronic obstructive pulmonary disease overlap syndrome: Doubled costs compared with patients with asthma alone. *Value in Health*. 2015; 18: 759-66.
 18. Menezes, Oca, Pérez-Padilla et al. Increased risk of exacerbation and hospitalization in subjects with an overlap phenotype: COPD-Asthma. *Chest* [periódico online]. 2014 [citado 2016 Fev 17]; 145: 297–304. Disponível em: http://journal.publications.chestnet.org/data/Journals/CHEST/929712/chest_145_2_297.pdf